

2012 年度薬物治療塾 D コース 第 3 回勉強会の要旨

開催日時：2013 年 1 月 27 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：アジルサルタン

参考資料：第Ⅲ相検証試験(Hypertension Research(2012)35,552-558)、アジルサルタン審議結果報告書 (H.23.11.7)

目的：参考資料をもとにアジルサルタンの問題点を抽出し、本薬剤の採用の有無について議論を行う

I.アジルサルタンの有効性の評価

参加者からの有効性についての疑義点：

< 剤形について >

本薬とプロドラッグの有効性と安全性に違いはなかったか。

< 比較について >

①既存の ARB と優れているとのことだが、妥当か。

②第Ⅲ相検証試験で、アジルサルタンは 20mg から 40mg に増量するが、比較対象となるカンデサルタンは 8mg から 12mg に増量している。この比較は妥当か。

< 腎機能低下時について >

腎機能低下時の用量は 20mg のままでよいか。

これらについて、審査報告書及び審議結果報告書(厚労省)に製造元の見解、PMDA の見解が記載されており、それを以下に示す。

製造販売元の回答：

< 剤形について >

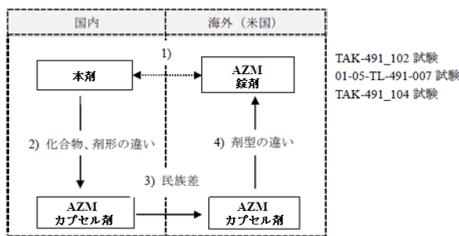
海外において、本薬のバイオアベイラビリティの向上を目的とした本薬のプロドラッグ体が開発され、米国で 20■■年■月、欧州で 2■■年■月に承認審査がなされた。国内においては、20■■年から本薬のプロドラッグ体の開発が開始されたが、■■■■から、本邦での開発は中断された。(審議結果報告書 P.3 より一部抜粋)

日本人における本剤の経口単回投与時 (CPH-001 試験) 及びアジルサルタン・メドキシソミル (以下 AZM と記す) カプセル剤の経口単回投与時 (TAK-491/CPH-001 試験) において、本薬の t_{max} (中央値) は 1.50～3.00 時間及び 2.500～4.000 時間、 $t_{1/2}$ (平均値) は 12.2596～13.1548 時間及び 10.8469～12.5223 時間であった。本薬及び M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、いずれにおいても投与量に応じて増加した。本剤投与時に対する AZM カプセル剤投与時の本薬の AUC 比は約 50～60%、M-II の AUC 比は約 50～60% であった。本薬の C_{max} の比は約 40～60%、M-II では約 40～50% であった。したがって、日本人における本剤投与時と AZM カプセル剤投与時において、本薬の BA に差が認め

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

られたものの、吸収後の本薬の薬物動態に大きな差はないと考えられた。(審議結果報告書 P.43 より一部抜粋)



<比較について>

①本邦では現在までに 6 品目の ARB が承認されており、高血圧症患者に対する第一選択薬として、CCB に次いで広く臨床使用されている。その一方で、既存の ARB では必ずしも十分な降圧効果が得られているわけではなく、また、降圧効果が 24 時間持続しないことも少なくない。本薬は、以下に示す既存の ARB に関する臨床試験成績、並びに本薬の非臨床及び臨床試験成績から、既存の ARB と同程度の安全性を有しながら、降圧効果及び効果の持続性に優れ、24 時間にわたり確実な血圧管理が可能となる、新たな高血圧症治療の第一選択薬として位置付けられると考える。(審議結果報告書 P.61 より一部抜粋)

