

2019 年度 薬物治療塾 D コース後期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2020 年 6 月 21 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ミネプロ錠®(エサキセレン)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2020 年 4 月改訂(第 4 版))、審査報告書(平成 30 年 11 月 12 日)、
申請資料概要

論文名:Double-Blind Randomized Phase 3 Study Comparing Esaxerenone (CS-3150) and Eplerenone in Patients With
Essential Hypertension (ESAX-HTN Study)

Hypertension. 2020;75:51-58.

検討理由:

- ・ 既存のミネラルコルチコイド受容体ブロッカー(スピロラクトン、エプレレノン)と比べて有効性・安全性の違いを把握する。
- ・ 本薬を選択すべき対象はどのような患者層か検討したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):エサキセレン

製品名(医薬品名): ミネプロ錠

参照資料: ①IF (2020 年 4 月改訂(第 4 版)) ②審査報告書(平成 30 年 11 月 12 日)

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.89(空腹時)	① p69 (5) 1)食事の影響及び生物学的利用率(CS3150-A-J112) 健康成人男性23例に、3剤3期のクロスオーバー法にてエサキセレン5mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与、又は単回静脈内投与した。経口投与時の静脈内投与時に対するAUCinfの幾何最小二乗平均値の比(両側95%信頼区間)は、空腹時経口投与では0.890(0.867~0.915)、食後経口投与では0.908(0.883~0.932)であり、生物学的利用率は、空腹時経口投与で89.0%、食後経口投与で90.8%であった。
Ae(%)	—	iv データないため正確なパラメータ値は推定不能 <参考値> ②p21 6.2.2.3 マスバランス試験(CS3150-A-U105 試験) 投与 168 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率(投与放射能に対する割合)は、それぞれ 38.0±4.94 及び 51.0±9.35 であった。投与 72 時間後までの尿中の未変化体はほとんど排泄されず(1.6%) (以下、省略) 半減期(約 19hr)の 4 倍は、ほぼ回収できていると考える $F \cdot Ae(\%) = 1.6\%$ $Ae(\%) = 1.6 / 0.89 = 1.8\%$ ⇒腎排泄の寄与は殆どないと考えられる
CLtot(mL/min)	61.7	① p69 (5) 1)食事の影響及び生物学的利用率(CS3150-A-J112)表 5 mg 静脈内投与: CL (L/hr) = 3.69

Vdss(L)	80	① p69 (5) 1)食事の影響及び生物学的利用率(CS3150-A-J112)表 5 mg 静脈内投与:Vss (L) = 80.2
fuP	0.014	① p72 (7)血漿蛋白結合率 ヒト血漿に、エサキセレノンを終濃度 30、300、及び 3000ng/mL で添加し、超遠心法により血漿蛋白結合率を測定した結果、血漿蛋白結合率は 98.2% ~99.0%であった(in vitro)。⇒中間値として 98.6%
B/P	0.71	② 6.2.1 血漿タンパク結合及び血球移行 ヒト血液に本薬の 14C-標識体を 0.06~6.43 μ mol/L(最終濃度)で添加したとき、血球移行率は 28.6~30.4%であった。 中間値 29.5% B/P=(1-Ht)/(1-血球移行分率)=0.71

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(参考値)1.8%	≤30%	肝代謝型
Vd'	80/0.71=113	>50L	細胞内分布型
EH'	(61.7*0.982)/0.71/1600=0.053	<0.3	消失能依存型
ER'	—	—	—
fuP	0.014	<0.2	蛋白結合依存型

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	(fuB/fuT)VT	Vdf	VT/fuT
Cl _{tot}	fuB・Cl _{intH}	Cl _{totf}	Cl _{intH}
CL _{po}	fuB・Cl _{intH} /Fa	CL _{pof}	Cl _{intH} /Fa
AUC	D/(fuB・Cl _{intH})	AUC _f	D/Cl _{intH}
AUC _{po}	Fa・D/(fuB・Cl _{intH})	AUC _{pof}	D・Fa/Cl _{intH}
CB _{ssave(po)}	(Fa・D/τ)/fuB・Cl _{intH}	CB _{ssavef(po)}	(Fa・D/τ)/Cl _{intH}
t _{1/2}	0.693・VT/(fuT・Cl _{intH})		

