

再審査報告書

令和 4 年 7 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	セララ錠 25 mg セララ錠 50 mg
有 効 成 分 名	エプレレノン
申 請 者 名	ヴィアトリス製薬株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 高血圧症 2. <u>下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者慢性心不全</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<高血圧症> 通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50 mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100 mg まで増量することができる。 <慢性心不全> <u>通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 25 mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から 4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50 mg へ増量する。</u> <u>ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25 mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25 mg とする。</u> <u>なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成 19 年 7 月 31 日 2. <u>平成 28 年 12 月 19 日** (効能・効果及び用法・用量の追加)</u>
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 4 年
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。**</u>
備 考	* 再審査申請後の令和 3 年 9 月 1 日付けでファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ承継された。 **当該承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

セララ錠 25 mg 及び同錠 50 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 高カリウム血症 低血圧関連事象 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害 CYP3A4 阻害薬との併用 	<ul style="list-style-type: none"> 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性 腎機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 慢性心不全患者における使用実態下での本剤の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (慢性心不全) 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (慢性心不全) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (セララを適正にご使用いただくための) の作成・配布 患者向け資材 (セララを服用される患者さんへ) の作成・配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査 (慢性心不全)	
目的	慢性心不全患者の使用実態下における本剤の安全性、特に中等度腎機能障害を有する慢性心不全患者の使用実態下における本剤の安全性について把握する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 高カリウム血症、低血圧関連事象 <重要な潜在的リスク> 腎機能障害、CYP3A4 阻害薬との併用 <重要な不足情報> 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性、腎機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項	慢性心不全患者における使用実態下での本剤の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の投与目的が慢性心不全である患者で、本剤の投与開始日を含めて 14 日以内に登録された症例
実施期間	平成 29 年 7 月～令和 2 年 6 月
目標症例数	安全性解析対象症例として慢性心不全患者 1,000 例 (うち中等度腎機能障害を有する症例を少なくとも 300 例含む)
観察期間	本剤の投与開始日から 1 年 (52 週間) まで
実施施設数	143 施設
収集症例数	1,164 例
安全性解析対象症例数	1,139 例
有効性解析対象症例数	1,139 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材（セララを適正にご使用いただくために）の作成・配布の概要

医療従事者向け資材（セララを適正にご使用いただくために）の作成・配布	
目的	以下の安全性検討事項に関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
安全性検討事項	高カリウム血症、CYP3A4阻害薬との併用、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性、腎機能障害を有する患者における安全性
具体的な方法	本剤納入先に提供し、本剤の適正使用を依頼する。
実施期間	平成28年12月19日～実施中

表5 患者向け資材（セララを服用される患者さんへ）の作成・配布の概要

患者向け資材（セララを服用される患者さんへ）の作成・配布	
目的	以下の安全性検討事項に関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
安全性検討事項	高カリウム血症、低血圧関連事象
具体的な方法	本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成28年12月19日～実施中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象1,139例のうち68例に73件の副作用が認められ、発現した副作用は、高カリウム血症16例、腎機能障害12例等であった。本調査における副作用発現割合は6.0%（68/1,139例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合30.6%（34/111例）に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の使用成績調査での発現状況は表6のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。

表6 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,139例	
	重篤 発現症例数（発現割合）	非重篤 発現症例数（発現割合）
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
高カリウム血症 ^{※1}	3 (0.3%)	20 (1.8%)
低血圧関連事象 ^{※2}	1 (0.1%)	16 (1.4%)
重要な潜在的リスク		
腎機能障害 ^{※3}	1 (0.1%)	13 (1.1%)
CYP3A4阻害薬との併用 ^{※4}	0	0

下記において、基本語を「PT」とする。

※1：使用成績調査の調査票の「有害事象」の頁で「高カリウム血症に関連する事象」又は「上記2つの事象に該当（「低血圧に関連する事象」かつ「高カリウム血症に関連する事象」）」にチェックが付いて報告された事象名のMedDRA PTのうち、本剤との因果関係を否定できない事象（副作用）

※2：使用成績調査の調査票の「有害事象」の頁で「低血圧に関連する事象」又は「上記2つの事象に該当（「低血圧に関連する事象」かつ「高カリウム血症に関連する事象」）」にチェックが付いて報告された事象名のMedDRA PTのうち、本剤との因果関係を否定できない事象（副作用）

※3：MedDRA PT 急性腎障害、慢性腎臓病、腎不全、腎機能障害

※4：使用成績調査の調査票の「前治療薬及び併用薬」の頁で「強力なCYP3A4阻害薬（イトラコナゾール、リトナビル、ネルフィナビル）※併用禁忌」又は「その他のCYP3A4阻害薬」の併用「あり」と報告された症例（7例）に発現した副作用

重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象のうち、「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」¹⁾ 50例において、7例8件（高カリウム血症、徐脈、低血圧、薬疹、腎機能障害、浮腫、血圧上昇及び血中カリウム増加 各1件）の副作用が認められた。副作用発現割合は14.0%（7/50例）であり、「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」に該当しない症例での副作用発現割合（5.5%（60/1,085例））より高かった。糖尿病は心不全と密接に関連し、心不全の独立したリスク因子として知られていることから（急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年度改訂版）；日本循環器学会／日本心不全学会）、今後も「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」への本剤投与時には血清カリウム値をより頻回に測定し、高カリウム血症のリスクに対する注意喚起を継続することが重要であると考えられる。

また、「腎機能障害を有する患者」における安全性として、推定クレアチニンクリアランス値別の副作用発現状況を検討したところ、推定クレアチニンクリアランス値が30 mL/min未満の症例、30 mL/min以上50 mL/min未満の症例、50 mL/min以上の症例における副作用発現割合はそれぞれ8.7%（8/92例）、9.5%（30/316例）、4.8%（25/524例）であった。推定クレアチニンクリアランス値が50 mL/min以上の症例と比較して30 mL/min未満の症例及び30 mL/min以上50 mL/min未満の症例では副作用発現割合が高かったことから、今後も本剤の添付文書の「用法及び用量」に従い、腎機能障害の重症度に応じた適正使用ならびに使用上の注意を遵守して適正使用を推進していくことが重要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用²⁾のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は88例102件、予測できない重篤な副作用は82例100件、予測できない非重篤な副作用は217例251件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で5件以上収集された副作用は表7のとおりであった。情報不足のために本剤との因果関係を判断することが困難な症例が多く、いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断したが、今後も情報収集に努め、同様の報告に留意する。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	288	351	82	100	217	251
代謝および栄養障害	20	20	13	13	7	7
低カリウム血症	11	11	11	11	0	0

¹⁾ 使用成績調査の調査票の「病歴」の頁において「微量アルブミン尿または蛋白尿」かつ「糖尿病」に該当すると報告された症例。

²⁾ 再審査期間中に収集した情報のうち、使用理由が高血圧症の症例は原則として対象外としたが、慢性心不全を合併している場合は対象に含めた。

神経系障害	19	19	2	2	17	17
味覚不全	8	8	0	0	8	8
心臓障害	18	18	14	14	4	4
心不全	8	8	8	8	0	0
胃腸障害	23	24	3	3	20	21
嚥下障害	11	11	1	1	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	31	34	14	14	17	20
死亡	7	7	7	7	0	0
状態悪化	5	5	5	5	0	0
浮腫	7	7	0	0	7	7
臨床検査	125	133	13	14	112	119
血圧上昇	8	8	0	0	8	8
血中アルドステロン増加	8	8	1	1	7	7
血中カリウム減少	54	54	8	8	46	46
糸球体濾過率減少	5	5	0	0	5	5
脳性ナトリウム利尿ペプチド減少	9	9	0	0	9	9
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	10	10	0	0	10	10

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 1,139 例のうち、投与開始から 1 年（52 週）時点における死亡（全死亡及び心血管死）は 44 例（3.9%、44/1,139 例）で、このうち心血管死による死亡は 15 例（死因の内訳：心不全 7 例、心突然死 4 例、不整脈 3 例及び脳血管疾患 1 例）であった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）成績と直接比較することは困難であるものの、本調査の有効性解析対象のうち、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）の被験者に近い集団として抽出した、年齢 55 歳以上かつ左室駆出率（LVEF）35%以下の症例 110 例における死亡（全死亡及び心血管死）の発現率は 2.7%（3/110 例）（3.2 人/100 人年）で、臨床試験の結果（本剤投与群で 15.3%（17/111 例）（6.2 人/100 人年）より高くなく、使用実態下における本剤の有効性について新たな問題点は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上