② I 度・II 度本態性高血圧症患者に対する本薬 20mg の有効性及び安全性は、CCT-005 試験、CCT-001 試験及び OCT-006 試験から検討した。これらの臨床試験では、降圧剤による治療経験のない患者や比較的血圧が低値である I 度の高血圧患者、CCB や利尿薬を投与中の患者等多様な背景を有する患者を対象にした。その結果、本薬 20mg はカンデサルタン・シレキセチル (以下 C.C.と記す) 8mg を上回る降圧効果を示す一方で、安全性においては ARB の薬理作用に基づく副作用として考えられる低血圧関連事象、腎機能関連事象及び高カリウム関連事象を含め、C.C.8mg と同程度であることを確認した。さらに、OCT-006 試験では CCB 又は利尿薬と併用投与したときの安全性にも問題ないことを確認した。また、JSH2009 において ARB の少量からの投与が推奨されている高齢者及び腎機能障害患者、すなわち C.C.4mg が投与される可能性のある患者における本薬 20mg の安全性は、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした臨床薬理試験の成績、及び I 度・II 度本態性高血圧症患者を対照とした CCT-001 試験及び CCT-005 試験の年齢別又は腎機能別での部分集団解析結果から検討した。その結果、高齢者及び腎機能障害患者のいずれにおいても、本薬 20mg の安全性に問題はなく、用量調節の必要性も示唆されなかった。これらの成績から、本薬 20mg は高血圧症患者に対して安全性に問題なく広く使用できると考えられることから、C.C.4~8mg の投与が適切と判断されるような高血圧症患者に対しても本薬 20mg は安全性に問題なく使用できると考える。(審議結果報告書 P.62 より一部抜粋)

<腎機能低下時について>

重篤な腎機能障害患者では、中等度腎機能障害患者に比して本薬の暴露量が増加する傾向がみられ、安全性についても投与経験が少ないこと、また一般にARBでは腎機能障害患者において腎機能を悪化させるおそれがあるとされていることから、本薬を慎重に投与することが望ましいと考え、eGFRが15mL/min/1.73m²未満の患者では、低用量か

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

ら投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うなど慎重に投与するよう、添付文書で注意喚起することとする。一方、最高用量については、腎機能障害患者では日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009（以下、「JSH2009」）において心血管イベント発症予防の観点から一般の高血圧症患者以上に厳格な血圧管理が求められていること、さらに降圧目標の達成には多剤併用療法が必要となる等、一般の高血圧症患者に比べ腎機能障害患者での血圧管理は極めて困難であることが報告されていること（Bakris GL et al. *Am J Kidney Dis.* 36: 646-61、 2000）から、降圧目標の達成のためには安全性に問題ない限り、投与量を増量する必要があると考え、申請用法・用量の上限とは別に上限規定を設けなかった。（審議結果報告書P.45より一部抜粋）

機構（PMDA）の見解：

< 剤形について >

日本人の本剤の経口単回投与時と外国人の AZM 錠の経口単回投与時の比較において、BA の違いに留意する必要があるものの、本薬の薬物動態に顕著な違いは認められていないこと、AZM カプセル剤投与時の本薬の薬物動態の成績から吸収後の本薬の薬物動態は日本人と外国人で大きな差はないと考えられる。（審議結果報告書 P.44 より一部抜粋）

< 比較について >

①既存の ARB 間での有効性及び安全性を直接比較した臨床試験がないことから、C.C. も含めた既存の ARB 間の有効性、安全性の相違は明確ではなく、本薬の臨床試験で対照とした C.C.以外の既存の ARB と比較した場合の、本薬の降圧効果及びその持続性、並びに安全性について現時点では明確ではない。したがって、本薬は既存の ARB と同程度の安全性を有しながら、降圧効果及び効果の持続性に優れる、とする申請者の主張は、適切とは言えない。（審議結果報告書 P.61 より一部抜粋）

②申請者は本薬の臨床試験における成績から、本薬20 mg のC.C.8 mg と比較した場合の安全性、及びJSH2009 においてARB の少量からの投与が推奨されている、高齢者及び腎機能障害患者における本薬20 mg 投与時の安全性を説明しているが、臨床試験ではごく限られた症例数における検討にとどまっており、本薬が仮に高血圧症の第一選択薬の一つとして臨床現場に提供された際には、より多くの様々な背景、合併症を有し、より多種類の降圧薬の併用を行っている患者での本薬の投与が想定され、そのような状況で、特に、C.C.で低用量である2 mg からの投与開始が規定されているような腎障害を伴う高血圧症患者や、腎実質性高血圧症患者、JSH2009 においてARB の少量からの投与が推奨されている高齢者及び腎機能障害患者において、必ずしも臨床試験結果と同程度の安全性が得られるとは限らず、より緩やかな降圧効果が期待される用量の投与が望ましい場合もあると考える。また、一般的に、目的とする降圧効果が得られるのであれば、副作用回避の観点からできるだけ必要最少用量の薬剤の投与を行うべきであり、少なくともC.C.の通常用量（4～8 mg）の投与で目標とする高血圧のコントロールが十分に得られるような患者において、本薬20 mg の投与がより望ましいとは考えられず、C.C.2～8 mg の投与が適切と考えられるような患者では本薬の20 mg よりも少量からの投与開始とするか、C.C.等の本薬以外の薬剤の投与を考慮すべきと考える。本薬の臨