【各パラメータの変動因子による変化】

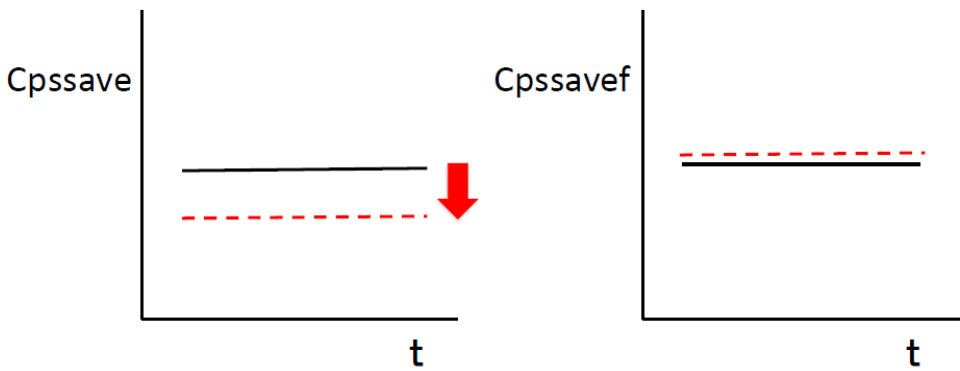
パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	Cl _{intH} ↓	fuB ↑ < Cl _{intH} ↓	fuB ↑ > Cl _{intH} ↓
Vd	↑	↔	↑	↑

CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUC	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave(po)	↓	↑	↑	↓
t1/2	⇔	↑	↑	↑
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	⇔	⇔	⇔	⇔
CLtotf	⇔	↓	↓	↓
CLpof	⇔	↓	↓	↓
AUCf	⇔	↑	↑	↑
AUCpof	⇔	↑	↑	↑
CBssavef(po)	⇔	↑	↑	↑
t1/2	⇔	↑	↑	↑

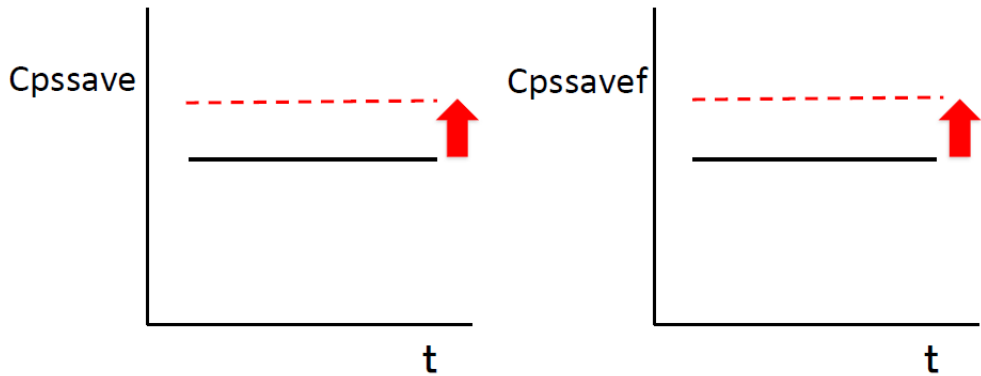
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

① fuB の上昇 < 繰り返し経口投与の場合 >



② ClintH の低下 < 繰り返し経口投与の場合 >



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$ 半減期 $t_{1/2} = 18.6\text{hr}$

$kel = CL/V_d$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 1.29$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.69$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

① p65～②反復投与 (CS3150-A-J102)

健康成人男性 32 例にエサキセレン 10mg、20mg、50mg、又は 100mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき、AUC の累積係数は 1.364～1.981 であった。
⇒実測値とおおよそ一致している

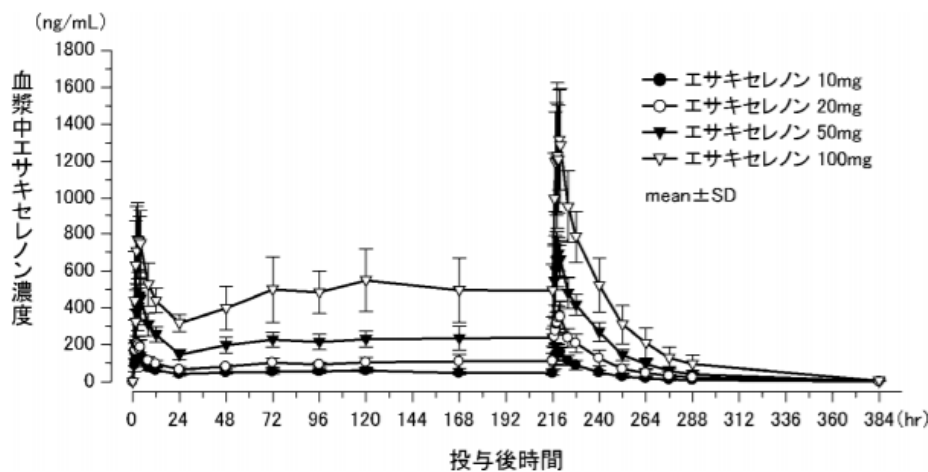
【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = 74.4 \sim 93 (3 \sim 4 \text{ 日程度})$

① p65～②反復投与 (CS3150-A-J102)

健康成人男性 32 例にエサキセレン 10mg、20mg、50mg、又は 100mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき、血漿中エサキセレン濃度は下図のように推移した。AUC_{tau} 及び C_{max} は投与量に応じて増加し、いずれも投与 1 日目より投与 10 日目に高値を示した。AUC の累積係数は 1.364～1.981 であった。⇒下図のグラフからも投与 3～4 日以降にはおおむね定常状態に達していると考えられる。

10 日間反復投与時の血漿中エサキセレン濃度推移及び薬物動態パラメータ



【薬力学に関する検討】

有効性に関する曝露—応答解析 (CTD5.3.3.5-1(参考資料)) (審査報告 p25)

AUC_{ss} を曝露量の指標、座位血圧 (SBP 及び DBP) の治療期 12 週時点におけるベースラインからの変化量を有効性の指標とし、曝露—応答解析が実施された。

AUC_{ss} と SBP 及び DBP の関係についていずれも線形モデルを用いて解析された。

申請資料概要(2.7.2 臨床薬理の概要 p69)

収縮期血圧・拡張期血圧ともに解析データセットに含まれた AUC の範囲(AUC_{ss}: 0～2000ng·hr/mL, p70 の図参照)を通じて一貫して直線的な関係にあり、曝露量の増大に伴う降圧作用の増分が認められた。

文献評価シート

薬物名（一般名）：ミネプロ錠

製品名（医薬品名）：エサキセレノン

論文名：Double-Blind Randomized Phase 3 Study Comparing Esaxerenone (CS-3150) and Eplerenone in Patients With Essential Hypertension (ESAX-HTN Study)

Hypertension. 2020;75:51-58.

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>・スピロラクソンは MR 結合性が低く、高カリウム血症、性ホルモンレセプター関連の有害事象の影響がある。一方、エプレレノンには MR 結合性がスピロラクソンより高く、性ホルモン関連の有害事象は軽減されたが、臨床試験で高カリウム血症の問題は残ったままである。従って、これらの副作用により、両薬ともに使用は制限されている。</p> <p>・エプレレノンは、腎機能低下 (Clcr<50) や DM、アルブミン尿を有する DM 患者には投与禁忌であることから、新規 MR ブロッカーが必要。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P52、左側上 6 行目～
<p>Introduction の限界点</p> <p>・MR 拮抗薬は治療抵抗性高血圧に対して他の高血圧薬との併用で推奨されていると記載があり。高血圧ガイドライン 2019 では、エビデンスの強さは B。MR 拮抗薬は長期的な脳心血管病イベントの抑制効果や有害事象の発症への影響については不明であり、今後の更なる検討が必要と評価されている。</p> <p>・MR 拮抗薬は日本のガイドラインにおいても第一選択薬ではなく、他の降圧薬と併用することが多いが、本試験の患者集団は実臨床に則していない。</p> <p>・スピロラクソン、エプレレノンの投与が困難な患者に対する有用性を期待しているようだが、目的にそのような明記はないと思われる。</p> <p>・既存薬の副作用軽減を目的に本薬を開発したのであれば、特定の副作用発現について同効薬と比較する臨床試験のほうが適していると思われるが、承認審査を目的とした試験であることから降圧作用と忍容性が目的となっている。</p> <p>・試験ではエサキセレノンは 2 用量だが、対照薬のエプレレノンは 1 用量(承認用量は 100mg/日まで増量可能)</p> <p>・非劣性または優越性、どちらの検証が主目的なのか書いてあったほうが良いのではないかと？</p>		

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>無作為化、二重盲検、ダブルダミー、比較試験 日本 43 施設で研究 エサキセレノン 2.5 mg/日 : 5 mg/日 : エプレレノン 50 mg/日 (1:1:1) エサキセレノン 2.5 mg/日 vs エプレレノン 50 mg/日の非劣性と エサキセレノン 5 mg/日 vs エサキセレノン 2.5 mg/日の優越性を検証する</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P52、左側上から 16 行目～ (Study Design 下)
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>【組み入れ基準】 20 歳以上 平均座位血圧 (SBP/DBP) : 140-179/90-109 mm Hg (wash out 期間) 患者は平均 24 時間血圧の測定が必要 wash out 期間の 3 週時に ABPM を使用した 24 時間血圧 : $\geq 130/80$mmHg</p> <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二次性又は悪性高血圧症、 ・アルブミン尿を伴う糖尿病 ・$K < 3.5$ mEq/L または ≥ 5.1 mEq/L ・$eGFR < 60$ mL/min/1.73m² <p>併用禁止薬(4 週間から禁止) :</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P52、左側下 23 行目～ (Patients 下)
<p>・血糖降下薬は特に中止になっていないか。併用していた場合、SGLT2 阻害薬は血圧低下、血中 K 値上昇に影響する可能性あり。</p> <p>・その他薬剤の併用があれば、種類等の詳細があった方が望ましいと思われる</p>		

<p>全ての降圧薬 (ARB、Ca 受容体拮抗薬、ACE-I、α/β ブロッカー、その他の交感神経遮断薬、血管拡張薬、レニン阻害薬)、利尿薬、漢方薬 (高血圧症のため)、CYP3A4 阻害薬、K サプリメント、イオン交換樹脂非ステロイド性抗炎症薬。最大 5 日間連続の外用剤の使用は除く (坐剤は除く)</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 324\text{mg}$ の日用量でのアスピリンの継続使用は許可 		
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>(4 週間の観察期間が設けられ、以前に使用していた降圧剤を体内から消失させた)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 週間の治療期間 (1 週間の治療後観察期間を含む) • コンプライアンス確認: 不明 • 投与薬: エサキセレノン 2.5mg/日・5mg/日、エプレレノン 50mg/日 • 併用薬: 治療期間中はなし • ダブルダミー: オーバーカプセル化 • 血圧測定: 第 2 相試験と同じプロトコル。 <p>座位血圧: wash out 期間 3 週目と終了時、治療期間 (2,4,6,8,10,12 週)、治療後観察期間終了時</p> <p>ABPM による血圧: wash out 期間の 3 週目、治療期間の 12 週</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P52 Study Design</p> <ul style="list-style-type: none"> • 食事や運動療法について記載なし • 血圧の測定方法について記載があるが、測定装置については不明慮
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <ul style="list-style-type: none"> • primary outcome: ベースラインから治療終了時までの座位血圧(SBP 及び DBP)の変化(10、12 週目の平均血圧) • secondary outcome: ベースラインから 12 週目の血圧の変化 (24 時間血圧) • 安全性評価: 有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン(脈拍数と体重)。K: 5.5 以上又は 6.0mEq/L 以上、$5.5 \leq \text{mEq/L}$ が 2 回連続の際に記載 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P52 右側 2 行目～ (Efficacy Assessments 下)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 脳心血管イベントを outcome として設定しておらず、臨床効果としての評価は難しい印象 • どの用量群との比較が主目的かの記載がない • 治療終了時は 12 週だが、主要評価項目では 10、12 週目の平均血圧になっている
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>高血圧のグレード分類 合併症の有無</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>変更なし</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>エサキセレノン 2.5 mg/日 vs エプレレノン 50 mg/日 (非劣性の比較) α: 0.05(両側)、検出力: 80%、 事前に設定した差 (非劣性マージン): (SBP/DBP) 3.4/1.5 mm Hg \Rightarrow285 例/群 また、エサキセレノン 2.5 mg/日 vs 5mg/日の優越性の比較にも十分な症例数と記載あり</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7%の中止率を想定し、目標サンプルサイズは 310 名/群 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P52,左側 24 行目～ (Sample Size 下)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 症例数設定よりエサキセレノン 2.5 mg/日 vs エプレレノン 50 mg/日の非劣性の比較が主要評価項目と考える
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 非劣性マージンは 3.4/1.5mmHg と設定 (エプレレノン対プラセボでみられた効果の半分) 	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P52,左側 27 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 群間の BP の差を -0.5mmHg としたと記載があるが、事前に設定した差とは関連しない数値ではないか? • 血圧の変動を差としており、臨床的な意味を判定するのは困難と思われる
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p> <p>患者、介入者、スポンサー: 治療の割付は分からない 薬剤: ダブルダミー法(オーバーカプセル化している)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P52 Study Design 10 行目～</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P52, 下から 26 行目～ (Statistical Analysis 下)</p>

<p>ANCOVA model (目的変数をベースラインからの BP の変化、説明変数を治療群、共変量としてベースライン時 BP)</p> <p>(Statistical Analysis2 段落目の 5 行目～)</p> <p>多重性の考慮: 非劣性検定 (各群の 95%CI 上限値 < SBP/DBP : 3.4/1.5 mm Hg) → 優越性検定 (95%CI 上限値 < 0)</p>		<p>・多重性の考慮で非劣性が認められたら優越性を検定との記載があるが、2 用量の優先順位について記載がなく、記載が不十分。</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P57, Sources of Funding 第一三共が資金提供 Disclosures 共著者に第一三共の社員の明記あり</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MR 拮抗薬はガイドラン上で、治療抵抗性高血圧に対して他薬との併用で推奨されている (脳心血管イベント抑制効果は分かっていない)。今回の試験では他の降圧薬との併用はされておらず、単剤治療である。本来本薬を使用する患者層は治療抵抗性患者や降圧治療を既に行っていた患者であることから、組入れ基準も前述の患者を対象としたほうが良かったのではないかと? ・非劣性マージンは 3.4/1.5mmHg としているが、エプレレノン第Ⅲ相試験 (プラセボ対照) の効果を半分とした値。これが適切な値か不明 (非劣性マージンとして対照薬の効果の 1/2~1/3 が一般的?) ・非劣性、優越性の検定結果のみを見るのではなく、得られた結果の推定値及び 95%CI から臨床的に意味があるか判断する必要がある。 		

<p>Results</p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <p>・1001 人を組入れ (エサキセレノン 2.5mg : 331 人、5mg : 338 人、エプレレノン 50mg : 332 人)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P53,左側 9 行目~(Patients 下) Fig1</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>Fig1 4.9%が脱落。7%未満。 Other については詳細不明</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単剤での試験で比較的軽症の患者が対象であり、12 週間で 13~21 人の脱落は多い印象 ・非劣性の解析は PPS であり更に除外されている (非劣性の検定であり妥当か?)
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <p>試験期間 : 2016 年 9 月~2017 年 7 月</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>Study Design に試験期間は記載あり</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	<p>記載なし</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2 型糖尿病患者の割合はエプレレノンとエサキセレノンの間に差があり全患者集団では約 15%の組入れあり ・K 値 $\geq 4.5\text{mEq/L}$ はエサキセレノン 5mg で 22%、2.5mg とエプレレノンは 17%台 ・降圧薬の投与歴がない患者が半数 <p>65 歳以上 : 約 20% (75 歳以上 : 2.4%) 高血圧グレード I:45%グレード II:55% eGFR: 78.7mL/min/1.73m²</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>Table1 血清 K 値、腎機能が正常な患者、2 型 DM 合併、高齢者が少ない ↓ 本試験の患者背景は本薬の適応疾患を代表していない</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載があるか。</p> <p>非劣性を比較する主要な解析 : PPS</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>Statistical Analysis 7 行目 The PPS was used as the primary analysis set~</p>

<p>その他の有効性の解析：FAS 安全性：SAS</p>		<p>P53、左側下から 18 行目～ (Efficacy 下)</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>主要評価項目 エサキセレン 2.5 mg/日 (vs エプレレン 群との差) PPS 集団 SBP : -1.6 (95%CI:-3.3 to 0.1) mmHg (<3.4) DBP : -0.7 (95%CI : -1.8 to 0.3) mmHg (<1.5) ⇒非劣性が示されたが統計的有意差（優越性）なし</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Efficacy1 行目～ Fig2A : 主要評価項目（座位血圧） Fig2B : 副次評価項目（平均 24 時間血圧）</p> <p>・2 用量で非劣性は示されたが、2.5mg 群では統計的有意差（優越性）は示されていない。5mg 群で統計的有意差ありとしているが、多重性は考慮できているのか？</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Fig2.</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p><有害事象>比較的差があるもの（エプレレンと比較して）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消化器症状：エサキセレン 5mg (2.1%) ・扁桃炎：エサキセレン 5mg(2.1%) ・高尿酸血症：エサキセレン 5mg(2.1%) ・背部痛：エサキセレン 5mg(2.1%) ・K 上昇：エプレレン(0.9%)、エサキセレン(2.4%、2.1%) ・尿酸値上昇：エプレレン(0.6%)、エサキセレン(2.1%) ・全薬剤関連有害事象：エプレレン(4.8)、エサキセレン(7.6%,9,2%) 	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table2.</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景で 2 型糖尿病は比較的差あり（エプレレン 18%程、エサキセレンは 13-14%台）、HbA1c もエプレレン患者で高めであり、コントロール不良患者が多かった可能性も考えられる。またコンプライアンスが不良であった可能性も考えられる。 ・一方で 2 型糖尿病患者は全体で約 15%程度であり、各群間での比較では大きな影響はないのではないかと意見もあり。 ・有効性の解析集団である PPS の定義に服薬コンプライアンスが 75%以上とあるが、75%はコンプライアンス不十分ではないか？結果に影響すると考えられる。 ・血清 K 値はエプレレン 5mg が他の群より高い患者が多め（エプレレン、エサキセレン 2.5mg は 17%台、エサキセレン 5mg は 22%）。高 K 値について、エサキセレン 5mg の結果に影響しているかもしれない。 ・血清 K 値が比較的正常、腎機能正常、ACE-I、ARB 阻害薬を服用していない患者を対象としているのにエプレレン群よりエサキセレン群で高 K となる傾向が高い。 ・元々降圧薬を服用していなかった患者が半数含まれており、血圧 ≥160mmHg は 3 割程度。血圧コントロールに難渋しない患者が多い可能性もある。本来、本薬を服用すべき患者を代表していない。 ・非劣性検定とその後の優越性検定の解析は PPS 集団である。PPS 集団では 15~25 人程度除外されており、結果に影響するのではないか？FAS での解析でも同様の結果だったのか確認が必要ではないか？ 		

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P55.右側 13 行目～ エサキセレン 2.5mg で非劣性、5mg で優越性が示されたと記載している。 優越性については臨床的意味のある差を設定しておらず 95%CI の上限値が 0 を超えているかで検証している。 非劣性マージンの妥当性や得られた結果の臨床的重要性は考察していない。</p>

<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>・日本人のみのデータ。他グループ（人種違い？）への一般化は注意と記載あり</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P55.右側 13 行目～ P57.右側 6 行目～</p> <p>今回の結果より臨床でも降圧薬として単独使用ができると述べているが、心血管イベント等の抑制結果は得られておらず、今回の結果のみでは単独投与を推奨するには至らないと思われる。 被験者は半数が降圧治療を行ったことがなく、本来投与が想定される患者から外れている。外的妥当性は低いと考えられる。 ※併用についても MR ブロッカーの臨床的效果は現在不明</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>・治療期間が短い(12 週間) ・eGFR60mL/min/1.73m²未満の患者が含まれない ・日本人のみのデータ</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.57.右側 1 行目～</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P57.右側 9 行目～</p> <p>エサキセレノン 5mg は 2.5mg、エプレレノン 50mg よりも有意な降圧活性を示したと記載あり。 ↓ 方法の試験デザインにはエサキセレノン 2.5 mg/日 vs エプレレノン 50 mg/日の非劣性を検証すると記載されており、エサキセレノン 5mg の優越性を結論として述べることは適正ではないと考える。</p>

Discussion の限界点

- ・MR ブロッカーは脳心血管イベント抑制のデータはなし。臨床的有用性は不明。エプレレノン 50mg と非劣性が認められたが、それを臨床的有用性とみなすのは難しいと考える。同様に、単独使用を推奨することは難しい。
- ・本薬の有害事象について管理可能と結論づけているが、本試験では単剤治療で腎機能、血清 K 値も正常な比較的若い患者集団であり、全ての本態性高血圧患者において管理可能かは注意する必要がある。
- ・非劣性マージンの臨床的な妥当性や優越性において臨床的意味のある差を設定していないことについて考察していない。
- ・エサキセレノン 2.5mg とエプレレノン 50mg との非劣性の検証が本試験の主目的である。エサキセレノン 5mg で統計的有意差があったことを強調するのは問題ではないか？
- ・エサキセレノン 5mg がエプレレノン 50mg より有意と結論づけているが、エプレレノン 100mg とは比較していない。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない