

7) ¹⁴C-エプレレノン単回経口投与試験 (添付資料〜H7、002 試験、実施期間 19■■年■■月)

欧米人健康男性 8 例を対象に、¹⁴C-本薬 100mg 単回経口投与時の吸収、分布、代謝及び排泄の検討を目的とする臨床試験が実施された。(薬物動態は、へ項 (2) 3)「① 単回投与試験」参照)

有害事象は、2/8 例で発現したが、重篤な有害事象は認められなかった。

8) 肝機能障害者における薬物動態 (添付資料〜H8、012 試験、19■■年■■月〜19■■年■■月)

欧米人健康成人 17 例及び肝機能障害者 (Child-Pugh 分類クラス B) 18 例を対象に、本薬 400mg 単回及び反復投与 (1 日目及び 3〜7 日目の朝に経口投与) 時の薬物動態を検討する非盲検比較試験が実施された。(薬物動態は、へ項 1 (2) 5)「①肝機能障害者における薬物動態」参照)

有害事象は、健康成人 6/17 例及び肝機能障害者 8/18 例で発現した。肝機能障害者で 2 例以上に認められた有害事象は、両下腿痠直 (肝機能障害患者 16.7% (3/18 例)、健康成人 0%、以下同順) 頭痛 (11.1% (2/18 例)、0%)、便秘 (11.1% (2/18 例)、5.9% (1/17 例)) であり、重篤な有害事象は認められなかった (詳細は、ト項 2. (4)「3) 肝障害について」参照)。

9) 腎機能障害者における薬物動態 (添付資料〜H9、034 試験、20■■年■■月)

欧米人腎機能正常者 31 例 (A 群: CL_{Cr}>80mL/min) 及び腎機能障害者 33 例 (B 群: 50〜80mL/min 8 例、C 群: 30〜49mL/min 9 例、D 群: <30mL/min 8 例、E 群: 血液透析患者 8 例) を対象に、本薬 100mg 単回及び反復投与 (1 日目及び 4〜8 日目に経口投与) 時の薬物動態を検討する非盲検並行群間比較試験が実施された。(薬物動態は、へ項 1. (2) 5)「②腎機能障害者における薬物動態」参照)。

有害事象発現率は、B 群 75.0% (6/8 例)、C 群 44.4% (4/9 例)、D 群 50.0% (4/8 例) 及び E 群 50.0% (4/8 例) で、B〜E 群に腎機能以外の被験者背景が類似するように組み合わせた健康成人では、それぞれ 42.9% (3/7 例)、62.5% (5/8 例)、75.0% (6/8 例) 及び 62.5% (5/8 例) であった。重篤な有害事象は認められなかった。

10) 高齢者及び非高齢者での薬物動態試験 (添付資料〜H10、028 試験、19■■年■■月)

欧米人健康人 48 例 (若年者、高齢者の男女各 12 例) を対象に、本薬 100mg 単回及び反復投与 (第 1 日目及び 3〜14 日目に経口投与) 時の薬物動態について、年齢及び性別により比較する非盲検並行群間比較試験が実施された。(薬物動態は、へ項 1. (2)「6) 年齢、性別及び人種の影響」参照)。

有害事象は、若年男性 3/12 例、若年女性 7/12 例、高齢男性 5/12 例、高齢女性 8/12 例に発現した。主な有害事象は、便秘 (若年女性 4 例、高齢女性 1 例)、頭痛 (若年男性 1 例、高齢男性 2 例、高齢女性 1 例) 及びめまい (若年男性 1 例、高齢男性 1 例、高齢女性 1 例) であり、重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 用量反応試験

① 国内用量反応試験 (添付資料ト-1、403 試験、20■■年■■月〜20■■年■■月)

日本人本態性高血圧患者(目標症例数 200 例、各群 50 例)を対象に、本薬 50、100 及び 200mg の用量反応性を検討するプラセボ対照無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施された。4 週間のプラセボ服用後、本薬又はプラセボが 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与された。血圧に関する選択基準は、スクリーニング期「薬物療法により現在はコントロール下にある軽度～中等度本態性高血圧症患者、あるいは、治療を受けていない場合は、DBP が 95mmHg 以上 115mmHg 未満である軽度から中等度高血圧症の者」、二重盲検期間「坐位 DBP が 95mmHg 以上 115mmHg 未満である軽度から中等度の高血圧症」とされた。総投与症例数は 193 例、二重盲検期間に血圧を測定していなかった 1 例を除いた 192 例(プラセボ群 50 例、本薬 50mg 群 48 例、100mg 群 46 例、200mg 群 48 例)を有効性解析対象とし、総投与症例を安全性解析対象とした。プラセボ群 5 例(10%)、本薬 50mg 群 2 例(4.1%)、100mg 群 3 例(6.5%)、200mg 群 4 例(8.3%)で治験が中止され、その内訳は「1. 治験薬に対する忍容性の欠如」2 例、「2. DBP \geq 110mmHg 又は SBP \geq 180mmHg」1 例、「3. 効果不良(治験薬の効果が不十分のため他の降圧剤を必要とした)」0 例、「4. 有害事象(治験薬とは「因果関係のない」有害事象あるいは合併症の悪化により治験の継続が困難と判断された)」1 例、「5. その他」7 例、「2、3 及び 5」1 例、「2 及び 3」1 例、「1 及び 2」1 例であった。同意撤回により 5 例が脱落した。

有効性について、主要評価項目はトラフ時 DBP(カフ圧)のベースライン測定値と 8 週間後の測定値の差とした。DBP 変化量(ベースライン値を共変量とし、投与量及び施設を因子とした共分散分析モデルに基づく平均変化量(mmHg) \pm 標準誤差(以下、SE)、以下同様)は、プラセボ群 -3.0 ± 0.95 、本薬 50mg 群 -5.1 ± 0.96 、100mg 群 -6.9 ± 0.99 及び 200mg 群 -7.5 ± 0.96 であり、下降手順によりプラセボ群と各本薬投与群を比較したところ、本薬 100 及び 200mg 群における変化量の絶対値はプラセボ群と比べ有意に大きかった(200mg 群： $p<0.0005$ 、100mg 群： $p=0.0022$ 、50mg 群： $p=0.0584$ 、線形傾向対比に基づく逐次検定)。

副次的評価項目は、トラフ時 SBP(カフ圧)の変化、自由行動下 24 時間血圧測定(以下、ABPM)に基づく 24 時間平均 DBP 及び SBP の変化、RAAS ホルモン(血清アルドステロン、血漿総レニン及び血漿活性レニン)並びに有効例の割合とした。

投与 8 週間後のトラフ時 SBP 変化量の絶対値は、プラセボ群 -2.1 ± 1.70 、本薬 50mg 群 -6.8 ± 1.71 、100mg 群 -9.7 ± 1.78 、200mg 群 -10.6 ± 1.71 であり、下降手順によりプラセボ群と各本薬投与群を比較したところ、すべての本薬投与群における変化量はプラセボ群より有意に大きかった(200mg 群： $p<0.0005$ 、100mg 群： $p=0.0009$ 、50mg 群： $p=0.0245$ 、線形傾向対比に基づく逐次検定)。

ABPM を行う症例は、0 週時の ABPM で 24 時間平均 DBP が 85mmHg 以上で、ABPM の実施に際し同意が得られた症例とし、プラセボ群 13/50 例、本薬 50mg 群 15/49 例、100mg 群 14/46 例及び 200mg 群 16/48 例であった。投与 8 週間後の 24 時間平均 DBP 変化量は、プラセボ群 1.9 ± 1.79 、本薬 50mg 群 -1.7 ± 1.68 、100mg 群 3.6 ± 1.76 及び 200mg 群 -5.8 ± 1.55 であり、下降手順によりプラセボ群と各本薬投与群を比較したところ、本薬 100 及び 200mg 群における変化量の絶対値はプラセボ群と比べ有意に大きかった。SBP 変化量は、プラセボ群 2.1 ± 3.23 、本薬 50mg 群 -4.0 ± 2.93 、100mg 群 -5.7 ± 3.16 及び 200mg 群 -11.9 ± 2.77 であり、本薬 100 及び 200mg 群における変化量の絶対値はプラセボ群と比べ有意に大きかった(200mg 群： $p=0.001$ 、100mg 群： $p=0.038$ 、50mg 群： $p=0.076$ 、線形傾向対比に基づく逐次検定)。

RAAS ホルモン(血清アルドステロン、血漿総レニン及び血漿活性レニン)はいずれも本薬

群 50～200mg でプラセボ群と比較し有意に増加した。

有害事象発現率は、プラセボ群 70.0% (35/50 例)、本薬 50mg 群 61.2% (30/49 例)、100mg 群 52.2% (24/46 例) 及び 200mg 群 62.5% (30/48 例) であった。主な有害事象は、インフルエンザ様症候群 (プラセボ群 6.0% (3/50 例)、本薬 50mg 群 8.2% (4/49 例)、100mg 群 6.5% (3/46 例) 及び 200mg 群 12.5% (6/48 例)、以下同順)、頭痛 (12.0% (6/50 例)、16.3% (8/49 例)、2.2% (1/46 例) 及び 4.2% (2/48 例))、高血圧悪化 (6.0% (3/50 例)、4.1% (2/49 例)、0% 及び 0%)、倦怠感 (6.0% (3/50 例)、0%、2.2% (1/46 例) 及び 0%)、末梢性疼痛 (6.0% (3/50 例)、0%、0% 及び 0%)、特異的心電図 (ECG) 異常 (6.0% (3/50 例)、0%、2.2% (1/46 例) 及び 0%)、 γ -GTP 上昇 (0%、2.0% (1/49 例)、4.3% (2/46 例) 及び 6.3% (3/48 例))、AST 上昇 (2.0% (1/50 例)、4.1% (2/49 例)、0% 及び 8.3% (4/48 例))、ALT 上昇 (0%、6.1% (3/49 例)、0% 及び 8.3% (4/48 例))、高トリグリセライド血症 (6.0% (3/50 例)、4.1% (2/49 例)、4.3% (2/46 例) 及び 4.2% (2/48 例))、高尿酸血症 (2.0% (1/50 例)、6.1% (3/49 例)、6.5% (3/46 例) 及び 4.2% (2/48 例))、咽頭炎 (2.0% (1/50 例)、4.1% (2/49 例)、6.5% (3/46 例) 及び 4.2% (2/48 例))、上気道感染 (6.0% (3/50 例)、4.1% (2/49 例)、2.2% (1/46 例) 及び 2.1% (1/48 例))、好酸球増多症 (0%、2.0% (1/49 例)、2.2% (1/46 例) 及び 8.3% (4/48 例)) 及びリンパ球増多症 (6.0% (3/50 例)、2.0% (1/49 例)、2.2% (1/46 例) 及び 0%) であった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

② 海外用量反応試験 (添付資料ト-3、010 試験、19■■年■■月～19■■年■■月)

欧米人本態性高血圧患者 (目標症例数 400 例、各群 50 例) を対象に、本薬の用法・用量を検討する無作為割付け実薬 (スピロノラクトン) 及びプラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。本薬 50、100 及び 400mg/日の 1 日 1 回投与、50、100 及び 400mg/日、スピロノラクトン 100mg/日及びプラセボ 1 日 2 回投与とし、投与期間は 4 週間のプラセボ投与後、投与群毎に 8 週間と設定された。血圧に関する選択基準は、スクリーニング期間「薬物療法によりコントロールされている軽度から中等度本態性高血圧患者、あるいは、DBP (坐位、カフ圧) が 95～114mmHg の者」、二重盲検期間「DBP (坐位、カフ圧) が 95～114mmHg」及び「ABPM24 時間平均 DBP が 85mmHg 以上」とされた。

総症例数は 417 例 (本薬 50mg/日 1 日 1 回群 54 例、100mg/日 1 日 1 回群 48 例、400mg/日 1 日 1 回群 54 例、50mg/日 1 日 2 回群 53 例、100mg/日 1 日 2 回群 53 例、400mg/日 1 日 2 回群 48 例、スピロノラクトン 1 日 2 回群 47 例、プラセボ群 52 例、以下同順) であった。二重盲検期間に血圧を測定しなかった 8 例を除いた 409 例を有効性解析対象例とし、全例 (417 例) を安全性解析対象とした。中止・脱落症例は 47 例 (9 例 (17%)、5 例 (10%)、3 例 (5%)、8 例 (15%)、6 例 (11%)、3 例 (6%)、8 例 (17%) 及び 5 例 (9%)) であり、理由は、効果不良 7 例、追跡不能 5 例、組み入れ基準抵触 3 例、プロトコール逸脱 21 例、有害事象 11 例であった。

有効性について、主要評価項目は、トラフ時 DBP (坐位、カフ圧) の投与開始 8 週間後のベースラインからの降圧効果とした。トラフ時 DBP の変化量 (ベースライン値を共変量とし、投与群及び施設を因子とした共分散分析モデルに基づく平均変化量 (mmHg) \pm SE、以下同様) は、プラセボ群 -1.1 \pm 1.11、本薬 50mg/日 1 日 1 回群 -4.5 \pm 1.09、100mg/日 1 日 1 回群 -4.4 \pm 1.15、400mg/日 1 日 1 回群 -8.7 \pm 1.09、50mg/日 1 日 2 回群 -4.4 \pm 1.10、100mg/日 1 日 2 回群 -7.8 \pm 1.10、400mg/日 1 日 2 回群 -8.9 \pm 1.16 であり、下降手順によりプラセボ群と各本薬投与群を比較した

ところ、全投与群において有意な降圧効果が認められた(400mg/日1日1回群: $p<0.001$ 、100mg/日1日1回群: $p=0.036$ 、50mg/日1日1回群: $p=0.027$ 、400mg/日1日2回群: $p<0.001$ 、100mg/日1日2回群: $p<0.001$ 、50mg/日1日2回群: $p=0.031$ 、線形傾向対比に基づく逐次検定)。また、スピロラクトン群 -9.5 ± 1.17 ($p<0.001$ 、t検定によるプラセボ群との比較)であった。

副次評価項目は、トラフ時SBP(坐位、カフ圧)の投与開始8週間後のベースラインからの降圧効果、ABPMによる24時間平均値及びトラフ時血圧(DBP及びSBP)、RAASホルモン(血清アルドステロン、血漿総レニン及び血漿活性レニン)に対する影響、有効例の割合とされた。

投与8週間後のトラフ時SBP変化量は、プラセボ群 1.6 ± 1.84 、本薬50mg/日1日1回群 -4.4 ± 1.81 、100mg/日1日1回群 -7.9 ± 1.92 、400mg/日1日1回群 -15.0 ± 1.82 、50mg/日1日2回群 -8.1 ± 1.84 、100mg/日1日2回群 -11.7 ± 1.83 、400mg/日1日2回群 -14.8 ± 1.94 であり、下降手順によりプラセボ群と各本薬投与群を比較したところ、全投与群において有意な降圧効果が認められた(400mg/日1日1回群: $p<0.001$ 、100mg/日1日1回群: $p<0.001$ 、50mg/日1日1回群: $p=0.022$ 、400mg/日1日2回群: $p<0.001$ 、100mg/日1日2回群: $p<0.001$ 、50mg/日1日2回群: $p<0.001$ 、線形傾向対比に基づく逐次検定)。また、スピロラクトン群 -16.7 ± 1.95 ($p<0.001$ 、t検定によるプラセボ群との比較)であった。ABPMによる24時間平均値及びトラフ時血圧(DBP、SBP)は、本薬50mg/日群のABPMトラフ時(DBP、SBP)を除くすべての群でプラセボ群と比較して有意に低かった。RAASホルモンは本薬投与群で増加した。

有害事象発現率は、本薬50mg/日1日1回群43%(23/54例)、100mg/日1日1回群57%(28/49例)、400mg/日1日1回群48%(27/56例)、50mg/日1日2回群44%(24/55例)、100mg/日1日2回群は39%(21/54例)、400mg/日1日2回群56%(27/48例)、スピロラクトン群35%(17/48例)、プラセボ群43%(23/53例)であった。本薬群のいずれかで5%以上発現した有害事象は、頭痛、両下腿痙直、めまい、臨床検査値異常、嘔気、高コレステロール血症、関節痛、上気道感染及び副鼻腔炎であった。高K血症($\geq 5.4\text{mEq/L}$)は、本薬50mg/日1日1回群0例、100mg/日1日1回群1例(2%)、400mg/日1日1回群7例(12.5%)、50mg/日1日2回群0例、100mg/日1日2回群1例(2%)、400mg/日1日2回群5例(10%)、スピロラクトン群2例(4%)及びプラセボ群1例(2%)で発現した。重篤な有害事象は、本薬50mg/日1日1回群でフレグモーネ及び胸痛各1例、400mg/日1日1回群で偶発的損傷(蜘蛛咬刺傷)1例、スピロラクトン群で失神1例が認められた。本薬群の3例については、本薬との因果関係が否定された。死亡症例は認められなかった。

③ 海外用量反応試験(添付資料ト-4、049試験、20■年■月~20■年■月)

欧米人本態性高血圧患者(目標症例数405例)を対象に、本薬のプラセボに対する有効性及び安全性を検討する無作為割付けプラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。4週間のプラセボ単盲検期間後、本薬25、50、100、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与した。

血圧関連の選択基準は、スクリーニング期間「軽度から中等度の高血圧患者あるいは未治療の高血圧患者(DBP(坐位)が95mmHg以上、110mmHg未満で、SBP(坐位)180mmHg未満であること)」、プラセボ単盲検期間「起立性低血圧がないと医師が判断した者」及び二重盲検期間に「未治療下での平均DBP(坐位)が95mmHg以上、110mmHg未満で、平均SBP(坐位)180mmHg未満の軽度から中等度の高血圧患者」、「ABPM24時間平均DBPが85mmHg以上」

とされた。

総症例数は 400 例で、二重盲検期に血圧を測定されていなかった 10 例を除いた 390 例（本薬 25mg 群 45 例、50mg 群 83 例、100mg 群 88 例、200mg 群 87 例、プラセボ群 87 例）を有効性解析対象とし、全例（400 例）を安全性解析対象とした。中止・脱落症例は 25mg 群 12 例（26.7%）、50mg 群 18 例（20.7%）、100mg 群 10 例（11.1%）、200mg 群 12 例（13.6%）及びプラセボ群 20 例（22.2%）であり、最も多かった理由は効果不十分（27 例）で、25mg 群 4 例（8.9%）、50mg 群 6 例（6.9%）、100mg 群 1 例（1.1%）、200mg 群 5 例（5.7%）及びプラセボ群で 11 例（12.2%）であった。その他の中止理由では、ABPM 血圧基準外（11 例）、有害事象（10 例）、追跡不能（8 例）等であった。

有効性について、主要評価項目は、投与開始 12 週間後のベースライン（二重盲検開始時）からの降圧効果（トラフ時 DBP（坐位、カフ圧））とした。トラフ時 DBP の変化量（ベースライン値を共変量とし、投与群及び施設を因子とした共分散分析モデルに基づく平均変化量（mmHg） \pm SE、以下同様）は、プラセボ群 -1.7 ± 0.87 、本薬 25mg 群 -3.7 ± 1.21 、50mg 群 -4.6 ± 0.89 、100mg 群 -6.3 ± 0.86 、200mg 群 -5.4 ± 0.87 であり、下降手順によりプラセボ群と各本薬投与群を比較したところ、本薬 50、100 及び 200mg 群の変化量の絶対値はプラセボ群と比べ有意に大きかった（200mg 群： $p<0.0005$ 、100mg 群： $p<0.0005$ 、50mg 群： $p=0.0108$ 、25mg 群： $p=0.0984$ 、線形傾向対比に基づく逐次検定）。

副次評価項目は、投与開始 12 週間後のベースラインからの降圧効果（トラフ時 SBP（坐位、カフ圧））、ABPM による 24 時間平均血圧（DBP 及び SBP）、RAAS ホルモン（血清アルドステロン、血漿総レニン及び血漿活性レニン）に対する影響、有効例の割合とされた。

トラフ時 SBP 変化量（mmHg）は、プラセボ群 -0.0 ± 1.45 、本薬 25mg 群 -5.7 ± 2.02 、50mg 群 -6.7 ± 1.48 、100mg 群 -10.4 ± 1.44 、200mg 群 -8.8 ± 1.45 であり、下降手順によりプラセボ群と各本薬投与群を比較したところ、すべての本薬投与群における変化量の絶対値はプラセボ群より有意に大きかった（200mg 群： $p<0.0005$ 、100mg 群： $p<0.0005$ 、50mg 群： $p=0.0007$ 、25mg 群： $p=0.0112$ 、線形傾向対比に基づく逐次検定）。

有害事象発現率は、本薬 25mg 群 46.7%（21/45 例）、50mg 群 41.4%（36/87 例）、100mg 群 50.0%（45/90 例）、200mg 群 52.3%（46/88 例）及びプラセボ群 48.9%（44/90 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、頭痛、上気道感染、副鼻腔炎、偶発的損傷及び腹痛であった。重篤な有害事象として、本薬 25 及び 200mg 群で心筋梗塞各 1 例、50mg 群で食道炎 1 例、プラセボ群で不安定狭心症 1 例が認められた。死亡例は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 比較試験

① 本態性高血圧患者を対象としたエナラプリルとの比較試験（添付資料ト-5、016 試験、19■■年■■月～20■■年■■月）

欧米人本態性高血圧患者を対象とし、本薬及びエナラプリルの長期投与時の安全性及び有効性を比較検討する実薬対照二重盲検比較試験が実施された。本薬 50mg 又はエナラプリル 10mg を開始用量とし、1 日 1 回朝経口投与した。以後、任意漸増（本薬 50→100→200mg、エナラプリル 10→20→40mg）し、24 週後に DBP <90 mmHg となった症例は、半量に強制減量後 DBP ≥ 90 mmHg に上昇した場合、1 度に限り 1 レベル投与量を増加し、再度 DBP ≥ 90 mmHg と

なった場合は試験を中止した。割付けられた 499 例のうち、二重盲検期に血圧測定されなかった 5 例を除く 494 例（本薬群 250 例、エナラプリル群 244 例）を有効性解析対象とし、全例（499 例）を安全性解析対象とした。中止・脱落例数は、24 週までで本薬群 92 例（36.4%）及びエナラプリル群 90 例（36.6%）であり、その理由は、効果不十分それぞれ 59 例（23.3%）及び 56 例（22.8%）、有害事象 20 例（7.9%）及び 23 例（9.3%）であった。全投与期間では、それぞれ 113 例（44.7%）及び 115 例（46.7%）が中止・脱落した。

主要評価項目である投与 24 週間後のトラフ時 DBP の変化量（平均変化量（mmHg） \pm SE）は、本薬群 -11.2 ± 0.58 、エナラプリル群 -11.3 ± 0.59 であり、群間差の片側 95%信頼下限は、 -1.4mmHg と、非劣性マージンの -3mmHg を上回っていることから、本薬群のエナラプリル群に対する非劣性が確認された。

有害事象発現率は、本薬群 62.8%（159/253 例）、エナラプリル群 58.5%（144/246 例）であった。重篤な有害事象は、本薬群で 7 例（脳血管障害 2 例、ヘルニア、副鼻腔炎、前立腺癌、女性乳房悪性腫瘍及び良性前立腺肥大症各 1 例）、エナラプリル群で 8 例（1 例は心筋梗塞を発症し死亡）認められた。

② 低レニン性高血圧症患者を対象としたロサルタンとの比較試験（添付資料ト-6、019 試験、19■■年■■月～20■■年■■月）

欧米人低レニン性高血圧症患者を対象とし、本薬及びロサルタンの降圧効果を比較検討する実薬対照二重盲検比較試験が実施された。2 週間以上 β 遮断薬又はクロニジンを服用せずに（坐位安静 30 分後採血）検査し、①朝の血漿レニン活性が 1.0ng/mL/h 以下又は②活性レニン濃度が 25pg/mL 以下の患者又は低レニンの既往がある患者（以前の検査で①又は②）を選択した。本薬 100mg 又はロサルタン 50mg を開始用量とし、以後、任意漸増し、1 日 1 回 16 週間朝経口投与した。割付けられた 168 例のうち、二重盲検期に血圧測定されなかった 7 例を除く 161 例（本薬群 80 例、ロサルタン群 81 例）を有効性解析対象とし、全例（168 例）を安全性解析対象とした。

主要評価項目である投与 8 週後のトラフ時 DBP の変化量（平均変化量（mmHg） \pm SE）は、本薬群 -9.3 ± 0.96 及びロサルタン群 -6.7 ± 0.96 であり、群間差の片側 95%信頼下限 0.4mmHg は、非劣性マージンの -3.5mmHg を上回っていることから、本薬群のロサルタン群に対する非劣性が確認された。

有害事象発現率は、本薬群 62.8%（54/86 例）、ロサルタン群 72.0%（59/82 例）であった。重篤な有害事象は本薬群として、上皮小体機能亢進症、狭心症及び思考異常各 1 例、ロサルタン群で胸痛（心外性）が 1 例認められた。死亡例は認められなかった。

③ 黒人及び白人の本態性高血圧症患者を対象としたロサルタンとの比較試験（添付資料ト-7、020 試験、20■■年■■月～20■■年■■月）

黒人及び白人の本態性高血圧症患者を対象とし、本薬の降圧効果及び安全性をプラセボ及びロサルタンと比較検討する実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。 50mg を開始用量とし、以後、任意漸増し、1 日 1 回朝 16 週間経口投与した。割付けられた 551 例のうち、二重盲検期間に血圧測定されなかった 16 例を除く 535 例（白人 200 例、黒人 335 例）を有効性解析対象とした。

ベースラインから投与 16 週後のトラフ時 DBP の変化量（mmHg）の絶対値について、患者全体、黒人及び白人において本薬群とプラセボ群を比較したところ、本薬群において有意に大

きかった。本薬群とロサルタン群を同様に比較したところ、黒人では本薬群が有意に大きかったが、白人では両群間に有意差が認められなかった。

有害事象発現率は、本薬群 48.9% (89/182 例)、プラセボ群 47.0% (85/181 例)、ロサルタン群 43.1% (81/188 例) であった。重篤な有害事象は、本薬群 6 例、プラセボ群 3 例及びロサルタン群 5 例で認められ、本薬群では、女性乳房腫瘍、副鼻腔炎・脳血管障害、腎結石・憩室炎、脳良性腫瘍、うつ病、予定手術・貧血がみられた。死亡例は認められなかった。

④ 収縮期高血圧患者を対象としたアムロジピンの比較試験 (添付資料ト-8、022 試験、20■年■月～20■年■月)

欧米人収縮期高血圧患者 (「SBP が ≥ 150 mmHg かつ < 165 mmHg、及び脈圧が ≥ 70 mmHg」又は「SBP が ≥ 165 mmHg かつ < 200 mmHg、及び DBP が < 95 mmHg) を対象とし、本薬及びアムロジピンの降圧効果を比較検討する実薬対照二重盲検比較試験が実施された。本薬 50mg 又はアムロジピン 2.5mg を開始用量とし、以後、任意漸増し、1 日 1 回朝 24 週間経口投与した。割付けられた 269 例のうち、二重盲検期に血圧測定されていなかった 9 例を除く 260 例 (本薬群 128 例、アムロジピン群 132 例) を有効性解析対象とし、全例 (269 例) を安全性解析対象とした。

主要評価項目であるトラフ時 SBP の変化量 (平均変化量 (mmHg) \pm SE) は、本薬群 -20.5 \pm 1.14、アムロジピン群 -20.1 \pm 1.13 であり、群間差の片側 95% 信頼下限 -2.3mmHg は、非劣性マージン -6mmHg を上回っていることから、本薬のアムロジピンに対する非劣性が確認された。

有害事象の発現率は、本薬群 64.2% (86/134 例)、アムロジピン群 70.4% (95/135 例) であった。重篤な有害事象は、16 例 (各群 8 例) で認められ、本薬群では胃腸出血・ニューロパシー、脳血管障害・心房細動・狭心症、狭心症、心筋梗塞・貧血及び不安定狭心症各 1 例、予定手術 3 例がみられた。死亡例は認められなかった。

⑤ 本態性高血圧患者を対象としたアムロジピンの比較及び血圧日内変動試験 (添付資料ト-9、026 試験、20■年■月～20■年■月)

欧米人本態性高血圧患者を対象に本薬及びアムロジピンの降圧効果を ABPM により比較検討する実薬対照二重盲検比較試験が実施された。本薬 50mg 又はアムロジピン 2.5mg を開始用量とし、以後、任意漸増し、1 日 1 回朝 16 週間経口投与した。割付けられた 179 例のうち、二重盲検期に評価可能なデータが得られていなかった 36 例を除く 143 例 (本薬群 70 例、アムロジピン群 73 例) を有効性解析対象とし、全例 (179 例) を安全性解析対象とした。

主要評価項目である 24 時間平均 DBP の変化量 (平均変化量 (mmHg) \pm SE) は、本薬群 -7.5 \pm 0.78、アムロジピン群 -10.2 \pm 0.76 であり、群間差の片側 95% 信頼下限 -4.5mmHg は、非劣性マージン -4.0mmHg を下回っていることから、本薬のアムロジピンに対する非劣性は確認されなかった。

有害事象の発現率は、本薬群 44.3% (39/88 例)、アムロジピン群 49.5% (45/91 例) であった。重篤な有害事象は、本薬群で脳血管障害 1 例が認められた。死亡例は認められなかった。

2) 併用試験

① ヒドロクロチアジド (以下、HCTZ) との併用試験 (添付資料ト-10、015 試験、19■年■月～■月)

欧米人本態性高血圧患者を対象に本薬と HCTZ 併用時の有効性及び安全性を検討する実薬及びプラセボ対照無作為割付け二重盲検比較試験が実施された。本薬のプラセボ、25、50 及

び200mgに、それぞれHCTZのプラセボ、12.5又は25mg併用し、1日1回朝8週間経口投与した。割付けられた617例のうち、二重盲検期間に血圧測定をしていなかった2例を除いた612例（プラセボ群51例、本薬25mg群52例、50mg群48例、200mg群51例、HCTZ12.5mg群50例、25mg群51例、本薬/HCTZ併用25/12.5mg群51例、25/25mg群52例、50/12.5mg群52例、50/25mg群51例、200/12.5mg群51例、200/25mg群52例）を有効解析対象とし、内服を間違えた3例を除く614例を安全性解析対象とした。

主要評価項目である投与8週間後のトラフ時DBPについて、本薬単剤群はいずれもプラセボ群と比較し有意差を認めず、本薬とHCTZ併用を行った6群のうち4群でプラセボより有意に降圧し、本薬25又は200mgとHCTZ25mg併用群は、本薬単剤群より有意に降圧した。

有害事象の発現率は、各群で31.4～54.9%であった。重篤な有害事象は12例認められ、本薬単剤群では、嘔吐・嘔気・発熱・敗血症、HCTZ併用群では、裂孔ヘルニア、筋炎、末梢性浮腫、憩室炎、背部痛、胃食道逆流・胸痛（心外性）及びくも膜下出血がみられた。死亡例は認められなかった。

② ACE阻害薬又はAII受容体拮抗薬（以下、ARB）との併用試験（添付資料ト-11、023試験、20■年■～■月）

欧米人本態性高血圧患者を対象にACE阻害薬又はARBに本薬を追加併用した時の有効性及び安全性を検討する無作為割付け二重盲検比較試験が実施された。ACE阻害薬又はARBを2～4週投与後、本薬50mg（任意漸増100mgまで）又はプラセボを追加し1日1回朝8週間経口投与した。割付けられた341例のうち、二重盲検期間に血圧測定をしていなかった5例を除いた336例（ACE阻害薬+プラセボ群89例、ACE阻害薬+本薬群85例、ARB+プラセボ群80例、ARB+本薬群82例）を有効性解析対象とし、全例（341例）を安全性解析対象とした。

主要評価項目である8週間後のトラフ時DBPの平均変化量は、ACE阻害薬+プラセボ群と比較しACE阻害薬+本薬群では有意差を認めず、ARB+プラセボ群と比較しARB+本薬群では有意に低かった。

有害事象の発現率は、各群34.4%～46.0%であった。重篤な有害事象は、ACE阻害薬+本薬群で高血圧悪化、ヘルニア及び心筋梗塞各1例、プラセボ併用群で失神1例認められた。心筋梗塞の1例は、69歳女性で本薬50mgを1回服用し、同日に心筋梗塞を発症し死亡した。

③ Ca拮抗薬（以下、CCB）又はβ遮断薬との併用試験（添付資料ト-12、024試験、20■年■月～20■年■月）

欧米人本態性高血圧患者を対象にCCB又はβ遮断薬に本薬を追加併用した時の有効性及び安全性を検討する無作為割付け二重盲検比較試験が実施された。CCB又はβ遮断薬を2～4週投与後、本薬50mg（任意漸増100mgまで）又はプラセボ追加し1日1回朝8週間経口投与した。割付けられた272例のうち、二重盲検期間に血圧測定をしていなかった4例を除いた268例（CCB+プラセボ群66例、CCB+本薬群67例、β遮断薬+プラセボ群66例、β遮断薬+本薬群69例）を有効性解析対象とし、全例（272例）を安全性解析対象とした。

主要評価項目である8週間後トラフ時DBPにおける降圧効果（ベースラインからの平均変化量（mmHg））はCCB+プラセボ群とCCB+本薬群の間に有意差はなく、β遮断薬+本薬群でβ遮断薬+プラセボ群に対し有意差が認められた。

有害事象発現率は、CCB+プラセボ群、CCB+本薬群では、それぞれ22.4%（15/67例）及び27.1%（19/70例）、β遮断薬+プラセボ群、β遮断薬+本薬群では、それぞれ25.8%（17/66

例) 及び 26.1% (18/69 例) であった。重篤な有害事象は、CCB+プラセボ群で選択的血管再建が 1 例みられた。死亡例は認められなかった。

3) 合併症症例の試験

① 左室肥大を伴う高血圧症患者を対象としたエナラプリル対照及び併用試験 (添付資料ト-13、017 試験、19■■年■■月～20■■年■■月)

左室肥大を伴う外国人本態性高血圧患者を対象に、本薬の効果を検討する実薬対照無作為割付け二重盲検比較試験が実施された。エナラプリル 10mg、本薬 50mg 又はそれらの併用を開始用量とし、エナラプリル 40mg、本薬 200mg 又は本薬 200mg とエナラプリル 10mg 併用まで強制漸増し、1 日 1 回朝 9 ヶ月間経口投与した。割り付けられた 202 例のうち、選択基準に抵触した 49 例を除いた 153 例 (本薬群 50 例、エナラプリル群 54 例、併用群 49 例) を左心重量 (以下、LVM) 有効性解析対象とし、全例 (202 例) を安全性解析対象とした。

主要評価項目である LVM の変化量 (平均変化量 (g) ±SE) は、本薬群-14.5±3.36、エナラプリル群-19.7±3.20、併用群-27.2±3.39 であった。

有害事象の発現率は、本薬群 65.6% (42/64 例)、エナラプリル群 70.4% (50/71 例)、併用群 55.2% (37/67 例) であった。重篤な有害事象は、21 例 (本薬群 7 例、エナラプリル群 5 例、併用群 9 例) 認められ、本薬群では、心筋梗塞 2 例、末梢血管疾患、糖尿病、胃炎、高 K 血症及び狭心症各 1 例、本薬とエナラプリル併用群では、高血圧悪化、脳血管障害、下痢、高血糖、心筋梗塞、レスパイトケア、冠動脈疾患、偶発的骨折及び知覚障害各 1 例が認められた。死亡例は認められなかった。

② アルブミン尿を有する 2 型糖尿病高血圧症患者 (添付資料ト-14、021 試験、20■■年■■月～20■■年■■月)

アルブミン尿を有する外国人 2 型糖尿病高血圧症患者を対象に本薬の効果を検討する実薬対照無作為割付け二重盲検比較試験が実施された。エナラプリル 10mg、本薬 50mg 又はそれらの併用を開始用量とし、エナラプリル 40mg、本薬 200mg 又は本薬 200mg とエナラプリル 10mg 併用まで強制漸増し、1 日 1 回朝 24 週間経口投与した。割り付けられた 266 例のうち、服薬無しの 2 例を除く 264 例を安全性解析対象とし、投与期間が 8 週間未満等の 49 例を除いた 215 例 (本薬群 74 例、エナラプリル群 74 例、併用群 67 例) を有効性評価対象とした。

主要評価項目は、尿中 Alb/クレアチニン (以下、UACR) によって測定される 24 週後の尿中 Alb 排泄量減少効果とされ、投与前値比 (平均) は本薬群 0.38、エナラプリル群 0.55、併用群 0.26 であった。しかしながら、本試験では選択基準に UACR の上限を設けなかったため、本薬群、エナラプリル群及び併用群に組み入れられた微量アルブミン尿 (30mg/gCr 以上 300mg/gCr 未満) を有する患者はそれぞれ 31、26 及び 37 例であり、顕性蛋白尿 (300mg/gCr 以上) を有する患者は、それぞれ 62、58 及び 50 例であった。

有害事象の発現率は、本薬群 64.5% (60/93 例)、エナラプリル群 65.5% (55/84 例)、併用群 71.3% (62/87 例) であった。重篤な有害事象は 21 例 (本薬群 9 例、エナラプリル群 4 例及び併用群 8 例) に認められ、死亡例は以下の 2 例認められた。

死亡例①: 本薬群の 70 歳女性 (既往: 高血圧性網膜症及び 2 型糖尿病等、併用薬: メトホルミン及びアスピリン)。133 日目 (最終投与 10 日後) に脳血管障害を起こし、4 日後に出血性脳卒中にて死亡した。

死亡例②：併用群の64歳男性（既往：一過性脳虚血発作の可能性、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、2型糖尿病、左変形性膝関節症、右手首骨軟骨炎、高尿酸血症、高脂血症、肥満、痛風発作、併用薬：アトルバスタチン、サリチル酸、グリメピリド、albuterol、アロプリノール、ブデソニド）。投与154日目にK上昇（4.2→6.0mEq/L）を認めた。163日後まで治験薬を投与し、164日目に腹痛のため入院、168日目に手術を行い出血性胃潰瘍と診断された。術後、呼吸停止となり、172日目に無酸素性脳症となり、179日目に死亡した。

(4) 長期投与試験

1) 国内試験（添付資料ト-2、061試験、20■■年■■月～20■■年■■月）

日本人本態性高血圧患者を対象に、本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検試験が実施された。50mg/日を開始用量とし、2週間毎に50、100及び200mg/日の範囲で適宜増減した。200mg/日でも効果不良の場合（DBP \geq 90mmHg又はSBP \geq 140mmHgを目安）は他の降圧薬（ACE阻害薬、ARB、CCB、 β 遮断剤及び利尿剤のいずれか1剤）の併用及び追加降圧薬の変更を可能とした。投与開始4ヵ月以降は固定用量とし52週まで1日1回経口投与を行った。組み入れられた104例中、治験薬服薬後の血圧測定値がない1例を除いた103例を有効性解析対象とし、全例（104例）を安全性解析対象とした。104例中、403試験からの継続参加は50例（プラセボ群14例、本薬群36例）であった。中止・脱落は25例みられ、中止の理由は、同意撤回・患者の都合13例、有害事象5例、効果不十分4例、追跡不能1例、治療効果なし1例及び併用禁止剤使用1例であった。有害事象による中止は、糖尿・口渇・高血糖、頭痛、めまい・嘔気・脳血管障害、特異的ECG異常（ST上昇、T波逆転、T波平坦化）及び脚ブロック（投与開始31日後に生じた完全右脚ブロック）の各1例であった。

総症例数104例のうち、92例（88.5%）が184日間以上、80例（76.9%）が352日間以上投与された。最終投与量は50mg13例（12.5%）、100mg6例（5.8%）、200mg80例（76.9%）であり、65例（62.5%）で本薬200mgに他の降圧薬が併用され、種類はCCB42例、ARB13例、 β 遮断薬12例、ACE阻害薬7例（途中変更も含む）であった。投与期間中、DBP及びSBP共に経時的に低下し、最大下降値は概ね維持された。

有害事象の発現率は、90.4%（94/104例）であり、主な有害事象は、インフルエンザ様症候群51.0%（53例）、鼻炎20.2%（21例）、高トリグリセライド血症19.2%（20例）、偶発的損傷16.3%（17例）、尿異常14.4%（15例）、 γ -GTP上昇13.5%（14例）、単球増多（症）12.5%（13例）、下痢11.5%（12例）、ALT上昇11.5%（12例）AST上昇10.6%（11例）、頭痛10.6%（11例）、腹痛9.6%（10例）、食道炎9.6%（10例）、高尿酸血症9.6%（10例）、胃炎8.7%（9例）、CK上昇8.7%（9例）、歯牙障害7.7%（8例）、咽頭炎7.7%（8例）、特異的ECG異常6.7%（7例）、高血糖6.7%（7例）、関節痛6.7%（7例）、咳6.7%（7例）、上気道感染6.7%（7例）、めまい5.8%（6例）、脂肪肝5.8%（6例）及び結膜炎5.8%（6例）であった。重篤な有害事象が3例認められ、偶発的損傷、脳血管障害及び狭心症・胃腸出血であった。偶発的損傷、狭心症および胃腸出血については本薬との因果関係は否定された。脳血管障害は本薬投与256日目に脳塞栓症を発症し、因果関係は不明と判断された。死亡例は認められなかった。

2) 海外試験（添付資料ト-15、025試験、19■■年■■月～20■■年■■月）

欧米人本態性高血圧患者を対象に、本薬長期投与時の安全性と忍容性及び有効性を検討する非盲検試験が実施された。1日1回本薬50mgを開始用量とし、2週毎に血圧を評価し、必要に応じて（DBP \geq 90mmHg又はSBP \geq 140mmHgを目安）100、200mgと適宜漸増した。6週目～3カ月は他の降圧薬の追加併用・増量及び追加降圧薬の変更可能とし、3ヵ月以降は用量固定で最長16ヵ月まで投与した。主な併用薬は、ACE阻害薬（13.0%）、CCB（11.1%）、HCTZ（7.2%）であった。

組み入れられた586例中、投与後の血圧測定値のなかった4例を除いた582例を有効性解析対象とし、全例（586例）を安全性評価対象とした。有効性について、試験終了時において74.3%（433/582例）でトラフ時DBPが90mmHg未満又はベースラインより10mmHg以上の低下が認められた。

有害事象の発現率は、68.8%（403/586例）であり、主な有害事象は、上気道感染18.6%（109例）、頭痛13.0%（76例）、インフルエンザ様症候群7.3%（43例）、偶発的損傷7.0%（41例）、嘔気6.8%（40例）、めまい6.7%（39例）、消化不良5.5%（32例）、下痢5.1%（30例）、副鼻腔炎5.1%（30例）、気管支炎4.8%（28例）、疲労4.6%（27例）、背（部）痛4.4%（26例）、関節痛3.8%（22例）、不安3.6%（21例）、末梢性浮腫3.4%（20例）及び胸痛（心外性）3.1%（18例）であった。重篤な有害事象は5.8%（34/586例）で発現し、以下の4例は因果関係が否定されなかった。①67歳女性で、投与33日目に嘔吐、嘔気、筋脱力を来し、続けて脱水、低K血症、低Na血症を生じた。②68歳男性で、投与114日目に高K血症（6.4mEq/L）を生じた。③75歳女性で、投与101日目に下痢、その後腹痛、脱水、腎機能障害を来し、腎癌と診断された。④64歳の男性で、44日目にリシノプリル20mg1日1回投与を追加して、本薬を計205日間服用した。最終服用7日後に、自動車事故に遭い無脈性心室頻拍にて病院搬送中に死亡した。

(5) 原発性アルドステロン症を対象にした試験（添付資料ト-16、018試験、19■■年■■月～20■■年■■月）（注：原発性アルドステロン症は申請効能・効果に含まれていない）

欧米人の原発性アルドステロン症による二次性高血圧患者を対象に、本薬とスピロノラクトンの効果を比較検討する実薬対照無作為割付け二重盲検群間比較試験が実施された。本薬100mg又はスピロノラクトン75mgを開始用量とし、本薬は300mgまで、スピロノラクトンは225mgまで任意漸増し、1日1回朝16週間経口投与した。割り付けられた141例のうち、二重盲検期間に血圧測定をしていなかった4例を除いた137例（本薬群68例、スピロノラクトン群69例）を有効性解析対象とし、全例（141例）を安全性解析対象とした。

主要評価項目である16週後のトラフ時DBPの変化量（平均変化量（mmHg） \pm SE）は、本薬群 -5.6 ± 1.30 、スピロノラクトン群 -12.5 ± 1.31 であり、群間差の片側95%信頼下限 -10.0 mmHgは、非劣性マージンの -4 mmHgを下回っていることから、本薬群のスピロノラクトン群に対する非劣性は確認されなかった。

有害事象の発現率は、本薬投与群67.1%（47/70例）、スピロノラクトン群76.1%（54/71例）であった。本薬群及びスピロノラクトン群における主な有害事象はそれぞれ、頭痛17.1%（12/70例）及び21.1%（15/71例）、女性乳房痛0%（0/26例）及び21.1%（4/19例）、月経異常0%（0/26例）及び10.5%（2/19例）、女性型乳房4.5%（2/44例）及び21.1%（11/52例）、インポテンス0%（0/44例）及び5.8%（3/52例）、腹痛0%及び7.0%（5/71例）、下痢4.3%（3/70例）及び8.5%

(6/71 例)、高 K 血症 1.4% (1/70 例) 及び 9.9% (7/71 例)、上気道感染 5.7% (4/70 例) 及び 4.2% (3/71 例) であった。重篤な有害事象は本薬群で 5 例 (脳血管障害・急性腎不全・動脈剥離・心停止、フレグモーネ、切開創からの出血・深在性血栓性静脈炎、錯乱・高血圧悪化、冠動脈疾患各 1 例)、スピロラクトン群で 2 例 (出血性消化性潰瘍、心房細動) みられた。死亡症例は認められなかった。

2. 機構での審査の概要

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、高血圧症の薬物治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。高血圧症治療においては患者の病態にあわせて最も適する降圧薬を選択して使用することが推奨されている。本薬は、アルドステロン拮抗作用により Na^+ 再吸収及び K^+ と H^+ の排泄を抑制し、 K^+ の喪失なく降圧作用を示し、有効性については、単独及び他の降圧薬との併用投与において示されており、降圧薬の選択肢の幅を広げる意味においても必要な薬剤と考える。本薬の安全性に関しては、鉍質コルチコイド受容体への選択性が高く、性ホルモン関連副作用は少ないが、アルブミン尿を伴う糖尿病患者、軽度腎機能低下患者等、高 K 血症を起こす可能性のある患者では、用量の制限又は血清 K 値のモニタリング等慎重に投与することが必要と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性については、国内外の臨床試験において一定の降圧作用は認められており、また、併用に厳重な注意が必要な降圧薬ではあるが、本薬と他の降圧薬との併用試験の成績もある (次項参照)。安全性について、本薬には鉍質コルチコイド受容体に対する選択性が高いという特徴があり、臨床試験成績からは必ずしも明確にはなっていないが、作用機序からは、既存の抗アルドステロン薬より性ホルモン関連有害事象が少ないことが期待できる可能性はある。一方、アルブミン尿を伴う糖尿病患者、腎機能低下患者、高 K 血症を起こす可能性のある患者等に適した薬剤ではなく、本薬の特性を踏まえた十分な注意喚起が必要である (ト項 2. 「(3) 安全性について」参照)。以上を踏まえると、対象患者を適切に選択する必要はあるが、本薬には高血圧症の薬物治療の選択肢を増やす意義はあるものと考えられる。

(2) 本薬の有効性等について

申請者は、本薬の降圧効果について以下のように説明した。プラセボ対照固定用量試験 (403、010、049 試験) で用量反応性を確認し、比較試験 8 試験で本薬の降圧効果を他の降圧薬と比較し (016、019、020、022、026、017、021、015 試験)、これらの試験で、本薬は降圧効果を示した。また、長期試験 2 試験で 1 年以上降圧効果は持続した。本薬の降圧効果が不十分な場合に他の降圧薬が追加投与された試験 (017、019、021 試験) で降圧効果がみられ、他剤併用投与の臨床試験成績から、本薬は併用療法でも有用と考えられた。

機構は、以下のように考える。国内用量反応試験 (403 試験) では、主要評価項目としたトラフ時 DBP のベースライン測定値から 8 週間後の変化量 (平均変化量 (mmHg) \pm SE、以下同様) は、プラセボ群 -3.0 ± 0.95 、50mg 群 -5.1 ± 0.96 、100mg 群 -6.9 ± 0.99 、200mg 群 -7.5 ± 0.96 であり、100 及び 200mg 群ではプラセボ群と比べ有意に低下し、本薬の有効性が示されている。海外用量反応試験 (010 及び 049 試験) では、010 試験の投与開始 8 週間後のトラフ時 DBP の変化量は、プラセボ群 -1.1 ± 1.11 、50mg 1 日 1 回群 -4.5 ± 1.09 、100mg 1 日 1 回群 -4.4 ± 1.15 、400mg 1 日 1 回群 -8.7 ± 1.09 であり、049 試験の投与開始 12 週間後のトラフ時 DBP 変化量は、プラセボ群 -1.7 ± 0.87 、25mg 群