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

床的位置付け、及びC.C. 2~8 mg の投与が適切と判断されるような高血圧症患者の治療における本薬の投与については、下記の用法・用量の項でも更に検討し、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。（審議結果報告書P.62より一部抜粋）

<腎機能低下時について>

腎機能障害患者において本薬の曝露量が増加するとの観点からは、eGFR が15mL/min/1.73 m² 未満の患者では、低用量から投与を開始することは妥当と考えるが、腎機能障害患者においては本薬の曝露量が増加することに加え、腎機能障害患者に ARB である本薬を投与した場合、腎機能を悪化させるおそれがあること等から、腎機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については臨床の項で引き続き検討する。

以上の内容を踏まえ、参加者で総合的な議論を行った。

今回の勉強会での意見と採用の有無：参加者の医薬品としての採用の可否の考え方とその理由

<剤形について>

- 世界では、プロドラッグである「アジルサルタン・メドキシミル」が主流であり、「アジルサルタン」は日本のみである。規格も違い、何故日本のみ「アジルサルタン」かは不明である。開発も中止されており、理由はこれも不明である。
- 第Ⅲ相試験での評価項目（（主要：トラフ時座位拡張期血圧、副次：トラフ時座位収縮期血圧、ABPM による評価（拡張期及び収縮期血圧の 24 時間推移）等））について、以前は拡張期血圧が主要評価項目だったが、現在有効性評価の基本は収縮期血圧及び拡張期血圧の両方が求められており、主要と副次と分けられているが両方とも調べられているため、この検証試験は妥当である。

<比較について>

- 既存の ARB より優れているとのことだが、第Ⅲ相試験では日本人を対象にして、カンデサルタンとのみ比較しており、そうは言えないのではないか（ちなみに、文献中米国でオルメサルタン及びバルサルタンとの比較試験で有意あるいは同等の報告があるとの記載がある）。→**非採用**
- 第Ⅲ相検証試験では、アジルサルタンの 20mg~40mg と C.C.の 8mg~12mg を参考比較し、アジルサルタンに統計的有意差があったとのこと。<製造販売元の解答>より、アジルサルタンの 20mg と C.C.の 8mg が同程度とわかり試験は続けられたが、アジルサルタンの 40mg と C.C.12mg の比較が妥当かの記載はなかった（C.C.の最大用量は 12mg のため、16mg まで増量できなかった様子）。そのため、この比較は妥当か疑問。何故、オルメテック、ディオバン、ミカルディス等同じように増量できる ARB で比較しなかったのか。→**非採用**

<腎機能低下時について>

- 以下Ⅱ. アジルサルタンの PK 特徴づけ<実データと動態パラメータの解離について

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

> 参照

< 評価について >

- 一般的に臨床試験の有効性を血圧の変化量で評価している点は問題ではないかという意見に対して、この点は医薬審発第 0128001 号「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日）」の「降圧薬効果評価の基本」で「主要評価項目は、対照薬群と比較した場合における被験薬群のトラフ時（次回の服薬直前）の血圧の治療前値からの変化値である」とあるため、問題ない。

< その他 >

- 武田薬品工業はプロプレスの特許が切れるため、代替薬としてアジルサルタンを発売したのではないか。しかし、プロプレスは心不全にも適応があるが、アジルサルタンにはそれが無いため、プロプレスの代替とはならないのではないか。→**非採用**

II. アジルサルタンの PK 特徴づけ

PK パラメータ（審議結果報告書(H.23.11.7) P.30・P.32、インタビューホーム P.40 より引用）

F	Ae(%)	fuB(%)	CLtot(L/hr)	Vd(L)	B/P
0.75	23.2	0.5	0.98	16.2	0.51

血球移行率 1.6~2.4%より⇒2%として

$$B/P = (1/V_b) / (0.98/V_p) = (V_p/V_b) \cdot (1/0.98) = (1 - H_t) \cdot (1/0.98) \quad H_t = 0.5 \text{ とし}$$
$$= 0.5/0.98 = 0.51$$

B/P よりパラメータを全血中へ変換：

$$V_d' = 16.2L/0.51 = 31.8L \quad \mathbf{20-50L} \text{ であり、変動しにくいと評価}$$

$$CL_{tot}' = 0.98L/h/0.51 = 1.9L/h = 32mL/min$$

$$CLR/CL_{tot} = Ae(\%)/100 \text{ より } CLR = 32mL/min \cdot 0.232 = 7.4 mL/min$$

$$CL_H = 32 - 7.4 = 24.6 mL/min$$

消失経路は主に腎外（肝）消失と考えられる

$$EH = 24.6/1600 = 0.015 < 0.3 \quad \text{消失能依存の特徴を示すと評価}$$

$$ER = 7.4/1200 = 0.0062 < 0.3 \quad \text{消失能依存の特徴を示すと評価}$$

$$fuB \div 0.005 < 0.2 \quad \mathbf{binding \ sensitive} \text{ であると評価}$$

$$K_{el} = 1.9 L/h/31.8L = 0.06h^{-1}$$

$$T_{1/2} = 0.693/0.06 h^{-1} = 11.6h$$

全血中の各パラメータの決定因子：

$$V_d' = V_d \text{ (特には変動要因はない)}$$

$$V_{df}' = V_{df} \text{ (特には変動要因はない) (fuB の変化の影響はやや受ける)}$$

$$CL_{tot}' = fuB(CL_{intH} + CL_{intR})$$

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

$$CL_{tot}' = CL_{intH} + CL_{intR}$$

$$CL_{po} = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$$

$$CL_{pof} = (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$$

$$AUC_{po} = D \cdot Fa / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$$

$$AUC_{pof} = D \cdot Fa / (CL_{intH} + CL_{intR})$$

$$kel = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Vd$$

吸収について (血管外投与)

$\tau > (1/3) \cdot t_{1/2}$ であり、10~20mg 単回投与の未変化体の $T_{max} = 2h$ より $T_{max} \geq 1/6 \cdot t_{1/2}$ なのでほぼ速やかに吸収が行われていると考えられる。

$$C_{max} = F \cdot D / Vd$$

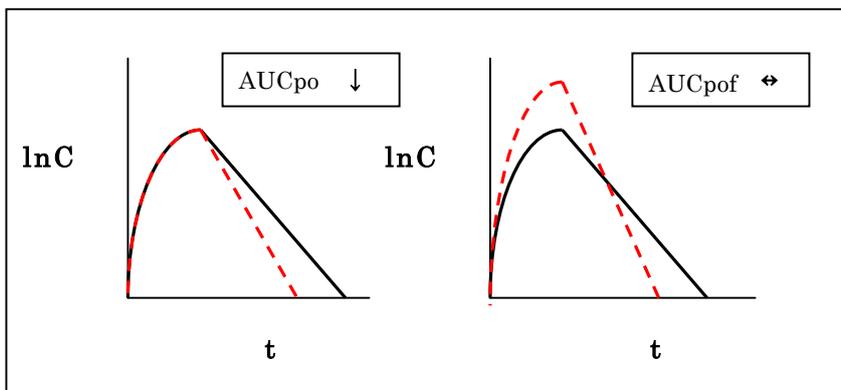
蓄積率について

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 2.1$ $1 / \{1 - (1/2)^{2.1}\} \div 1.3$ 経口繰り返し投与時の血中濃度動態は単回経口投与時とほぼ同じ。

<fuB 上昇、腎機能低下・肝機能低下に伴う各パラメーターの変化>

① fuB の上昇 (血漿アルブミン濃度低下時を想定)

	Vd'	CL _{tot}	CL _{po} '	AUC _{po} '	kel
C _p	↔	↑	↑	↓	↑
C _{pf}	やや↓	↔	↔	↔	↑



② CL_{intH} or CL_{intR} の低下

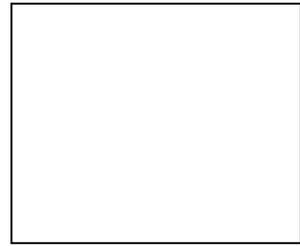
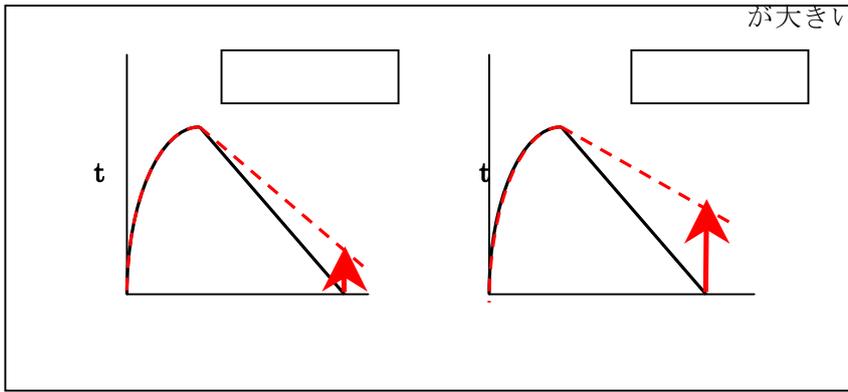
	Vd'	CL _{tot}	CL _{po} '	AUC _{po} '	kel
C _p	↔	↓	↓	↑	↓
C _{pf}	↔	↓	↓	↑	↓

AUC_{po} ↑

AUC_{pof} ↑

総濃度、遊離濃度とも増加するが、増加率は遊離濃度の方が大きい。

薬物治療塾 D₁コース



<実データと動態パラメータの解離について>

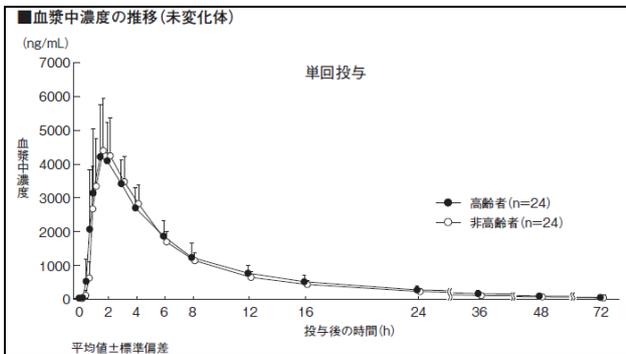
- インタビューホーム P.34・35 「高齢者での検討」より、「高齢者の未変化体の C_{max}、AUC は非高齢者と比べてそれぞれ 15.6%、9.0%減少した」について、普通増大するがこれをどう考えるか。下図・表（インタビューホーム P.34・35 「高齢者での検討」）より、この程度の値を特に減少とするかは疑問（但し薬物総濃度での結果である）であるが、低下する要因は fuB の上昇という要因しか考えられない。やや減少あるいは変化していないとした場合、高齢者でしかも binding sensitive であることから fuB の上昇を考えると、AUC_{po} では、その割合だけ、CL_{intR}+CL_{intH} は低下している可能性がある。そのため、遊離濃度は、CL_{intR}+CL_{intH} が低下している分、上昇する可能性がある。

$$C_{max} = F \cdot D / Vd$$

$$C_{maxf} = fuB \cdot F \cdot D / Vd$$

$$AUC_{po} = F_a \cdot D / fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})$$

$$AUC_{pof} = F_a \cdot D / (CL_{intH} + CL_{intR})$$



■薬物動態学的パラメータ

測定物質	投与	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} ^a (ng · h/mL)	
未変化体	高齢者	単回	24	4,531.7 ± 1,285.4	1.7 ± 0.6	33,351.8 ± 9,930.0 ^b
		反復	24	4,888.7 ± 1,751.0	1.8 ± 0.6	32,060.4 ± 11,608.4
	非高齢者	単回	24	4,580.0 ± 1,307.7	1.7 ± 0.4	30,447.1 ± 6,960.8
		反復	23	5,267.4 ± 1,240.7	1.6 ± 0.2	32,674.9 ± 7,155.3
代謝物 M-I	高齢者	単回	21	17.4 ± 29.2	3.0 ± 2.3	—
		反復	20	12.0 ± 12.1	2.5 ± 1.3	41.7 ± 39.7
	非高齢者	単回	20	9.5 ± 9.4	2.5 ± 1.7	54.3 ± 21.5 ^b
		反復	20	6.6 ± 6.5	2.8 ± 2.6	23.0 ± 25.4
代謝物 M-II	高齢者	単回	24	616.8 ± 189.4	5.3 ± 1.5	17,737.3 ± 6,717.2
		反復	24	1,093.8 ± 423.0	4.1 ± 1.7	17,990.8 ± 8,142.0
	非高齢者	単回	24	721.3 ± 293.5	4.7 ± 1.3	14,771.1 ± 4,216.2
		反復	23	1,173.8 ± 397.9	4.2 ± 1.4	17,673.3 ± 5,918.2

平均値 ± 標準偏差、a) n=23、b) n=4、※反復投与はAUC₀₋₂₄

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

- 下表 (インタビューホーム P.36「腎障害を伴う患者での検討」) より、AUC、t1/2 は、腎障害の程度が高くなるにつれ、増加している。審査概要 P.32「血漿蛋白結合率及び結合蛋白」より、ヒト血漿アルブミン 99.5~99.6%、 α_1 -酸性糖蛋白 32.4~73.3% であることから、蛋白結合に関係するのは、主としてはアルブミンと考えられる。AUC_{po} については AUC_{po} が増大しているので、fuB の上昇率より CL_{int} の下降率の方が大のためと推定出来る。AUC_{po} は fuB の関与がない分 AUC_{po} の値よりもっと上昇率が大きくなると予想され、見かけの血中総濃度から考えられる上昇率よりも高くなるのが想定され、注意が必要である。
- AUC_{po} は正常患者と重度腎障害患者で 1.4 倍上昇 (審議結果報告書 P.38 より、7 日間反復経口投与 7 日目の重度腎障害患者 AUC_{0-tan} / 正常から軽度腎機能障害患者 AUC_{0-tan} = 30.278 / 21.732=1.4 から算出)。この上昇度が全て(CL_{intH} + CL_{intR}) の低下で説明できる (即ち fuB は変化していない) とすると、重度腎障害患者で、CL_{intR}=0 となっていると想定しても、1/0.77=1.3 となり、その値以上に上昇していることから、CL_{intH} も低下していることが推定される。また、fuB が上昇しているとすると、いよいよ、CL_{intH} の低下が起こっているとしないと説明できない。
- T1/2 については腎機能の程度が悪化するにつれて T1/2 が延長しているのは CL_{int} の下降率が大きくなっていくことが主な要因と考えられる。しかし、AUC_{po} の変化率ほどには変化していない。Vd がやや小さくなっている (C_{max} がやや大きめ) ためと推定される。

$$C_{max} = F \cdot D / Vd$$

$$C_{max} = fuB \cdot F \cdot D / Vd$$

$$AUC_{po} = F_a \cdot D / fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})$$

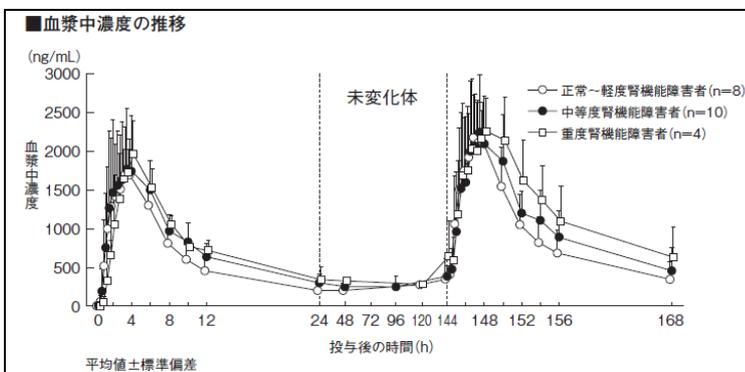
$$AUC_{po} = F_a \cdot D / (CL_{intH} + CL_{intR})$$

$$Kel = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Vd$$

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	腎障害の程度	投与日	n	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} ^a (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	正常~軽度	1日目	8	1,983.0 ± 575.6	3.3 ± 1.3	18,054.2 ± 5,567.3	8.6 ± 1.8
		7日目	7	2,366.1 ± 372.6	3.0 ± 1.0	21,732.9 ± 7,536.9	10.8 ± 3.1
	中等度	1日目	10	2,285.9 ± 611.6	3.8 ± 1.7	23,011.8 ± 4,683.9	9.6 ± 2.7
		7日目	8	2,774.8 ± 439.9	3.4 ± 1.8	25,353.6 ± 5,756.6	11.3 ± 5.8
	重度	1日目	4	1,965.8 ± 428.9	4.0 ± 0.0	25,407.7 ± 5,516.1	10.7 ± 3.8
		7日目	4	2,576.3 ± 346.0	3.7 ± 1.7	30,278.0 ± 9,637.6	11.9 ± 5.6
代謝物 M-I	正常~軽度	1日目	8	419.4 ± 360.7	3.2 ± 1.4	2,488.4 ± 2,671.7	7.6 ± 3.2
		7日目	7	233.3 ± 194.3	2.6 ± 0.5	1,372.1 ± 884.8	12.7 ± 9.4
	中等度	1日目	10	297.2 ± 243.3	4.5 ± 2.1	2,166.4 ± 2,152.2	11.1 ± 9.1
		7日目	8	467.9 ± 710.2	4.7 ± 3.7	2,238.9 ± 3,505.8	9.4 ± 7.5
	重度	1日目	4	163.8 ± 107.1	4.8 ± 3.5	1,211.9 ± 882.3	7.1 ± 1.9
		7日目	4	230.0 ± 197.3	4.5 ± 5.0	1,455.4 ± 922.0 ^b	9.9 ± 0.5 ^c
代謝物 M-II	正常~軽度	1日目	8	457.3 ± 114.0	6.5 ± 1.8	15,288.2 ± 8,536.3	21.6 ± 9.8
		7日目	7	855.4 ± 333.3	4.8 ± 1.2	15,401.1 ± 7,433.4	30.4 ± 27.4
	中等度	1日目	10	497.7 ± 128.3	10.0 ± 5.6	118,179.4 ± 243,222.6 ^d	202.4 ± 443.8 ^e
		7日目	8	1,287.1 ± 600.0	8.3 ± 6.9	24,640.6 ± 13,147.9 ^f	26.3 ± 11.0 ^g
	重度	1日目	4	607.0 ± 169.4	15.6 ± 9.8	310,018.4 ± 373,919.8 ^h	274.1 ± 318.8 ^h
		7日目	4	2,525.3 ± 348.4	7.5 ± 1.9	53,440.8 ± 7,250.3	332.5 ± 479.9

平均値 ± 標準偏差。a) n=3, b) n=6, c) n=7, d) n=2, e) 7日目はAUC_{0-∞}



- インタビューホーム P.38「肝機能障害での検討」より、「反復投与した時、健康成人と比べて、軽度肝機能障害者の C_{max} は 7.7% 減少、AUC は 27.9% 増加、中等度肝機能

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

能障害者の C_{max} 、AUC はそれぞれ 17.9%、64.4%増加した」について、これは腎障害者の検討内容と同様と考えてよい。ただし軽度肝機能障害の 7.7%減少した点は、この程度の値を特に減少とするかは疑問(但し薬物総濃度での結果である)であるが、低下する要因は fuB の上昇という要因しか考えられず、弱いながらも影響を受けたと考えられる。

Ⅲ. 臨床研究論文の批判的吟味

対象論文：Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension：a randomized, double-blind clinical study. Hypertension Research (2012)35,552-558

基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

評価項目	評価	評価理由と疑義点
1. 研究目的を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • Introduction 最終段落を参照。 • 「他の ARB (カンデサルタン) と有効性、忍容性を比較する」との記載あり。
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）及びその測定法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • METHODS の Outcome criteria を参照。 • 主要評価項目、副次評価項目とも項目、測定法について述べている。
3. 研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • METHODS の Patients に研究対象集団の記載はあるが、一般化の記載はない。
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べている（最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定している）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • METHODS の Statistical analysis の Analysis of endpoints を参照。 • 臨床的統計的有意差 1.6mmHg との記載あり。
5. 治療やプロトコールについて十分説明している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • METHODS の Study design、Study procedures を参照。 • 治療前の生活習慣の指導についての記載がないとの指摘あり→既に治療歴のある患者のため、プラセボ期間の治療については特に記載されていないのでは？との意見あり。 • 脳血管疾患のリスクファクターである糖尿病についての取扱いの記載がないとの指摘あり。
6. 組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • METHODS の Patients を参照。 • 除外基準の重篤な肝疾患、腎疾患という表現（数値で示していない）ではどの程度かわからないのではないかとの指摘あり。→JAPIC CTI に基準が記載されているので不要との意見あり。
7. プラセボの方法等について述べている（そうした説明が必要だと思われる場合）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • METHODS の Study procedures を参照。
8. 研究基金と、基金提供者との関係について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • ACKNOWLEDGEMENTS を参照。
方法		
9. データの収集及び測定方法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • METHODS の Study procedures を参照。 • 外来受診時の血圧測定機器の種類、測定者の技術等についての記載はない。血圧測定機器の種類や測定者によって値

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

		の精度が異なる可能性あるが、これでよいかとの指摘あり。
10. 比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• METHODS の Statistical analysis 参照。
11. α 値を特定している：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• METHODS の Statistical analysis の Sample size 参照。
12. 各比較で用いられる統計を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• METHODS の Statistical analysis の Analysis of endpoints 参照。
13. 治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Fig.1 参照。 • アジルサルタン群は Fig.1、Table1 では 313 名であるのに Fig.2、Table2 では 311 名となっており、この差 2 名の理由について記載されていない。また、フォローアップされなかった患者についての記載はない。
14. 統計的検出率 (power) について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• METHODS の Statistical analysis の Sample size 参照。
結果		
15. 研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Fig.2、Table2、Fig.3 参照。 • Fig.2 では、16 週後の DBP は-12.3mmHg と-9.7mmHg と記載されているが、本文中 (Changes in sitting BP levels) では-12.4 と-9.8 と記載されており、値が一致していない。また、Fig.2 は DBP と SBP であるはずだが、グラフの縦軸は両方とも DBP と記載されている。このような結果の記載は信頼できるのかとの意見あり。
16. 主要評価項目「全て」について、絶対的 (望ましいなら相対的) 変化や差異などとして結果を報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Fig.2 参照。
17. 信頼区間の上限値と下限値を報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Fig.2 参照。Table2 中には記載ないが本文中に記載あり。
18. 解析で得られる P 値全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Fig.2、Table2 参照。
19. 平均値 (中央値) を報告する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Fig.2、Table2 参照。
20. 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 (ドロップアウト、脱落者) について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Fig.1 参照。内訳の記載はあるが、ドロップアウトの理由が明確に記載されていない。
21. 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• Table3、RESULTS の Safety/tolerability 参照。 • どちらかの群で 2% 以上の頻度の有害事象は病名 (症状) も記載されている。
ディスカッション/結論		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• 区別して論じている。
23. 結果の一般化についてディスカッションしている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• I、II 度の高血圧患者には効果があると記載されている。が、肝機能、腎機能性患者に対する有効性や血圧治療における第一選択薬になりうるかという議論はされていない。 • 健康日本 21 中の BP 低下と虚血性心疾患の発現率の関係などが記載されているが、この試験 (16 週と短期) の結果から長期試験の有用性を議論するのは時期尚早ではないかとの意見あり。
24. 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• 最後の段落で、患者の重症度が限定されること、いくつかの合併症患者は除外していること、治療期間が短いことなどが言及されている。
25. 研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	• 研究結果から結論を導いているが、一部他研究も引用し、心血管イベントリスク低下についても述べている。

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

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料 2008 年版より)

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず