

令和3年11月13日 ロケルマ/フォーシーガ Online Symposium

慢性腎臓病に対する新たなアプローチ ～心腎連関とカリウム管理の重要性～

たちばな台クリニック
山崎 継敬

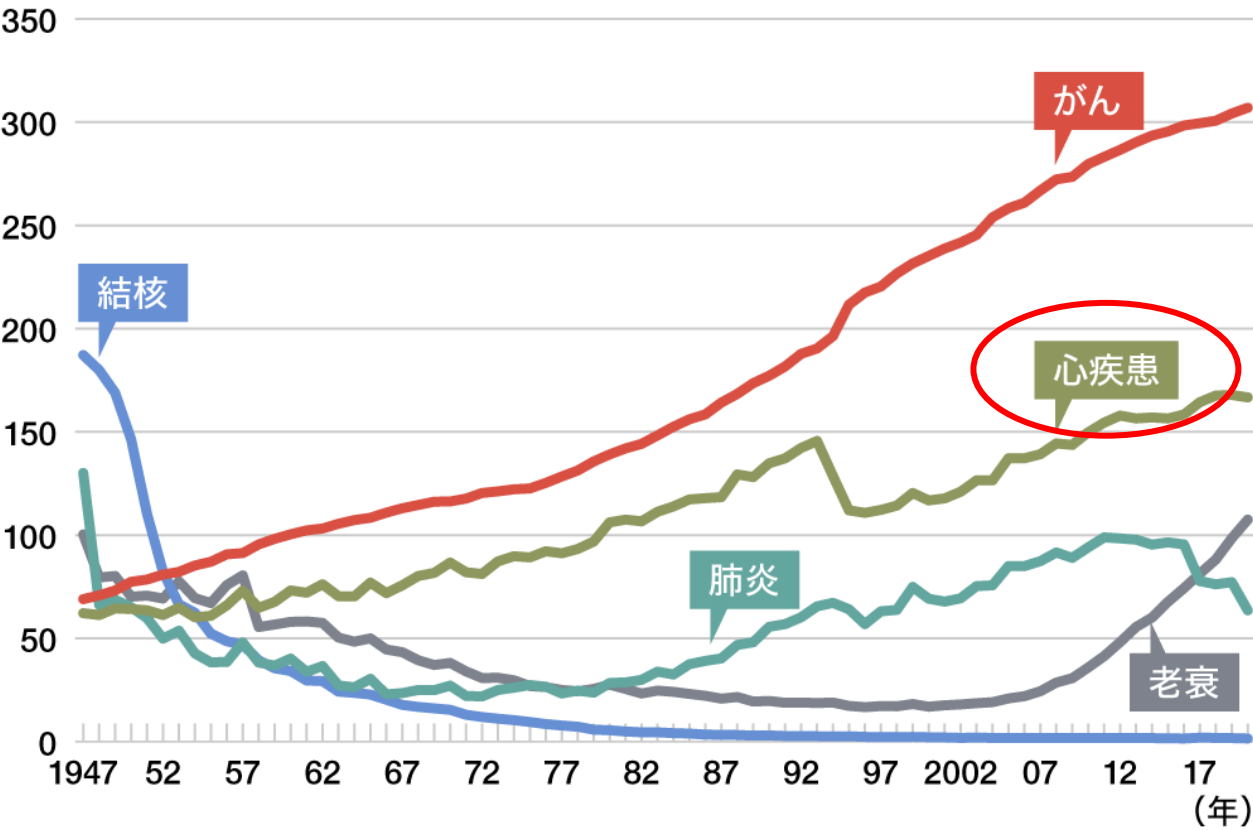
COI開示

発表者名：山寄 継敬

講演料：アストラゼネカ株式会社

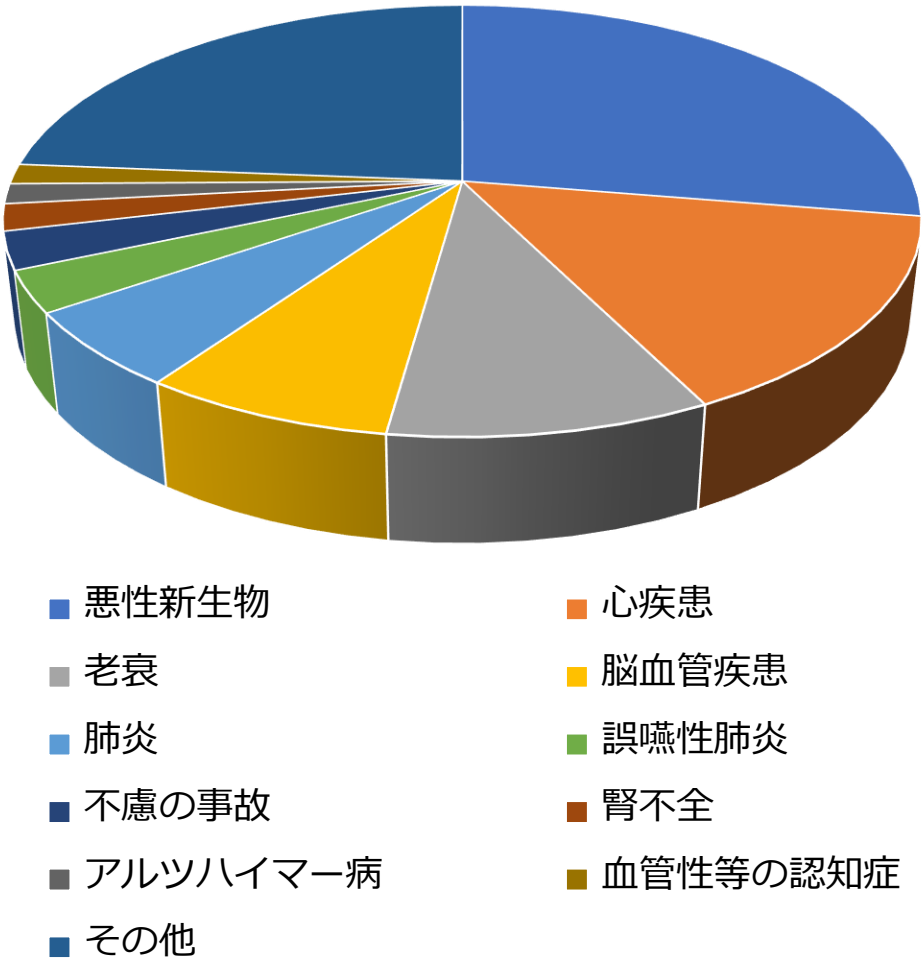
「紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の効果を示すわけではありません」

死因別の死亡率推移



厚生労働省「2020年 人口動態統計月報年計(概数)の概況」のデータを基に作成 (心疾患は高血圧性を除く)

2020年死因順位



腎不全は日本の主要な死因の第8位 ← 慢性腎臓病の進展

CKD（慢性腎臓病）の定義

- ① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。
特に0.15g/gCr以上の蛋白尿（30mg/gCre以上のアルブミン尿）の存在が重要
- ② $GFR < 60\text{mL/分/1.73m}^2$
- ①、②のいずれか、または両方が3カ月以上持続する

※保険診療では、アルブミン尿定量は「糖尿病または糖尿病性早期腎症で微量アルブミン尿を疑うもの」に対して、3カ月に1回限り認められている

※糖尿病以外では随時尿で尿蛋白定量と尿中Creを測定し比を算出する。
尿蛋白定性で代用も可能だが

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン /Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30 ～ 299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白 /Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15 ～ 0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60 ～ 89			
	G3a	軽度～中等度低下	45 ～ 59			
	G3b	中等度～高度低下	30 ～ 44			
	G4	高度低下	15 ～ 29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

図 1. CKD の重症度分類

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

CKD 診療ガイド 2012 p.3 表 2

CKD

患者数：1330万人

腎機能低下とCVD の強い相関

末期腎不全

- ・人工透析：33万人
- ・慢性腎不全死：1万5,739人

「CKD診療ガイド2012」（日本腎臓学会）

厚生労働省 平成27年 人口動態統計（確定数）の概況

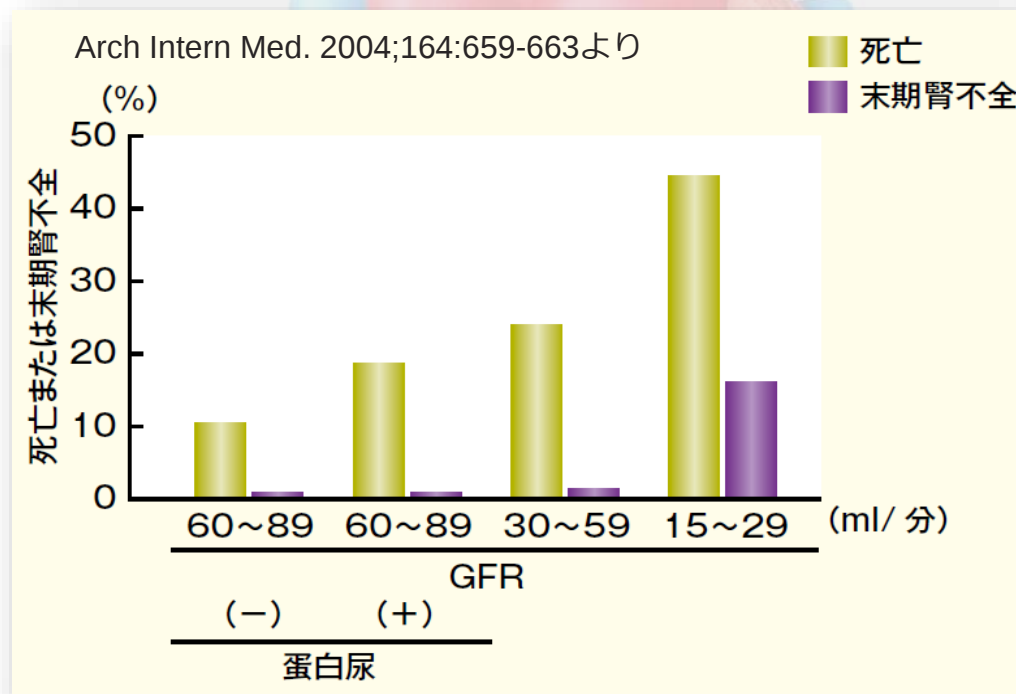
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/>

日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況(2017年末)」

心血管疾患

総患者数：173万人

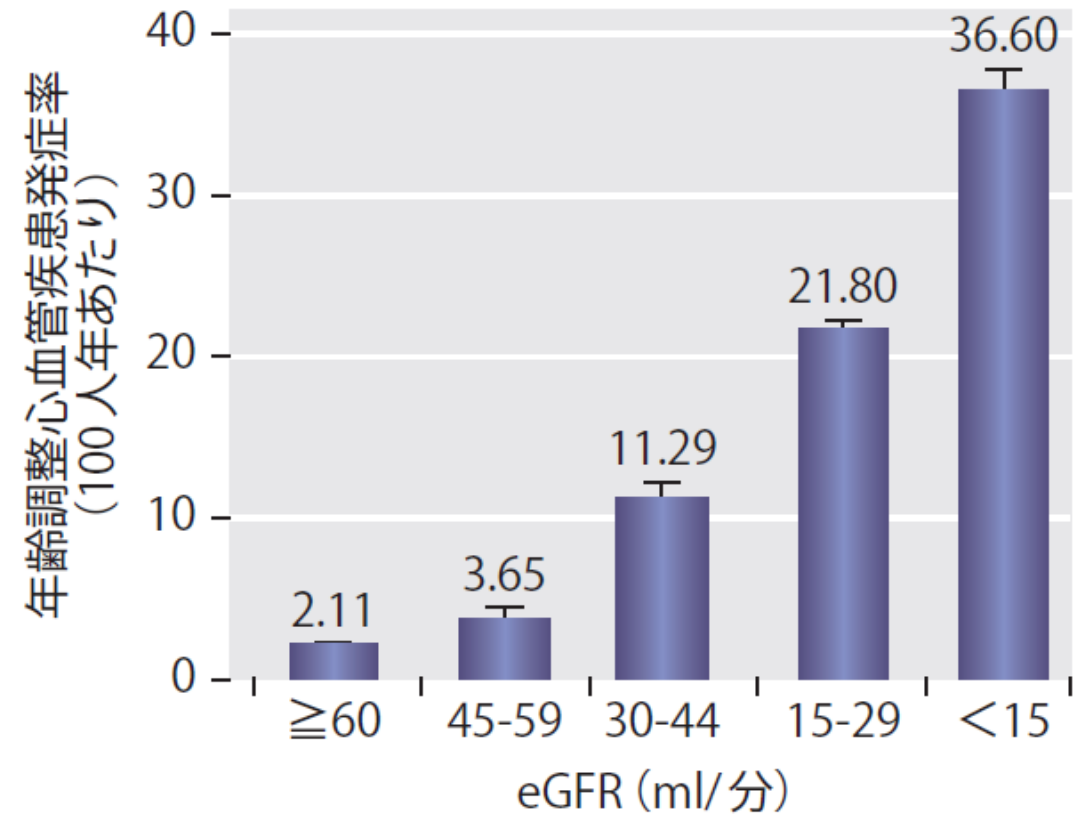
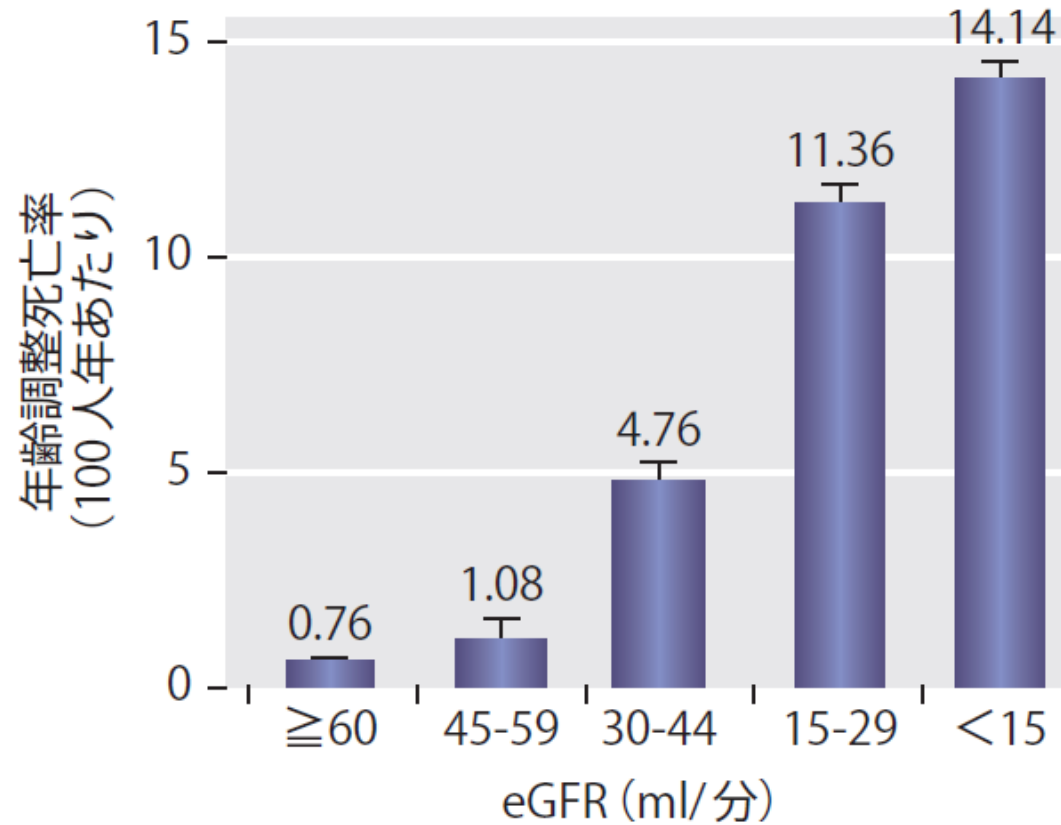
（治療中患者数。高血圧性を除く）



厚生労働省 平成29年(2017)「患者調査の概況」より

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>

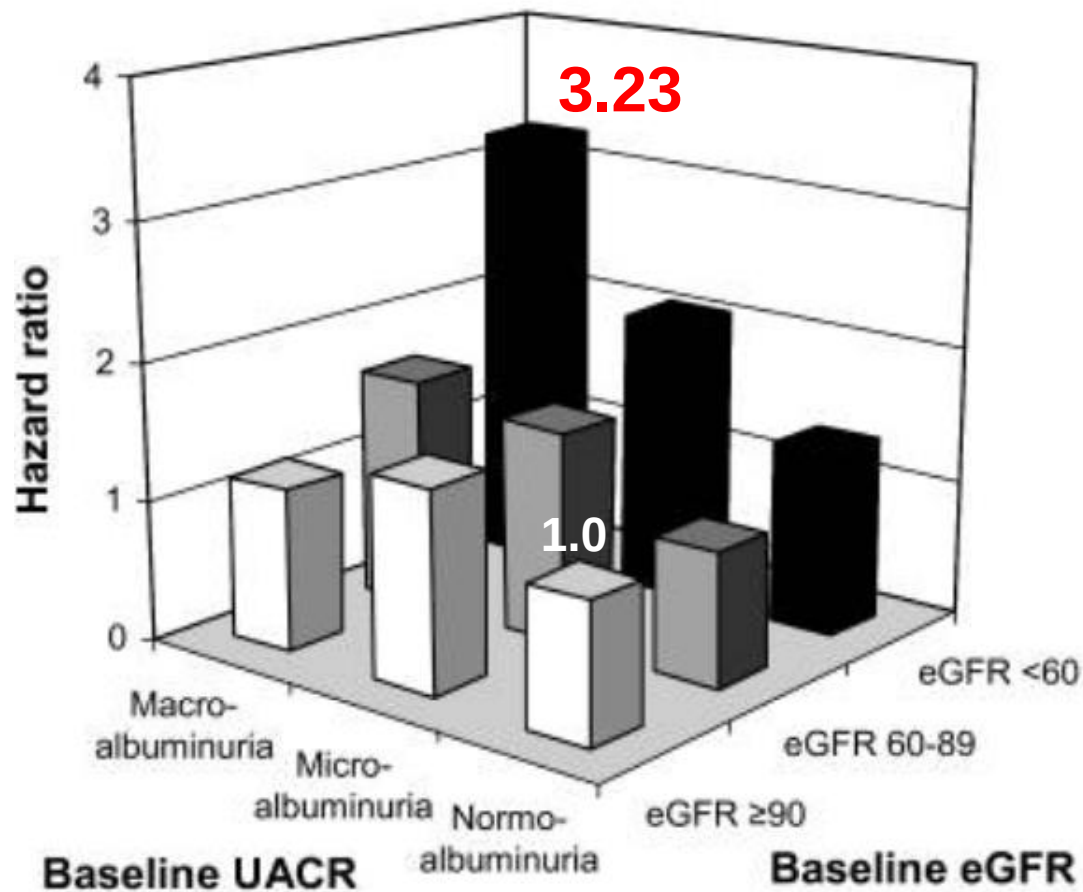
腎機能別の死亡率と心血管疾患発症率



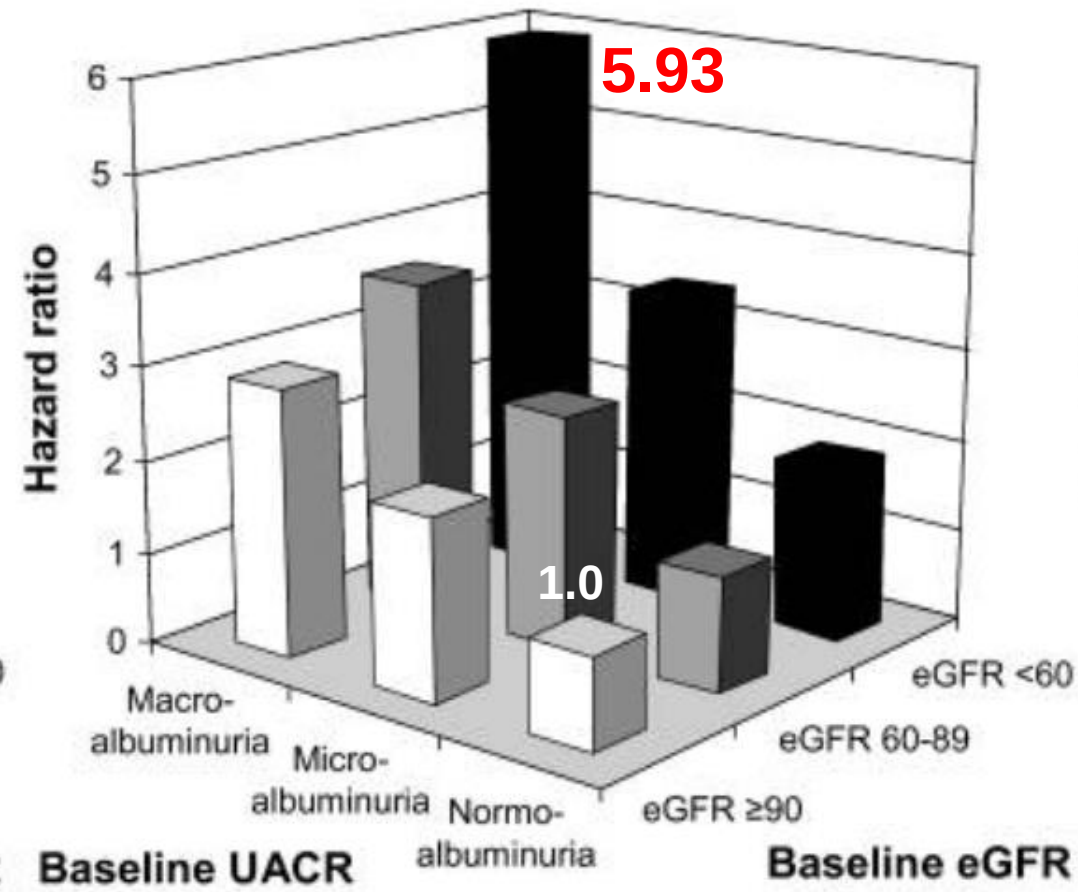
腎機能が低下するほど心血管疾患発症率は有意に上昇

eGFRと尿中アルブミンが心血管イベントに与える影響 ～ADVANCE試験～

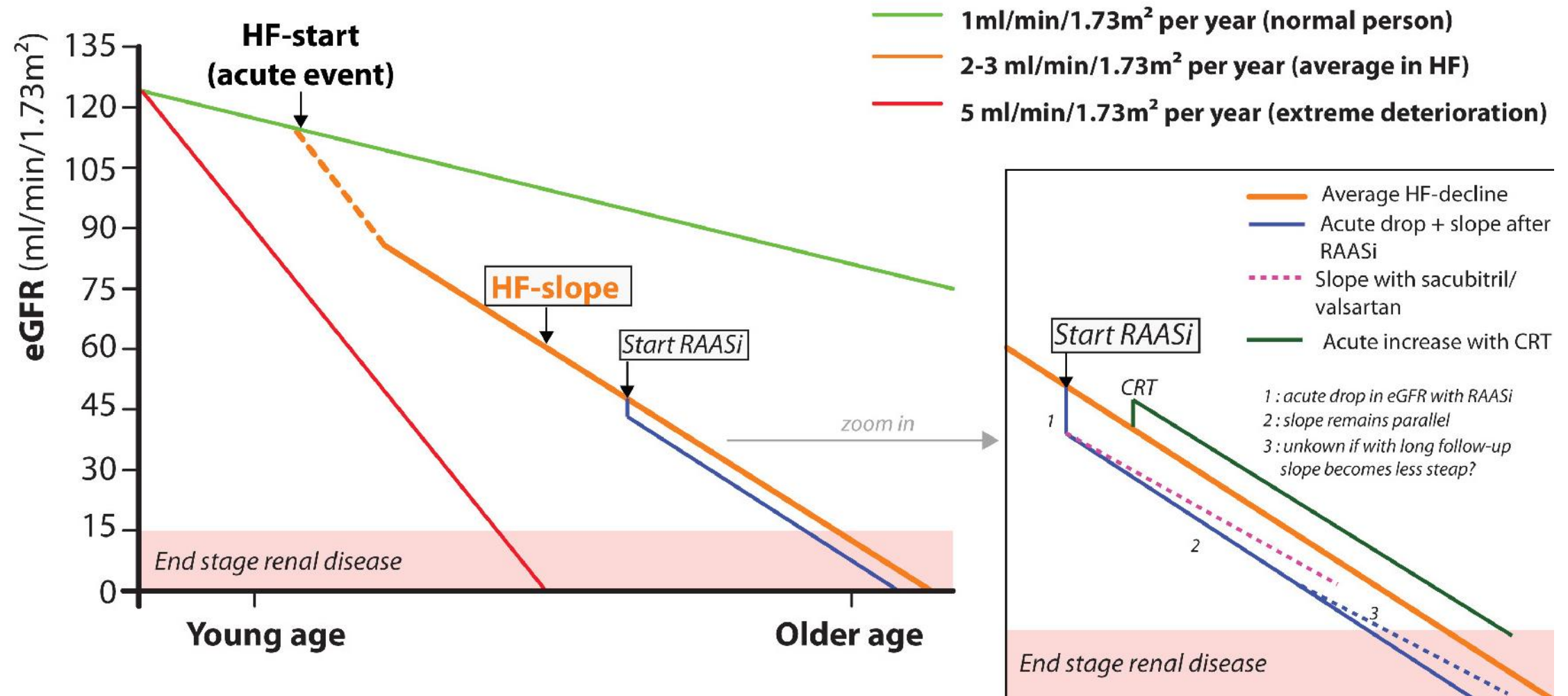
Cardiovascular events

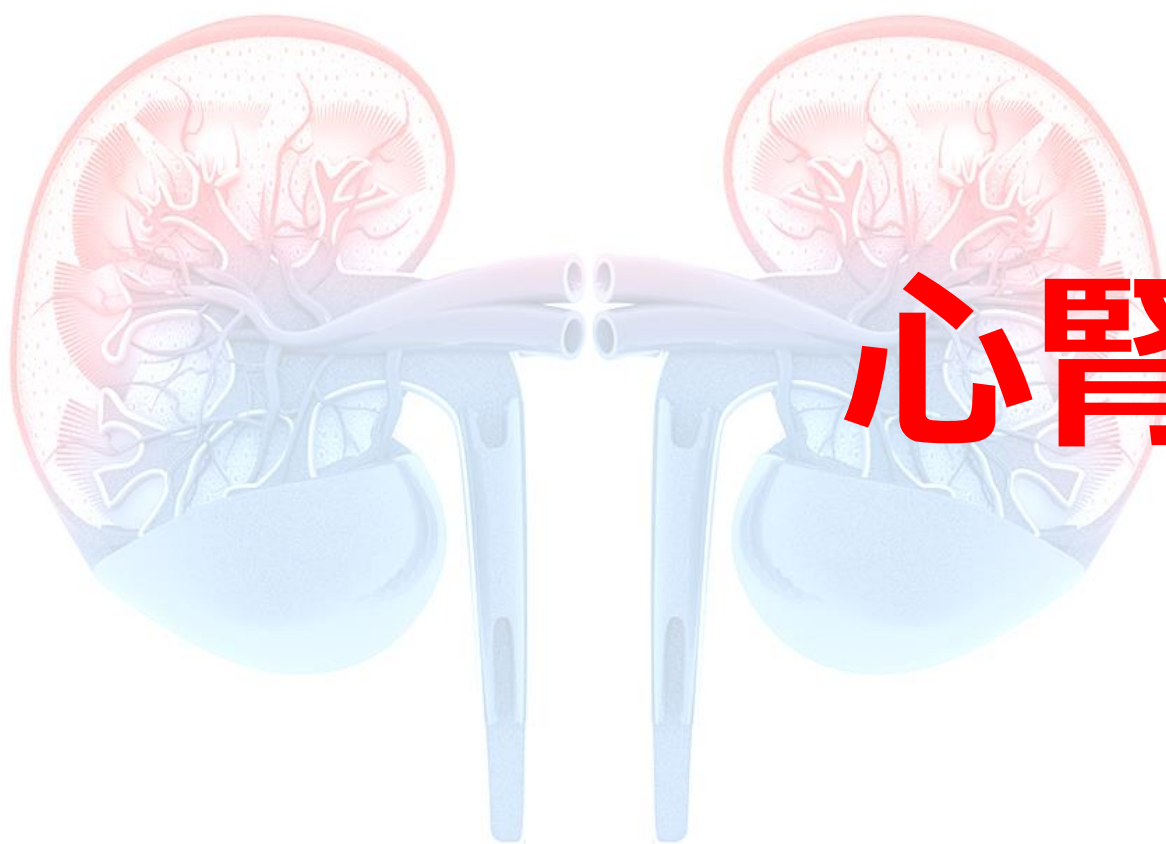


Cardiovascular death

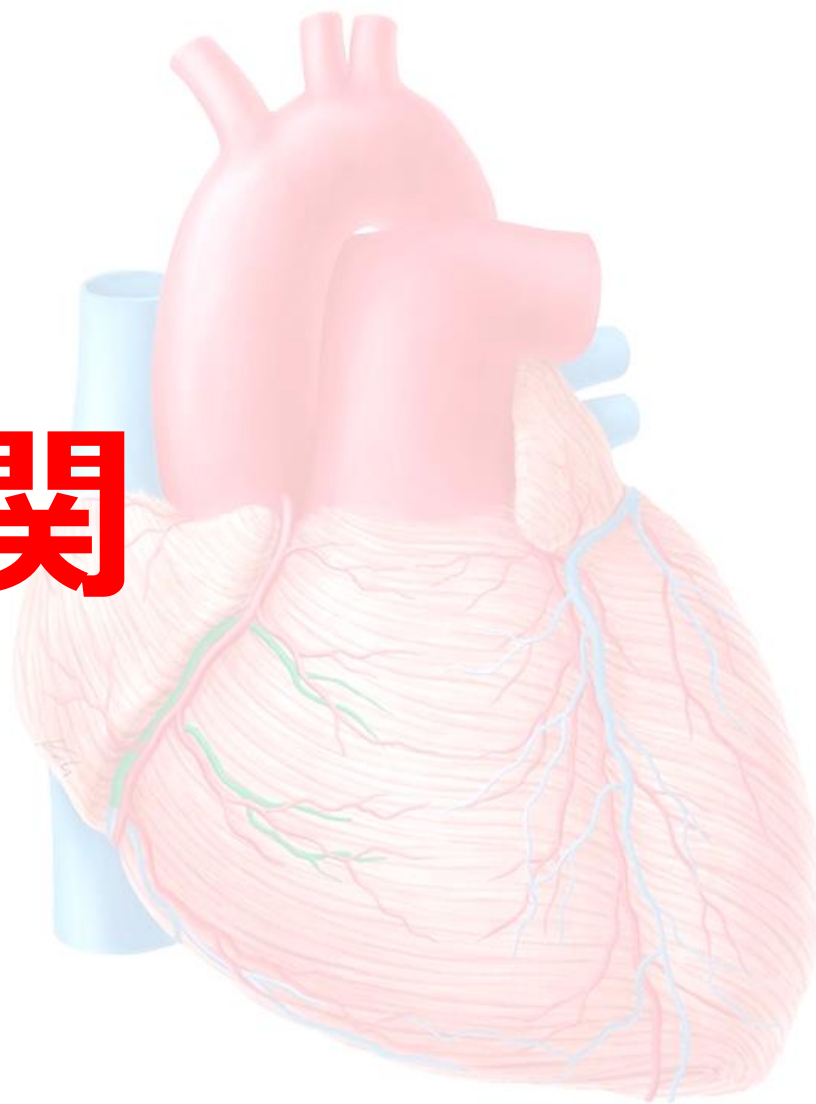


心不全患者における腎機能低下の推移



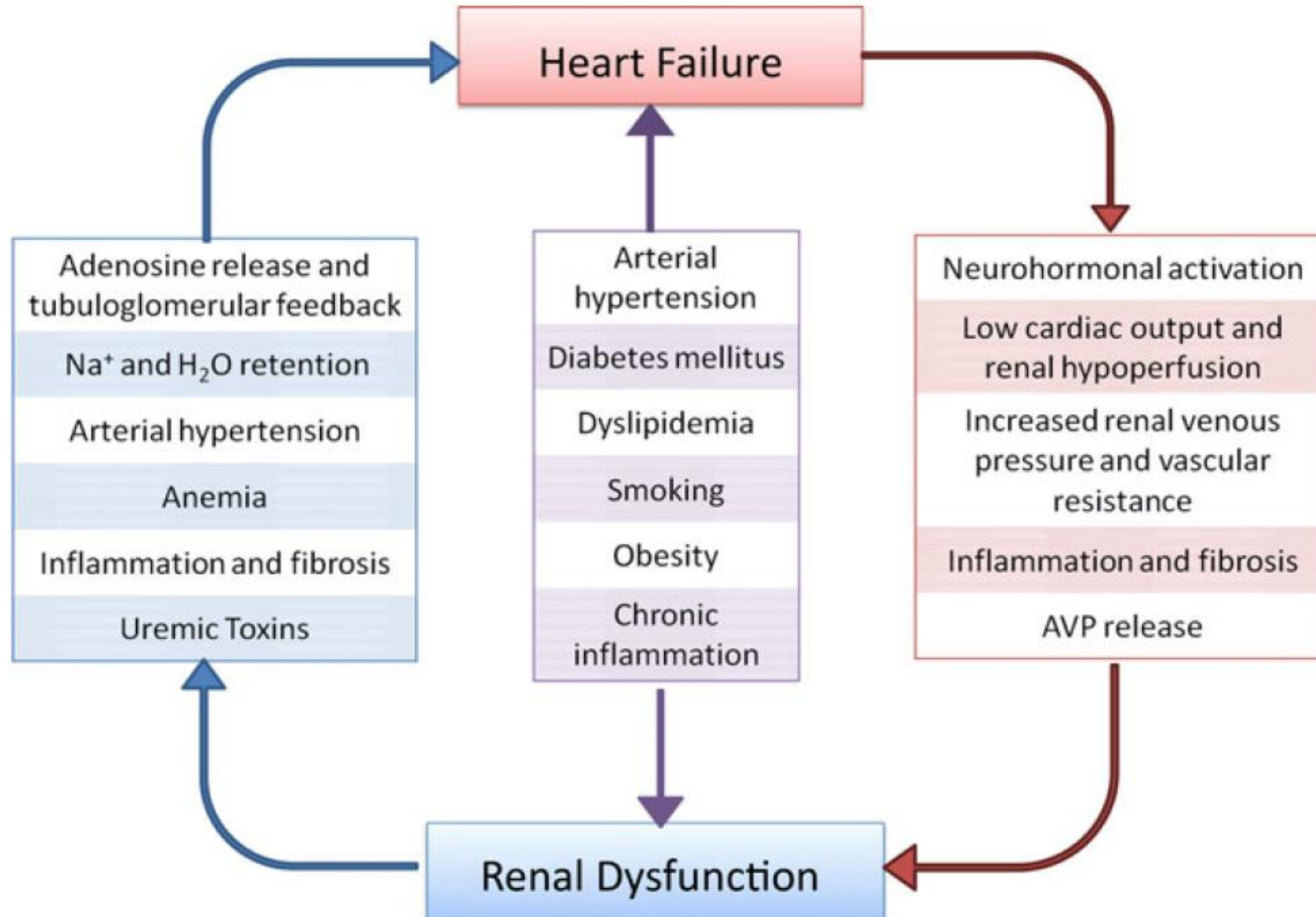


心腎連関



心腎連関のメカニズム

Na・水貯留
血圧上昇
EPO低下
貧血
尿毒症



SNA亢進
RAA系亢進
心拍出量低下
腎灌流低下
腎うっ血
貧血

エビデンスに基づく

CKD

診療ガイドライン

2018

Evidence-based
Clinical Practice Guideline
for CKD
2018



編集 日本腎臓学会

東京医学社



CKDの診断と意義



生活習慣・栄養への介入



高血圧・併発疾患の管理



糖尿病性腎臓病



腎性貧血



透析導入・腎移植



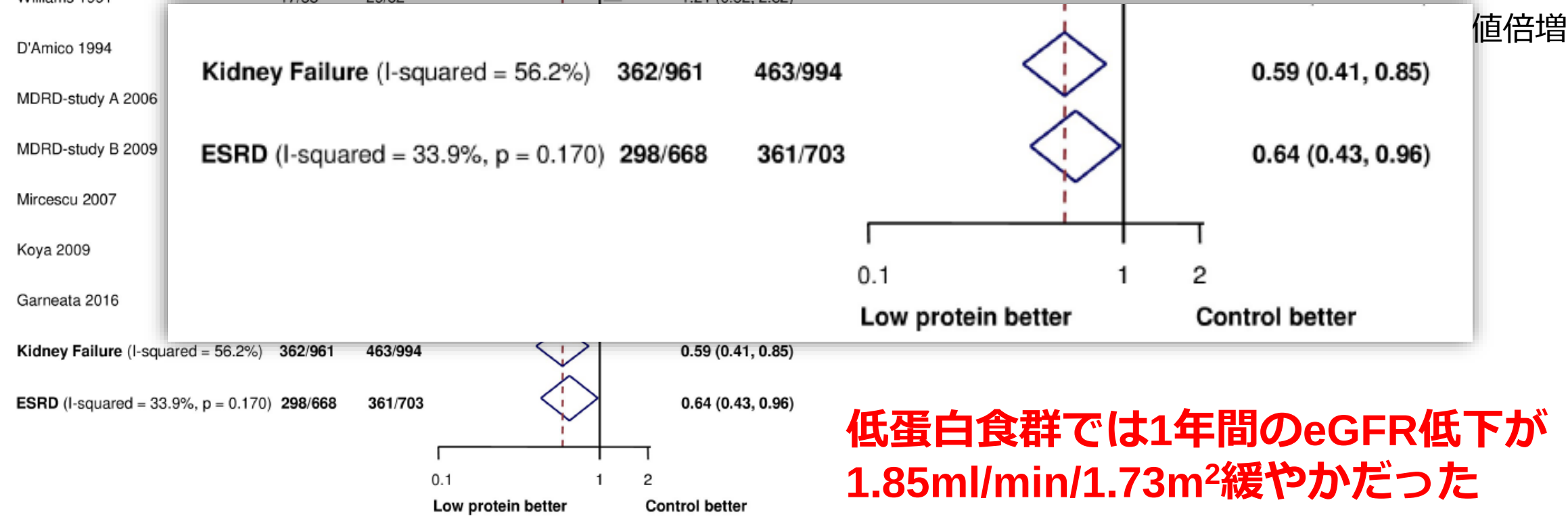
難治性腎疾患

他

CKDの進行における低蛋白食の影響

Study, Year	Events/Patients		OR (95% CI)
	Treatment	Control	
Ihle 1989	2/31	9/33	0.18 (0.04, 0.93)
Locatelli 1991	27/230	42/226	0.58 (0.35, 0.98)
Williams 1991	17/33	29/62	1.21 (0.52, 2.82)

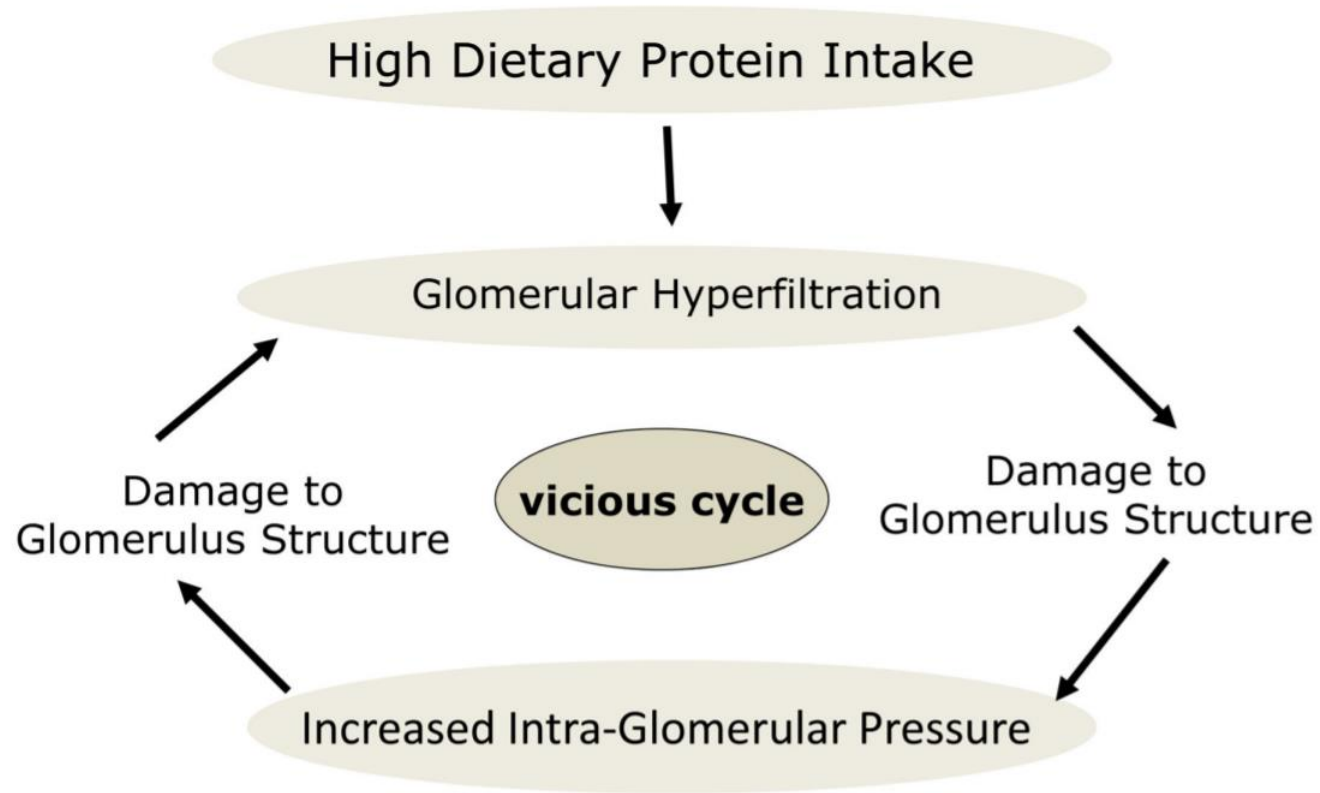
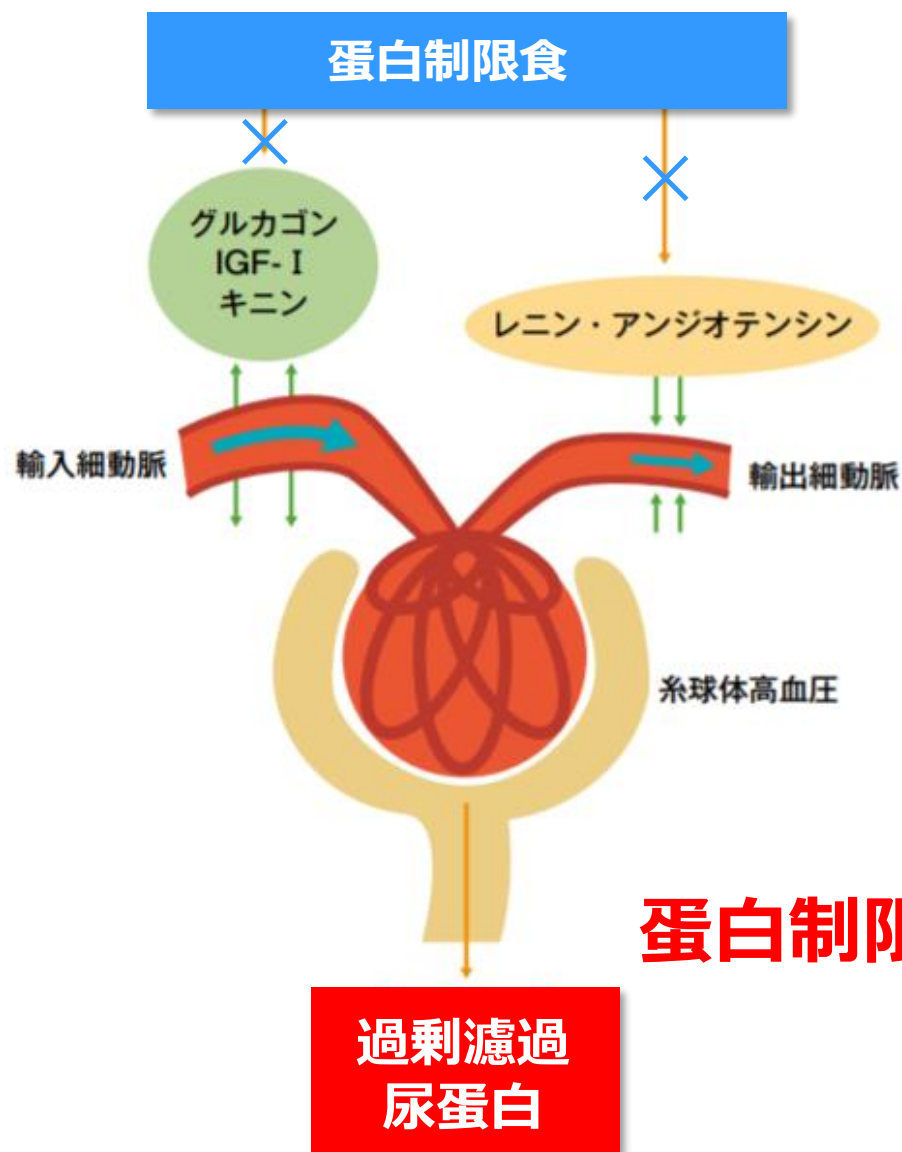
19試験、2492例のメタ解析
低蛋白食：0.29～0.9g/kg/day
平均eGFR：33.5（14.4～96.3）



低蛋白食群では1年間のeGFR低下が
1.85ml/min/1.73m²緩やかだった

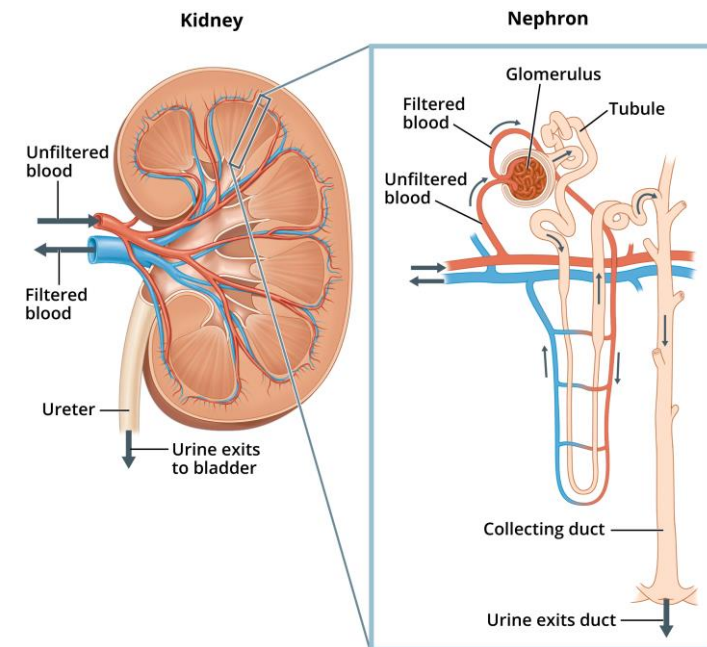
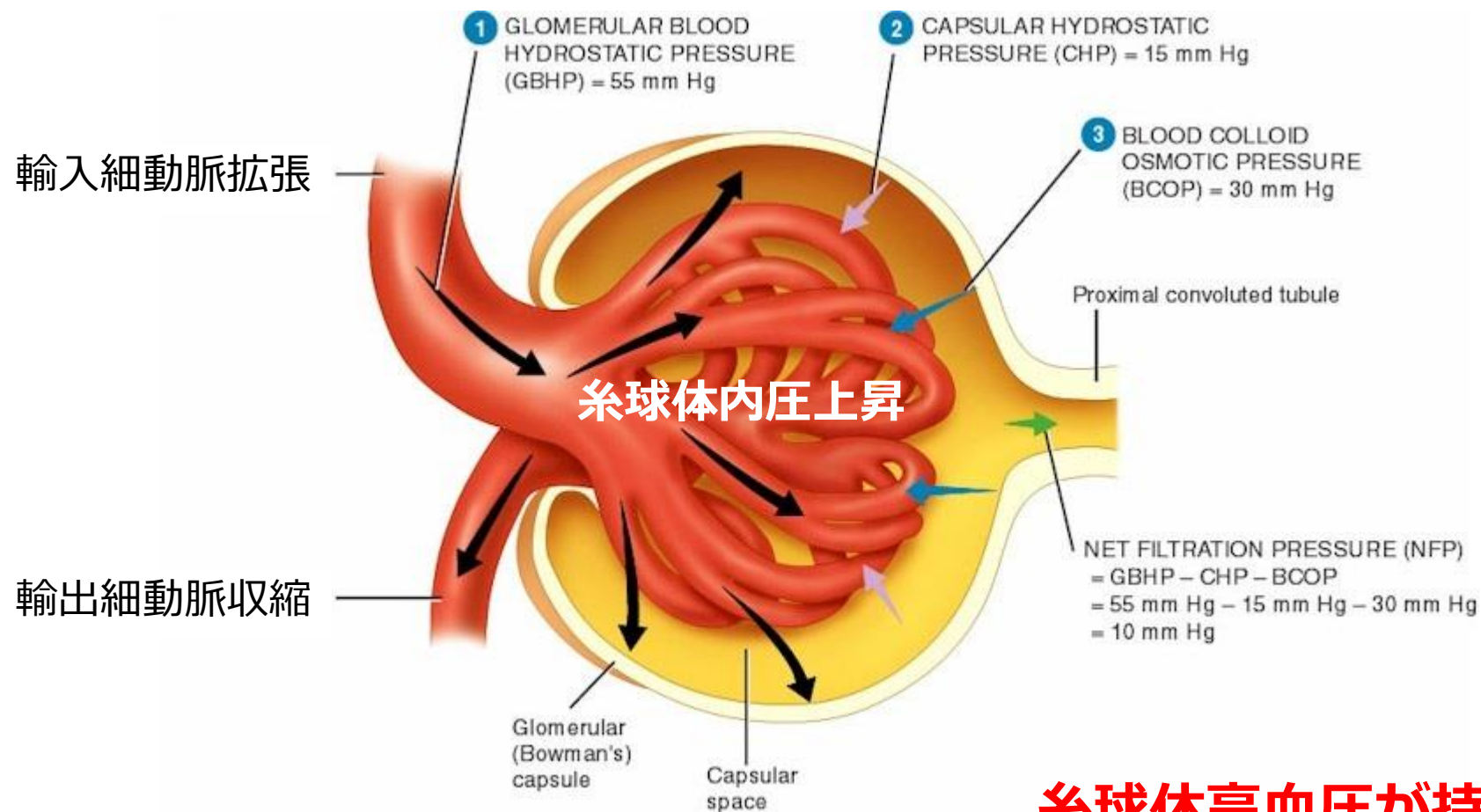
※ Kidney Failure: 25%以上のeGFR低下、2倍以上のCre増加

CKDの進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することは推奨されるか？



蛋白制限食はRAAS系阻害と同様の効果を持つ可能性

「過剰濾過説 : Hyperfiltration theory」



ネフロン

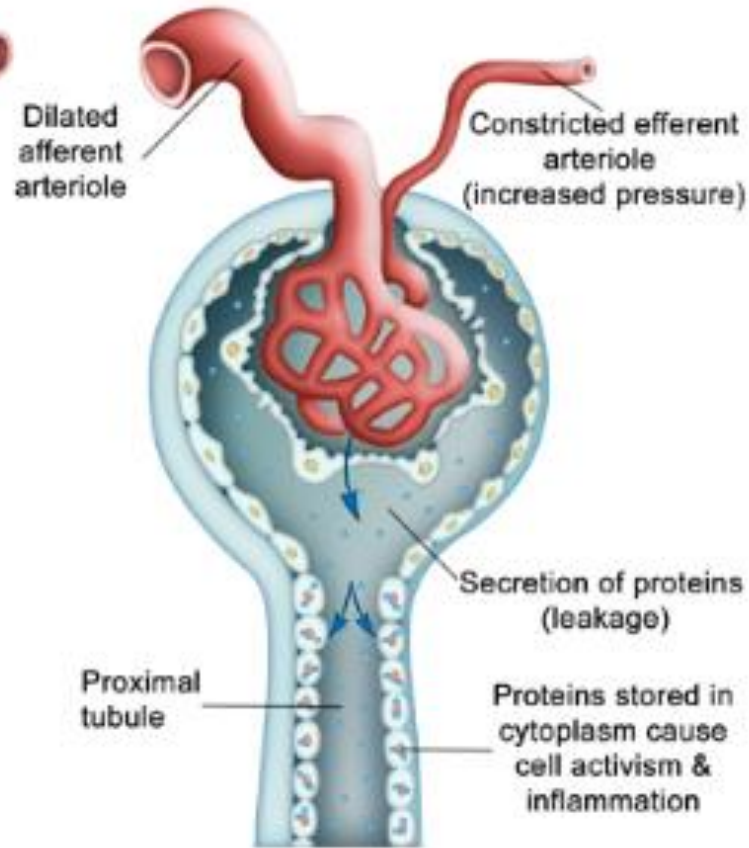
糸球体高血圧が持続すると
糸球体硬化からネフロン減少を引き起こす

ACE阻害薬／ARBによる過剰濾過の改善

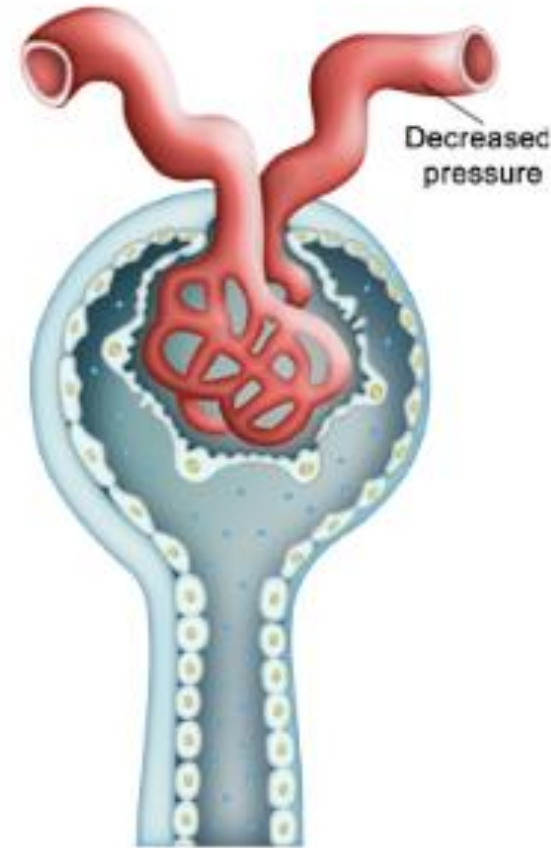
正常



過剰濾過



ACEi/ARBs

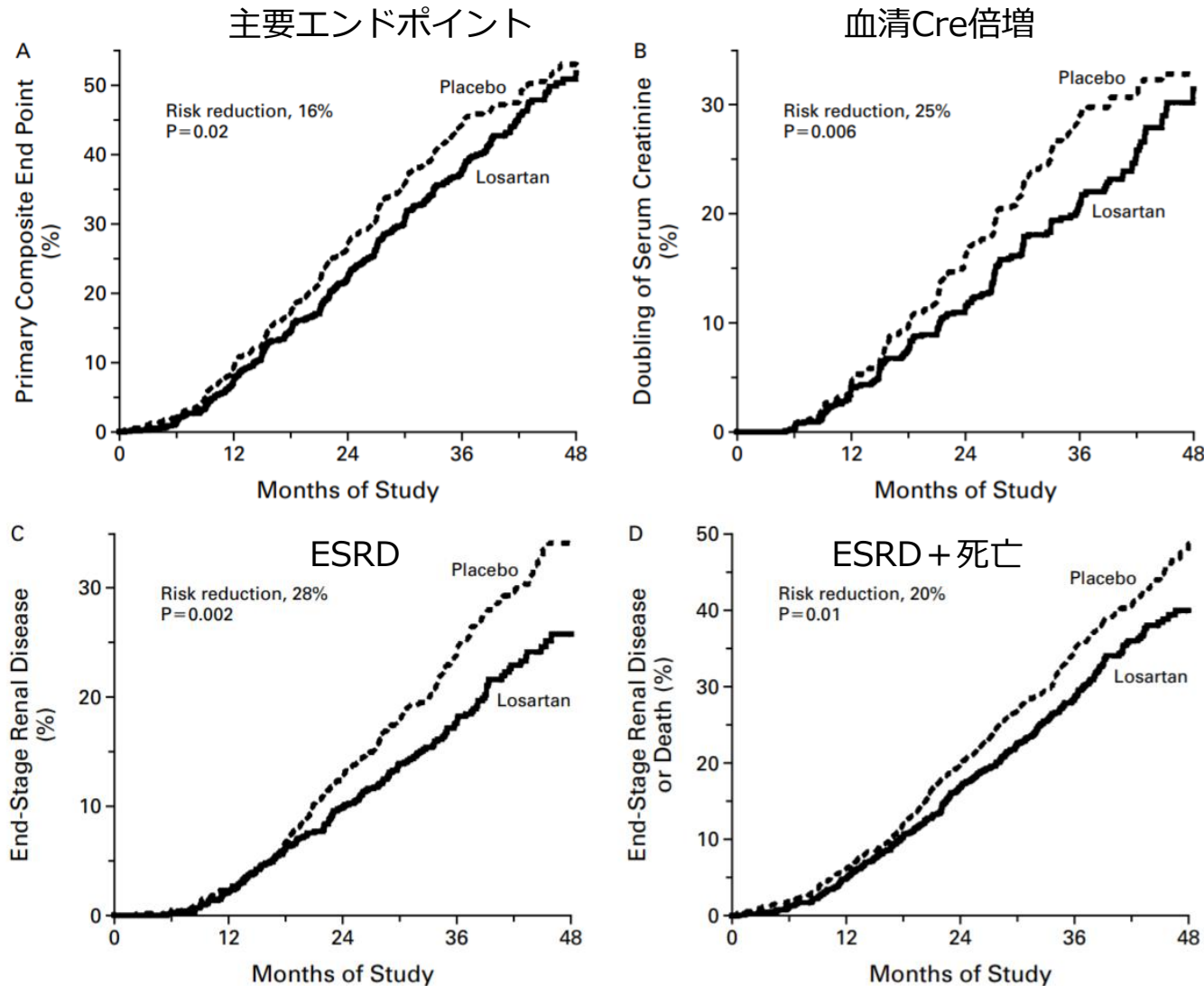


輸出細動脈拡張



過剰濾過改善
糸球体内圧低下
蛋白尿減少

ACE阻害薬／ARBによる腎保護効果 ～RENAAL study ロサルタンの有効性～



腎症を有する2型糖尿病患者1,513例

降圧薬にロサルタン(50 or 100mg)か
プラセボを追加する二重盲検試験

主要複合エンドポイント

- ・ 血清Cre値倍増
- ・ 末期腎不全
- ・ 死亡

平均追跡期間：3.4年

【患者背景】

平均年齢：60 vs 60歳

UACR：1237 vs 1261

血清Cre：1.9 vs 1.9

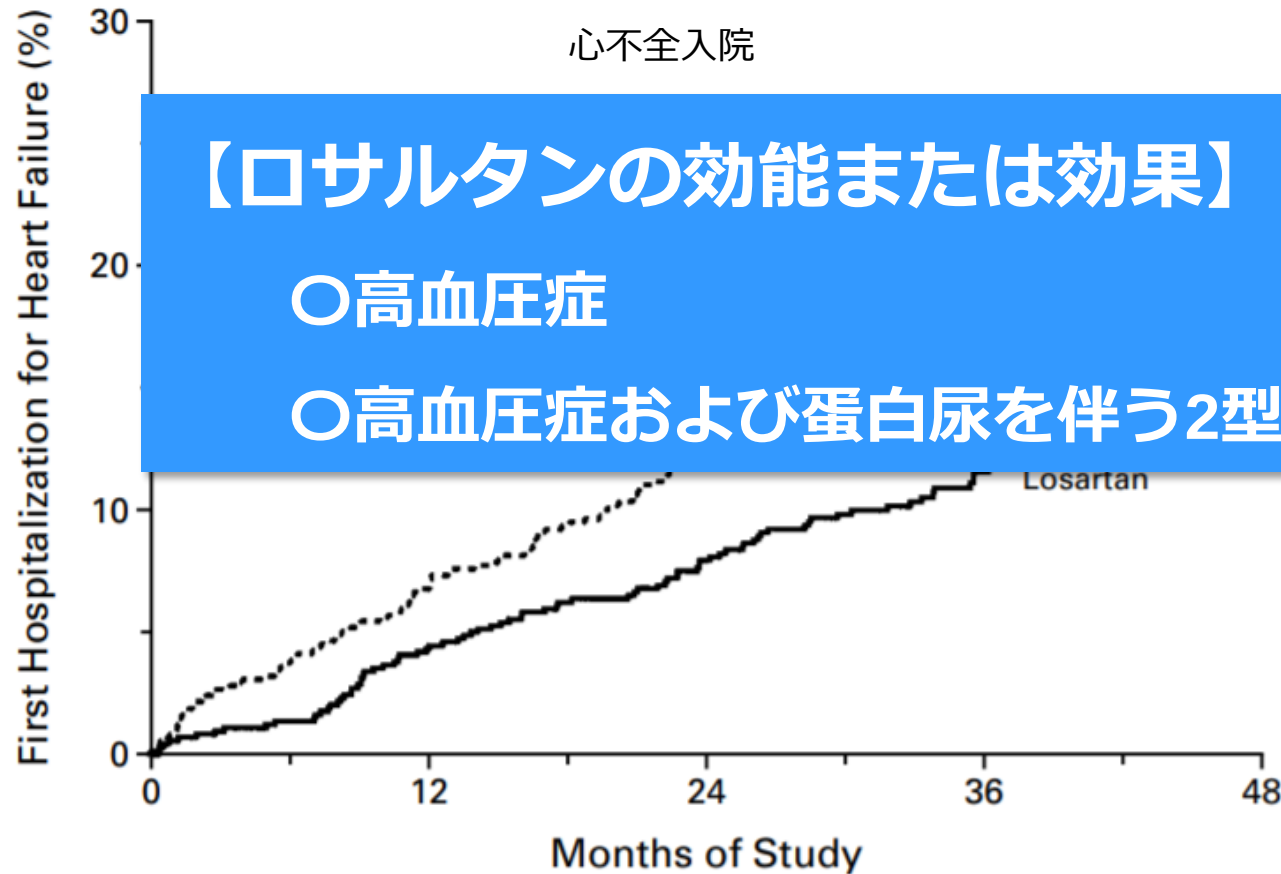
ロサルタンはT2DMの腎予後を改善

ACE阻害薬／ARBによる心保護効果

～RENAAL study ロサルタンの有効性～

腎症を有する2型糖尿病患者1,513例

降圧薬にロサルタン(50 or 100mg)か



平均追跡期間：3.4年

【患者背景】

平均年齢：60 vs 60歳

UACR：1237 vs 1261

血清Cre：1.9 vs 1.9

ロサルタンは心不全入院も有意に抑制

市販直後調査

2021年8月～2022年2月
対象：慢性腎臓病

20年ぶりに腎臓病進展抑制効果を 有する薬剤の登場

世界初*、慢性腎臓病治療の新しい未来が、ここからはじまる。

選択的SGLT2阻害剤

フォシーガ錠 5mg 10mg

薬価基準収載

ダバグリフロジンプロピレングリコール錠 | 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

1) 効能又は効果：慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
2) 効能又は効果：慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕



国際共同第Ⅲ相臨床試験
(DAPA-CKD試験)

慢性腎臓病患者におけるダバグリフロジンの有効性と安全性

国際共同第III相試験（DAPA-CKD試験）

慢性腎臓病患者における腎アウトカム及び心血管死に対する
ダパグリフロジンの有効性と安全性を検討する試験
（D169AC00001試験）

国際共同第III相試験 (DAPA-CKD試験) 試験概要-1

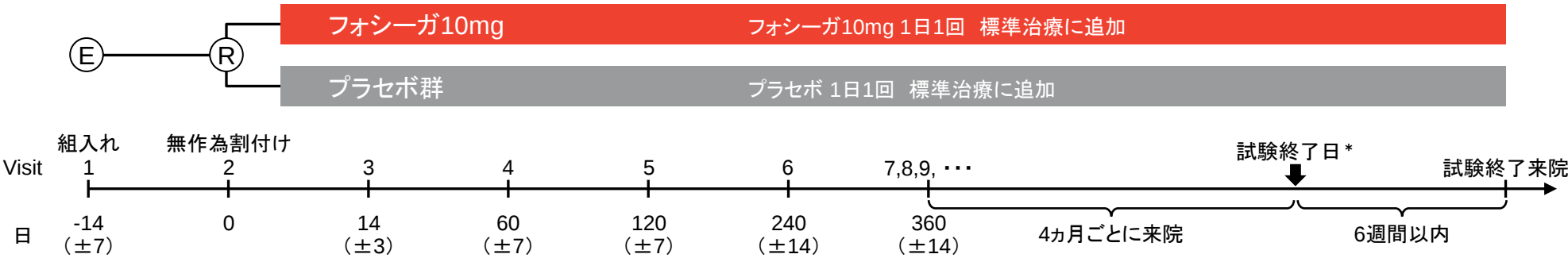


■ 対象

- 18歳以上の慢性腎臓病患者4,304例
- ・尿中アルブミン/クレアチニン比200mg/g以上、5,000mg/g以下
 - ・eGFR 25mL/min/1.73m² 以上、75mL/min/1.73m²以下
 - ・(医学的に禁忌でない限り)最大耐量によるACEi/ARBの4週間以上の継続服用
(主な除外基準)
 - ・常染色体優性又は常染色体劣性多発性嚢胞腎、ループス腎炎、又は抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎が認められる患者
 - ・組入れ前6ヵ月以内に腎疾患に対して免疫療法を受けた患者
 - ・1 型糖尿病を有する患者

■ 方法

国際多施設共同event-driven無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(21ヵ国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。投与期間は主要複合エンドポイントイベントが事前に設定した数(681件)に達するまでとした。
フォローアップの中央値は2.4年。



* 主要評価項目の複合エンドポイントが設定した件数に達した日

ACEi: ACE阻害薬、ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬



国際共同第III相試験 (DAPA-CKD試験) 試験概要-2

■ 評価項目

主要評価項目:

主要複合エンドポイント (eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死)のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間

※ 末期腎不全への進展: eGFRの15mL/min/1.73m²未満の持続*、慢性*透析療法、又は腎臓移植 *臨床イベント判定規程の定義による。

副次的評価項目:

- ①腎複合エンドポイント (eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死)のうち、いずれかの初回発現までの期間
- ②心血管複合エンドポイント (心血管死又は心不全による入院)のうち、いずれかの初回発現までの期間
- ③全死亡 (死因を問わない) までの期間

探索的評価項目:

複合エンドポイント (慢性透析療法、腎臓移植、腎臓死)のうち、いずれかの初回発現までの期間、主要複合エンドポイントの個々のイベント (eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、腎臓死、eGFRの15mL/min/1.73m²未満の持続、慢性透析療法、腎臓移植)それぞれの初回発現までの期間、連続した2回のeGFR (中央検査機関により測定) が次のいずれかに当てはまるまでの期間 (1回目の時点の評価する): [1. eGFRのベースラインから30%以上の低下 2. eGFRのベースラインから40%以上の低下]、次の期間におけるeGFRの経時的変化: [1. ベースラインから治療終了まで 2. 治療中最初に算出された時点から治療終了まで]、ベースライン時にeGFRが40mL/min/1.73m²超であった患者のうち、試験期間中にCKDステージ4に進展した患者の割合、尿中アルブミン/クレアチニン比のベースラインからの変化、次の各血清カリウム値の初回発現までの期間: [$\bullet$ >6.0mmol/L $\bullet$ >5.5mmol/L $\bullet$ <3.5mmol/L $\bullet$ <3.0mmol/L]、血清クレアチニン値の2倍以上の上昇 (中央検査機関による直近の検査値との比較)の初回発現までの期間、ベースライン時に糖尿病が認められない患者における2型糖尿病の新規発症の割合、HbA1cのベースラインからの変化、収縮期血圧のベースラインからの変化、体重のベースラインからの変化、心血管複合エンドポイント (心筋梗塞、脳卒中、心血管死)のうち、いずれかの初回発現までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間、致命的又は非致命的な心筋梗塞の初回発現までの期間、致命的又は非致命的な脳卒中 (原因を問わない)の初回発現までの期間、KDQOL-36合計サマリスコアのベースラインからの変化、EQ-5D-5Lにより評価した健康状態の変化

安全性に関する評価項目:

重篤な有害事象、試験薬の投与中止に至った有害事象、血液生化学検査/血液学的検査項目の変化、特に注目すべき有害事象 (体液量減少を示唆する有害事象、腎関連事象、重度の低血糖事象、骨折、糖尿病ケトアシドーシス、切断に至った有害事象、及び下肢切断のリスクとなる有害事象 [前兆事象])



国際共同第III相試験 (DAPA-CKD試験) 試験概要-3

■ 解析計画

最大の解析対象集団 (FAS) には、治験実施計画書の遵守状況や試験への参加継続の有無に関わらず、無作為割付けされたすべての被験者を含めた。主要評価項目の解析は、Intention-to-treatの原則に基づきFASを対象として実施した。

主要評価項目 (検証的項目) は、主要複合エンドポイント (eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死) に含まれるイベントの初回発現までの期間とした。

主要複合エンドポイントの解析では、投与群を因子とし、層別割付因子の2型糖尿病の合併の有無及び尿中アルブミン/クレアチニン比で層化し、eGFRで調整したCox比例ハザードモデルを用いてフォシーガのプラセボに対する優越性を検証した。100人・年あたりのイベント発現率、p値、ハザード比、及び95%CIを算出した。

また、全体的な治療効果に対する、主要複合エンドポイントの各構成要素の寄与も検討した。主解析と同様の方法を用いて、主要複合エンドポイントの各構成要素の無作為割付けからイベントの初回発現までの期間を別々に解析した。ハザード比及び95%CIを算出した。主要複合エンドポイントのイベントの初回発現の累積発生率に関するKaplan-Meier推定値を、複合評価項目としての解析及び各構成要素の解析について算出し、プロットした。

主要評価項目及び副次的評価項目に関する仮説を事前に定めた順序 (主要評価項目、副次的評価項目①-③の順) で階層化し、閉検定手順を用いた。主要評価項目及び副次的評価項目に対して、事前に規定したサブグループ解析 (年齢、性別、人種、地域、2型糖尿病合併の有無、尿中アルブミン/クレアチニン比、eGFR、収縮期血圧、及び慢性腎臓病の原因、心血管疾患の既往の有無別) を実施した。また、日本人集団における各評価項目についての解析を実施した。

安全性の評価は安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、割付けられた治験薬を1回以上投与されたすべての患者とし、実際に投与された治験薬に従い解析した。

患者背景



	フォシーガ10mg (N=2,152)	プラセボ (N=2,152)
年齢(歳)	61.8±12.1	61.9±12.1
女性、n(%)	709(32.9)	716(33.3)
人種、n(%) *1		
白人	1,124(52.2)	1,166(54.2)
黒人	104(4.8)	87(4.0)
アジア人	749(34.8)	718(33.4)
その他	175(8.1)	181(8.4)
体重(kg)	81.5±20.1	82.0±20.9
BMI(kg/m ²)	29.4±6.0	29.6±6.3
現在の喫煙、n(%)	283(13.2)	301(14.0)
血圧(mmHg)		
収縮期	136.7±17.5	137.4±17.3
拡張期	77.5±10.7	77.5±10.3
eGFR(mL/min/1.73m ²)		
平均値	43.2±12.3	43.0±12.4
分布、n(%)		
≥60	234(10.9)	220(10.2)
45 - <60	646(30.0)	682(31.7)
30 - <45	979(45.5)	919(42.7)
<30	293(13.6)	331(15.4)

	フォシーガ10mg (N=2,152)	プラセボ (N=2,152)
ヘモグロビン(g/L)	128.6±18.1	127.9±18.0
HbA1c(%)†	7.1±1.7	7.0±1.7
血清カリウム値(mmol/L)	4.6±0.5	4.6±0.6
尿中アルブミン/クレアチニン比(mg/g)		
中央値(四分位範囲)	965(472–1,903)	934(482–1,868)
>1,000、n(%)	1,048(48.7)	1,031(47.9)
2型糖尿病、n(%)	1,455(67.6)	1,451(67.4)
心血管疾患、n(%) *2	813(37.8)	797(37.0)
心不全、n(%)	235(10.9)	233(10.8)
ベースライン時の治療薬、n(%)		
ACE阻害薬(ACEi)	673(31.3)	681(31.6)
アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)	1,444(67.1)	1,426(66.3)
利尿薬	928(43.1)	954(44.3)
スタチン	1,395(64.8)	1,399(65.0)

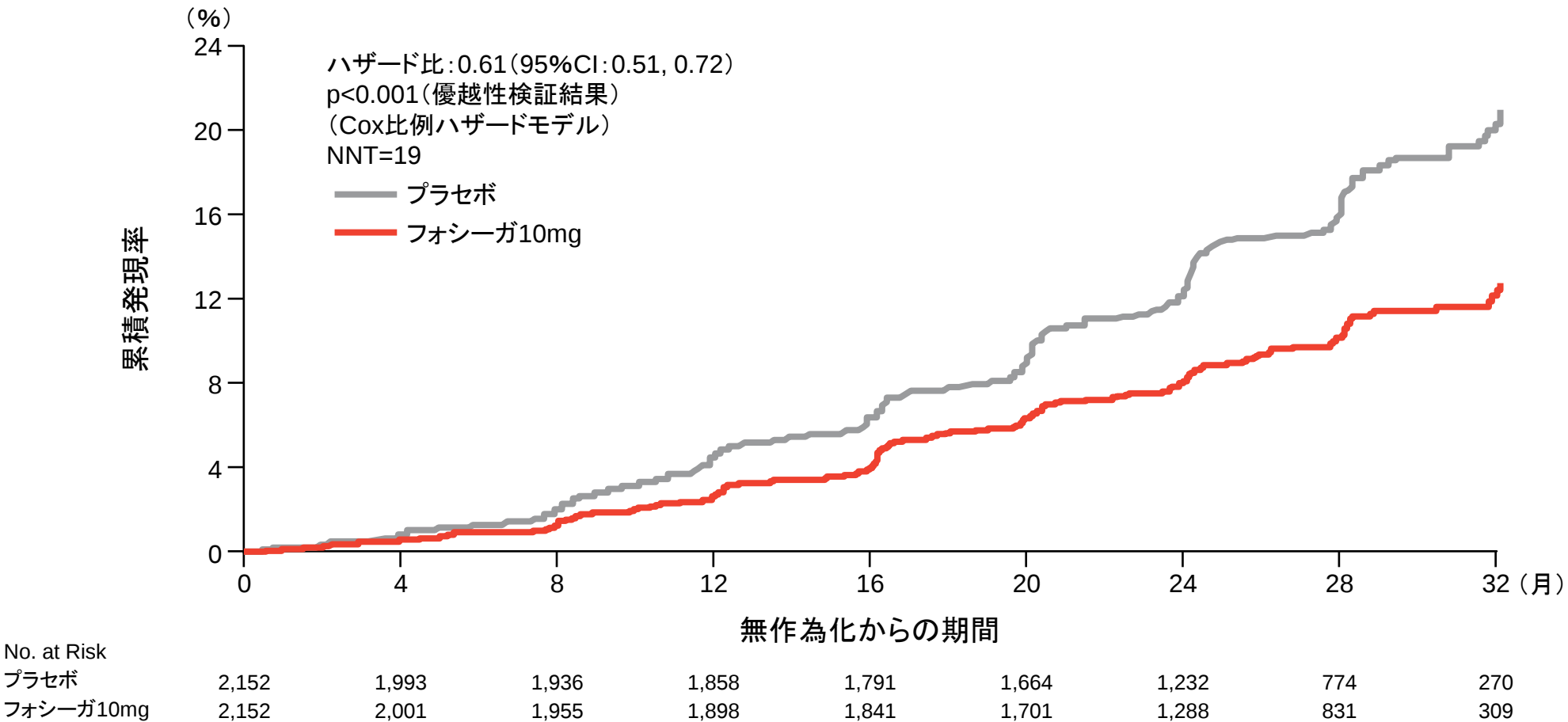
平均値±標準偏差

† フォシーガ10mg: N=2,149、プラセボ: N=2,149

* 1 人種は評価者によって報告された。その他には、ハワイ及びその他の太平洋諸島先住民、アメリカ先住民、アラスカ先住民などを含む。

* 2 心血管疾患は、末梢動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、心不全、心臓弁膜症、腹部大動脈瘤、心房細動、心房粗動、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、出血性脳卒中、頸動脈狭窄、心臓ペースメーカー挿入、血管ステント、冠動脈狭窄、心室性不整脈、植え込み型除細動器、非冠動脈血行再建術、手術による切断の既往と定義された。

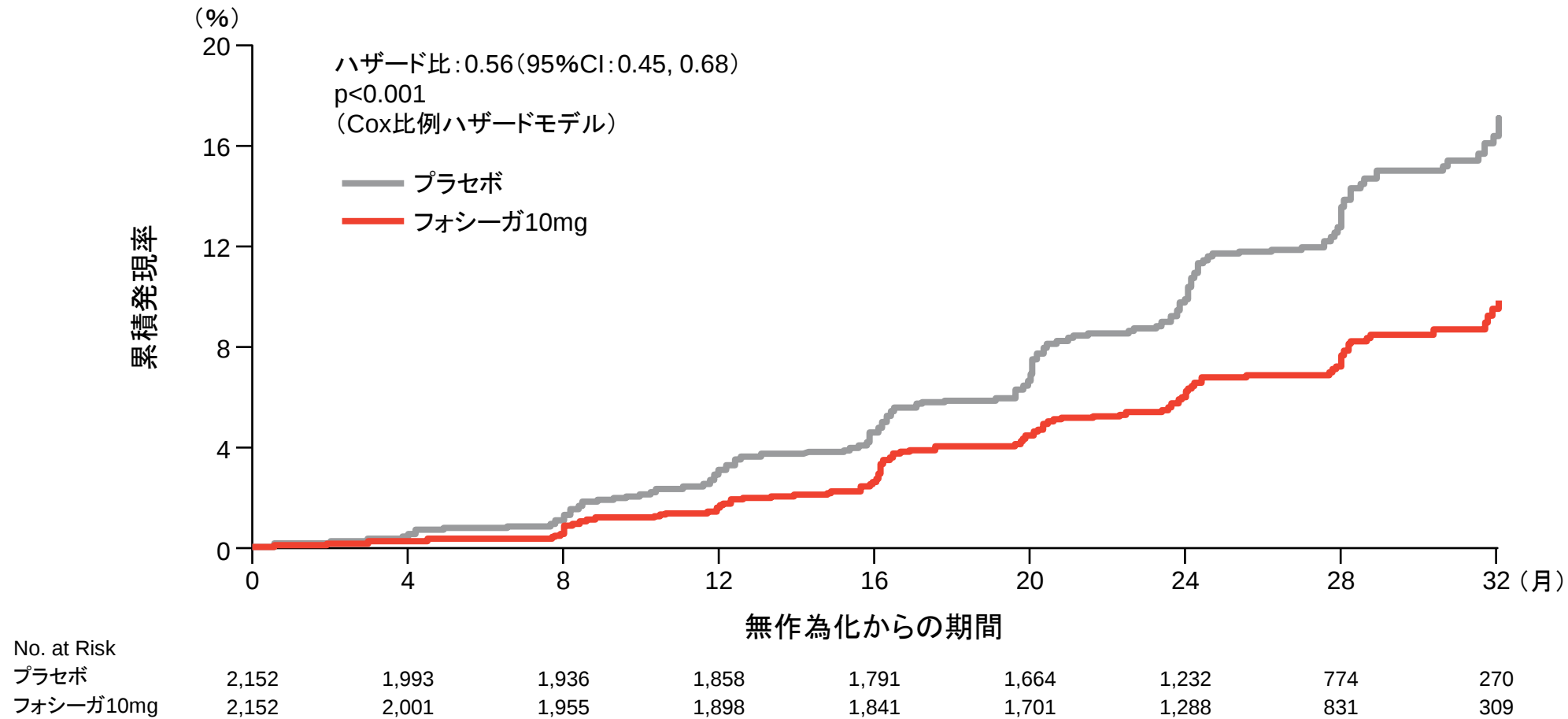
主要複合エンドポイント(eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死、又は腎臓死)のうち、いずれかのイベントの初回発現までの期間(主要評価項目)(FAS)



NNT(治療必要数): 何人の患者を治療すると望むアウトカムが1人にあらわれるかを示す。

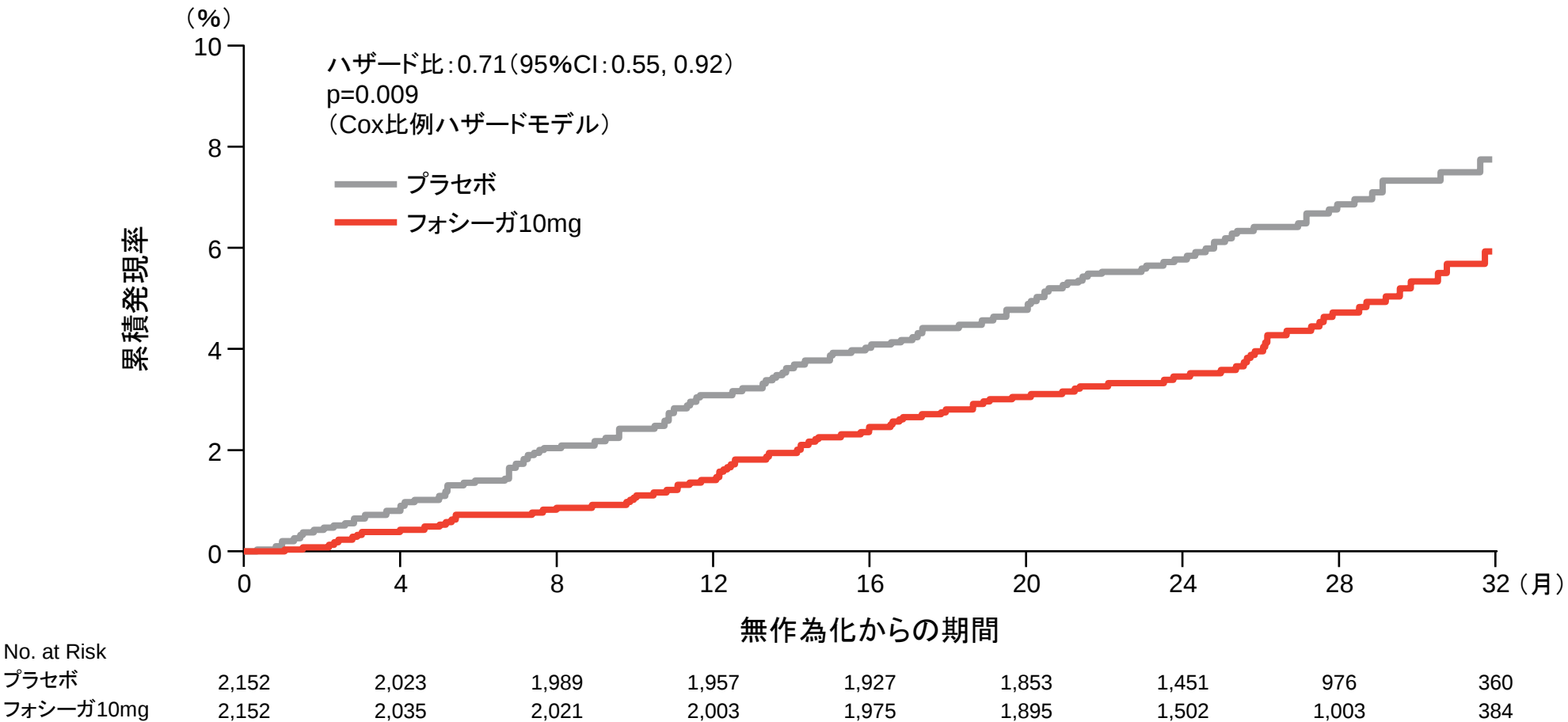
対 象: 尿中アルブミン/クレアチニン比200-5,000mg/g及びeGFR 25-75mL/min/1.73m²の成人CKD患者4,304例
方 法: 多国籍多施設event-driven無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験(21か国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。フォローアップの中央値は2.4年。

腎複合エンドポイント(eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、又は腎臓死)のうち、いずれかの初回発現までの期間(副次的評価項目)(FAS)



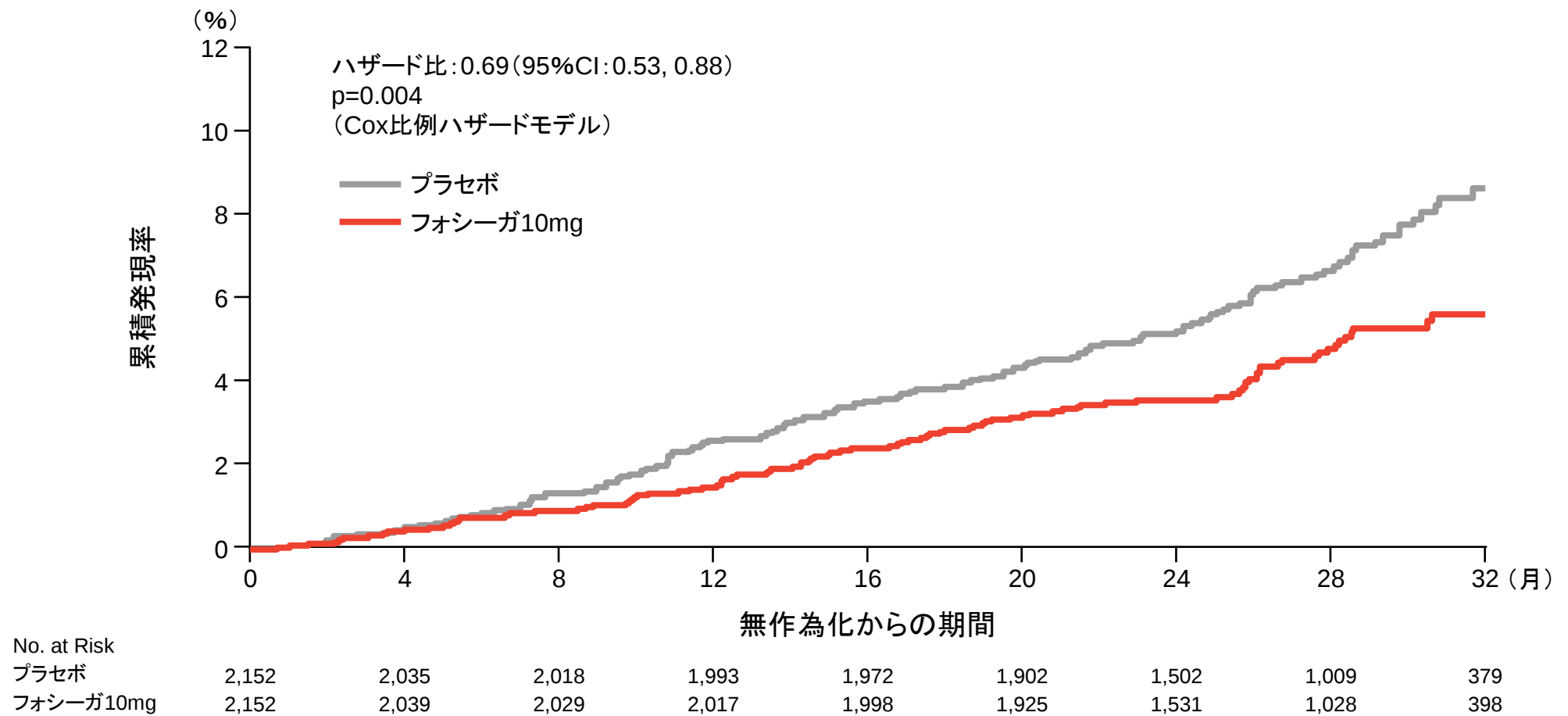
対 象: 尿中アルブミン/クレアチニン比200-5,000mg/g及びeGFR 25-75mL/min/1.73m²の成人CKD患者4,304例
方 法: 多国籍多施設event-driven無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験(21カ国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。フォローアップの中央値は2.4年。

心血管複合エンドポイント(心血管死又は心不全による入院)のうち、 いずれかの初回発現までの期間(副次的評価項目)(FAS)



対 象: 尿中アルブミン/クレアチニン比200-5,000mg/g及びeGFR 25-75mL/min/1.73m²の成人CKD患者4,304例
方 法: 多国籍多施設event-driven無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験(21ヵ国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。フォローアップの中央値は2.4年。

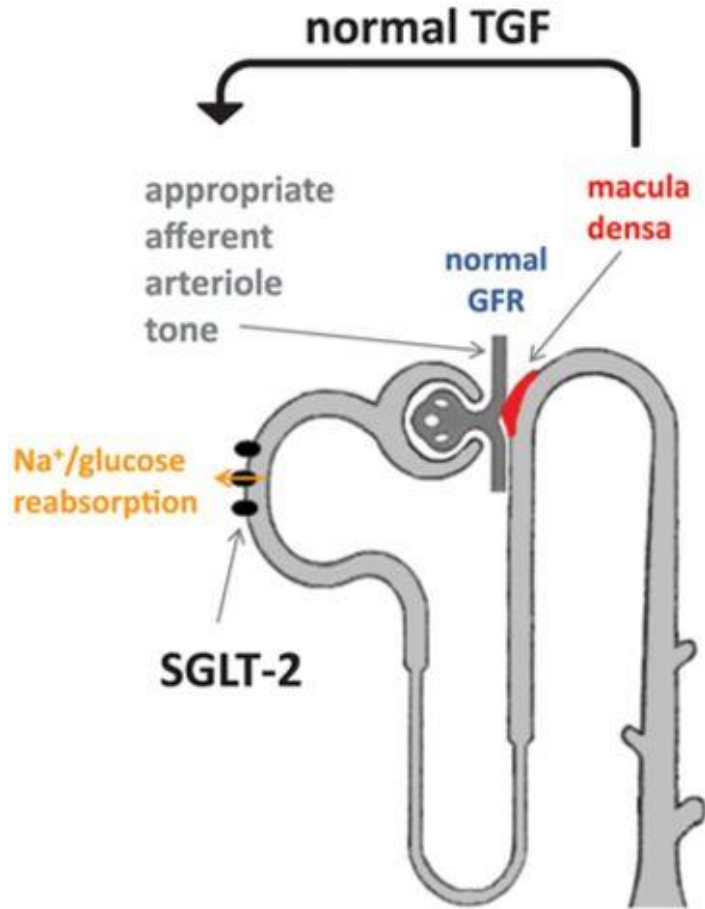
全死亡(死因を問わない)までの期間(副次的評価項目)(FAS)



対 象: 尿中アルブミン/クレアチニン比200-5,000mg/g及びeGFR 25-75mL/min/1.73m²の成人CKD患者4,304例
方 法: 多国籍多施設event-driven無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験(21か国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。フォローアップの中央値は2.4年。

尿細管糸球体フィードバック機構 (TGF)

健常腎

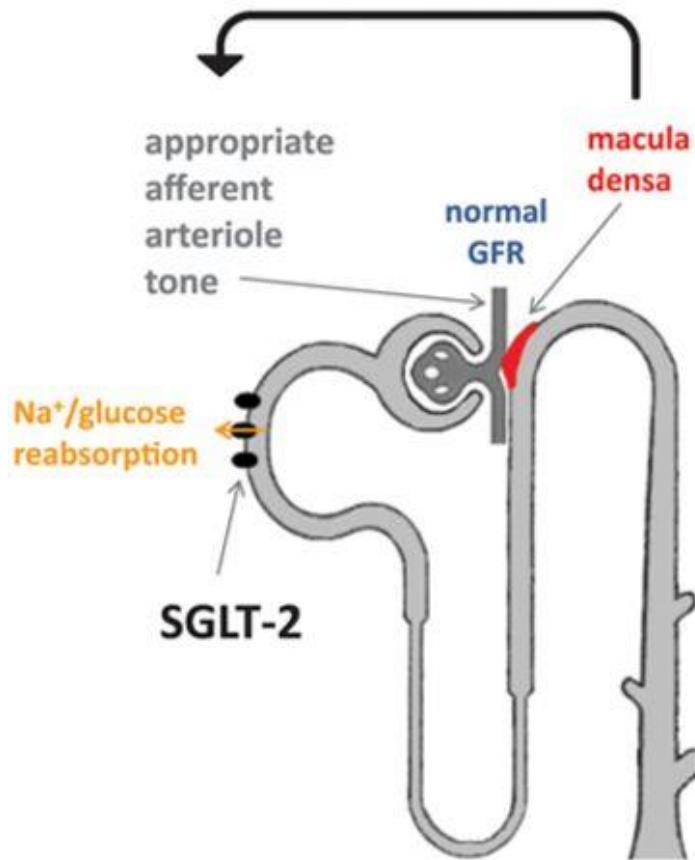


遠位尿細管にあるマクラデンサでは尿細管中のNaCl濃度を感知。
NaCl濃度が高ければ体液量が少ないと判断し、輸入細動脈を収縮。
NaCl濃度が低ければ体液量は十分と判断し、輸入細動脈を拡張。

糖尿病成人症におけるTGFの異常

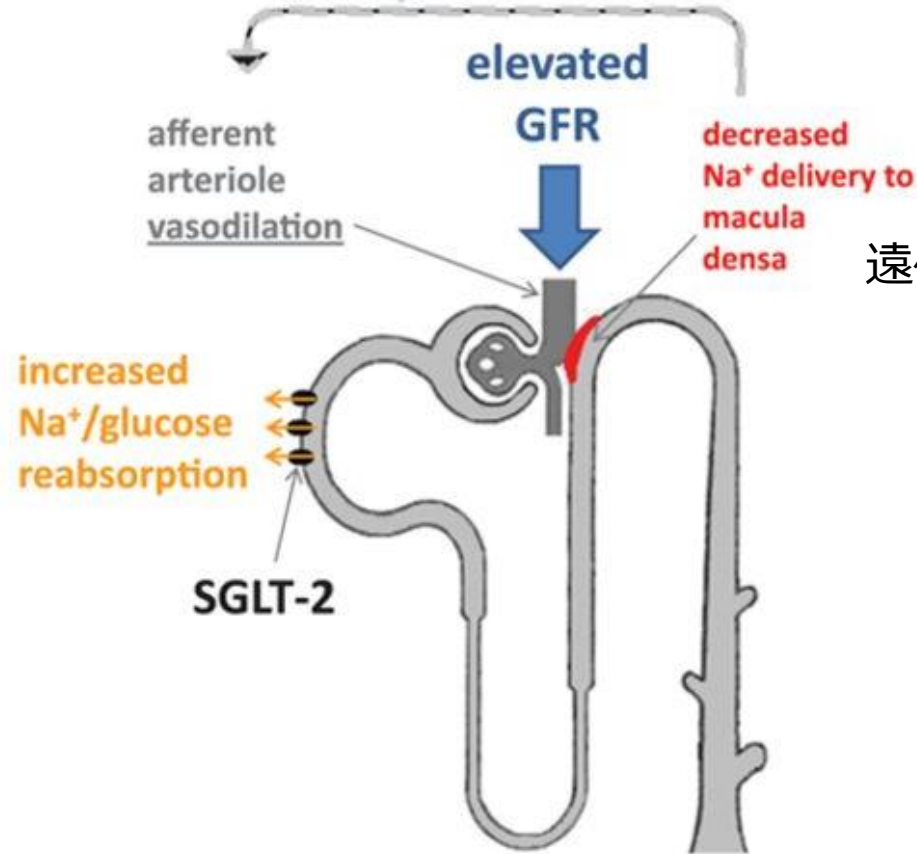
健常腎

normal TGF



糖尿病性腎症

impaired TGF



SGLT2が過剰発現し、
Na/グルコース再吸収が亢進



遠位尿細管に到達するNaCL濃度低下

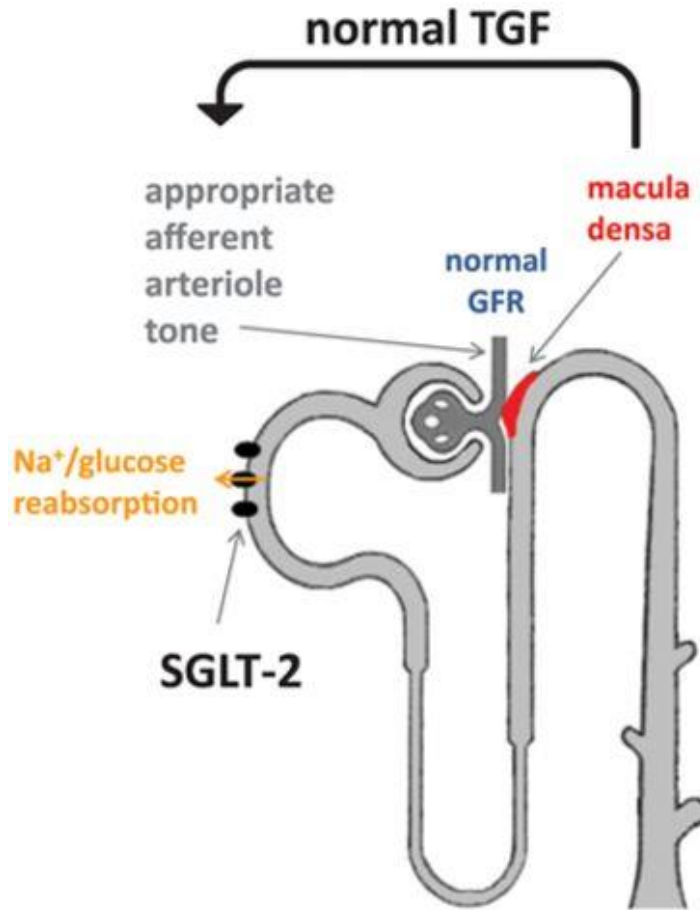


体液量が過剰と誤判断し
輸入細動脈を拡張

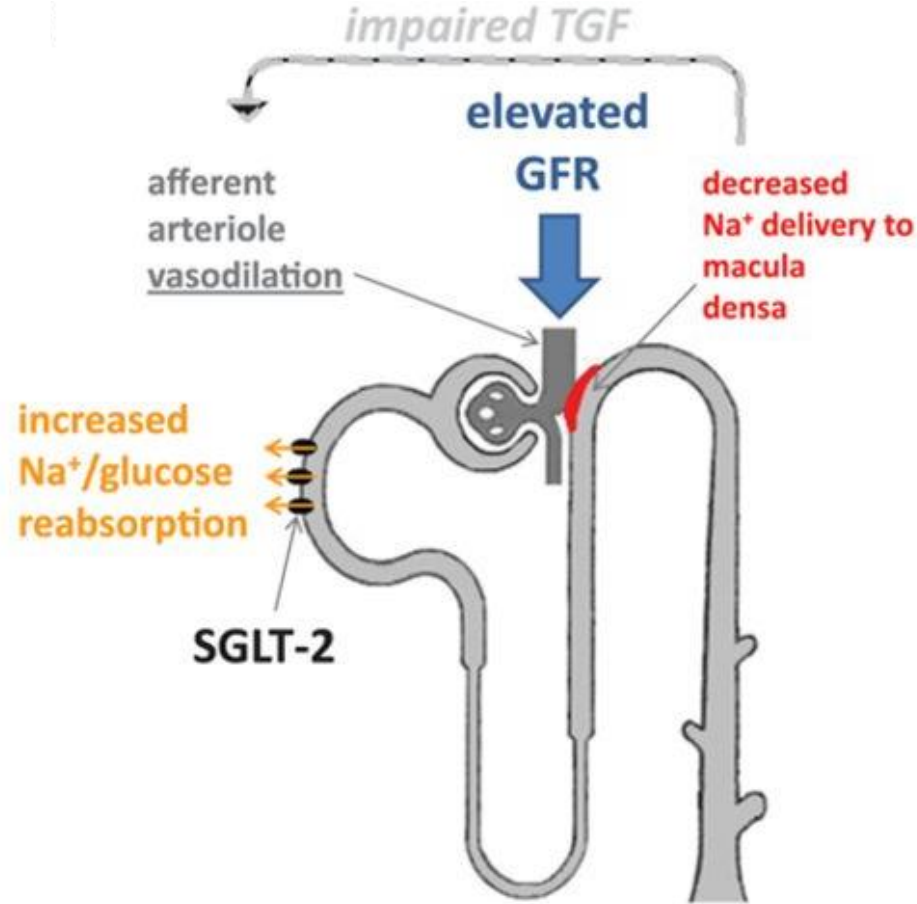
**糸球体内圧亢進
過剰濾過による腎障害**

SGLT2阻害薬によるTGFの機能改善

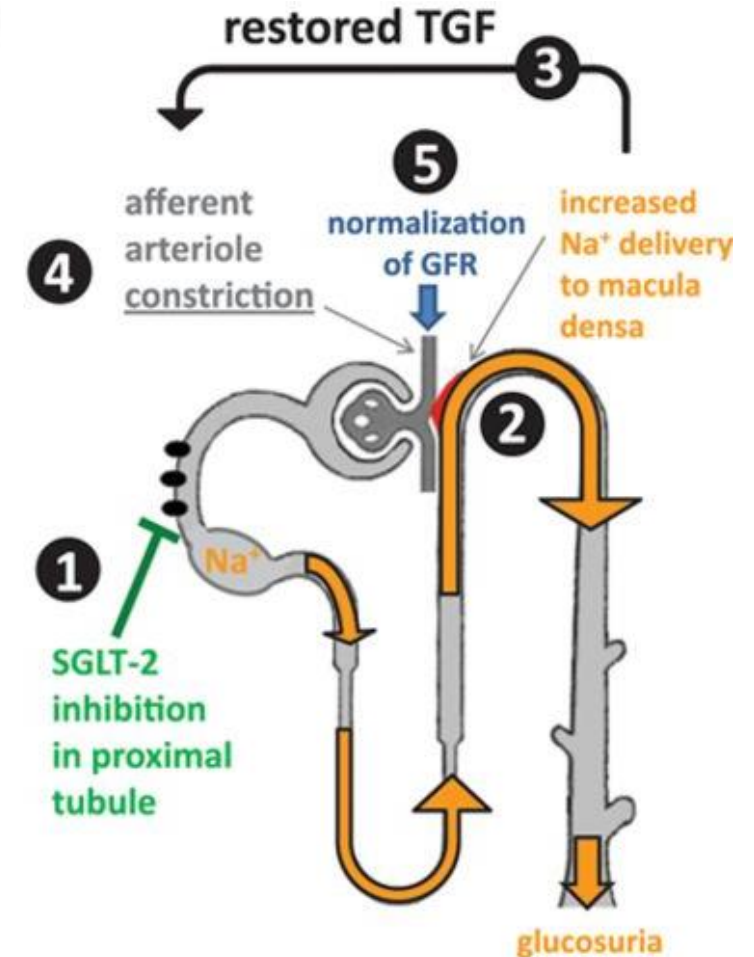
健常腎



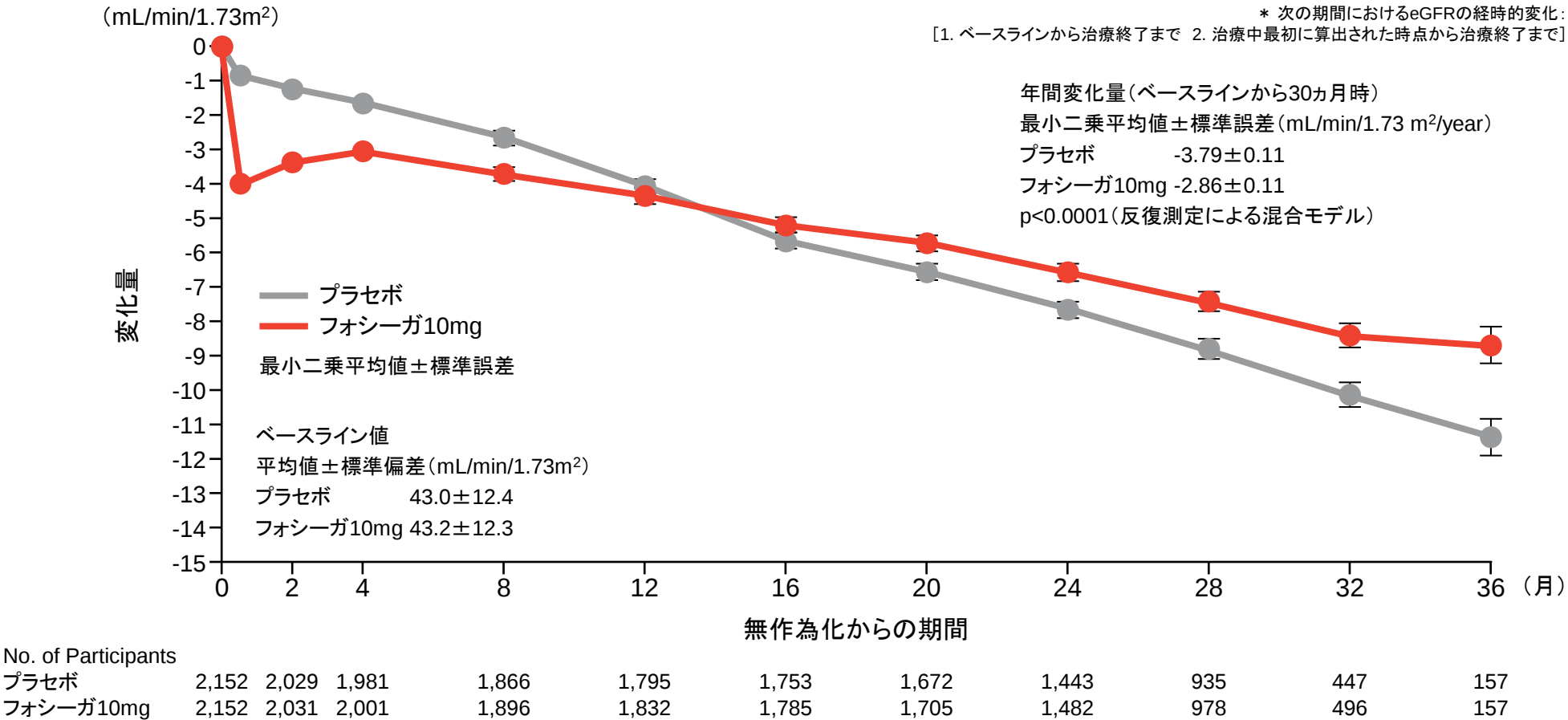
糖尿病性腎症



SGLT2阻害薬

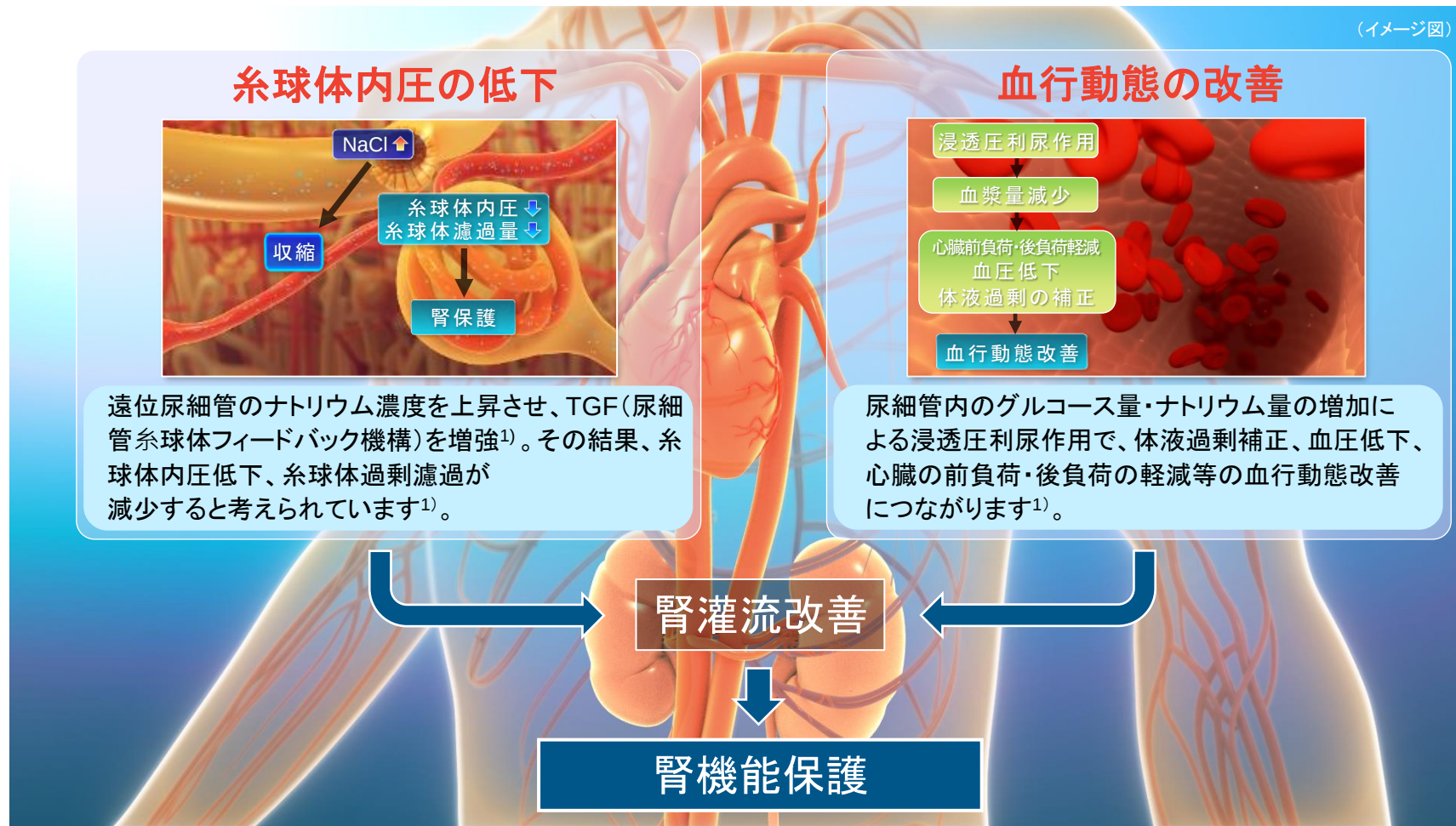


経時的なeGFRの変化* (探索的評価項目)



対 象: 尿中アルブミン/クレアチニン比200-5,000mg/g及びeGFR 25-75mL/min/1.73m²の成人CKD患者4,304例
方 法: 多国籍施設event-driven無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験(21ヵ国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。フォローアップの中央値は2.4年。

フォシーガの慢性腎臓病に対する主な作用メカニズム



フォシーガのSGLT2阻害により、尿細管系球体フィードバックが増強され、系球体内圧が低下することが考えられています¹⁾。また、尿細管内のグルコース及びナトリウムの量を増加させ、浸透圧利尿作用を発揮します¹⁾。その結果、体液過剰の補正、全身の血圧低下、心臓の前負荷・後負荷の軽減等の血行動態改善がもたらされます。系球体内圧の低下と血行動態の改善がともに腎灌流を改善し、腎機能を保護する可能性があると考えられます²⁾。

1) Cherney DZI. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 8(7): 582-593, 2020

2) Cherney DZ et al.: J Am Coll Cardiol. 74(20): 2511-2524, 2019

有害事象の要約: フォシーガ10mg群の重篤な有害事象は27.6%に認められた。
投与中止に至った有害事象は118/2,149例(5.5%)、死亡に至った有害事象は67例(3.1%)であった。

本試験では、有害事象は、重篤な有害事象の基準を満たす場合、治験薬の投与中止、投与中断又は治験薬の減量に至った場合、特に注目すべき有害事象の基準を満たす場合若しくは潜在的な事象のエンドポイントが有害事象の基準を満たす場合にのみ記録された。

被験薬投与中の重篤な有害事象は、フォシーガ10mg群で594/2,149例(27.6%)、プラセボ群で674/2,149例(31.4%)に認められた。主なもの(≥1.5%)は、フォシーガ10mg群で急性腎障害、肺炎がそれぞれ36例(1.7%)、心不全35例(1.6%)、プラセボ群で肺炎58例(2.7%)、心不全48例(2.2%)、急性腎障害44例(2.0%)、急性心筋梗塞38例(1.8%)であった。

投与中止に至った有害事象は、フォシーガ10mg群で118/2,149例(5.5%)、プラセボ群で123/2,149例(5.7%)に認められた。主なもの(≥0.3%)は、フォシーガ10mg群で慢性腎臓病11例(0.5%)、糸球体濾過率減少、腎機能障害がそれぞれ9例(0.4%)、尿路感染7例(0.3%)、末期腎疾患6例(0.3%)、プラセボ群で腎機能障害12例(0.6%)、糸球体濾過率減少10例(0.5%)、末期腎疾患7例(0.3%)、慢性腎臓病、急性腎障害がそれぞれ6例(0.3%)であった。

すべての期間における死亡に至った有害事象は、フォシーガ10mg群で106/2,149例(4.9%)、プラセボ群で159/2,149例(7.4%)に認められた。主なもの(≥0.4%)は、フォシーガ10mg群で死亡15例(0.7%)、急性心筋梗塞8例(0.4%)、プラセボ群で死亡27例(1.3%)、肺炎、急性心筋梗塞がそれぞれ11例(0.5%)、敗血症性ショック9例(0.4%)、心不全、心停止がそれぞれ8例(0.4%)であった。

	発現例数(%)	
	フォシーガ10mg (N = 2,149)	プラセボ (N = 2,149)
死亡に至った有害事象	67(3.1)	85(4.0)
重篤な有害事象(死亡に至った有害事象を含む)	594(27.6)	674(31.4)
投与中止に至った有害事象	118(5.5)	123(5.7)
投与中断に至った有害事象	272(12.7)	268(12.5)
減量に至った有害事象	39(1.8)	31(1.4)
因果関係が否定できない有害事象	275(12.8)	222(10.3)
糖尿病ケトアシドーシス	0	2(0.1)
重度の低血糖事象	14(0.7)	28(1.3)
体液量減少を示唆する有害事象	120(5.6)	84(3.9)
骨折 ^{a)}	85(4.0)	69(3.2)
腎関連事象	144(6.7)	169(7.9)
切断 ^{a)}	35(1.6)	39(1.8)

a) すべての期間(無作為割付けされた治験薬の初回投与日及びそれ以降。当該事象発現時に患者が治験薬を投与中か投与中止しているかは問わない)の集計とした。
注のないものは被験薬投与中(無作為割付けされた治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後30日目まで)の集計とした。

対 象: 尿中アルブミン/クレアチニン比200-5,000mg/g及びeGFR 25-75mL/min/1.73m²の成人CKD患者4,304例
方 法: 多国籍多施設event-driven無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験(21ヵ国386施設)。対象患者をフォシーガ10mg群(2,152例)又はプラセボ群(2,152例)に1:1に無作為に割付け、標準治療に追加して1日1回経口投与した。フォローアップの中央値は2.4年。

Drug Information

4. 効能又は効果

○2型糖尿病 ○1型糖尿病

○慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

○慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。[8.2、9.2.1参照]

5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。[8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.1参照]

5.3 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

〈1型糖尿病〉

5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

〈慢性心不全〉

5.5 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。

5.6 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(前治療、左室駆出率等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。
[17.1.3参照]

〈慢性腎臓病〉

5.7 eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、9.2.1参照]

5.8 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(原疾患、併用薬、腎機能等)を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。[17.1.4参照]

症例 76歳 女性

【現病歴】 慢性心不全、糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病にて外来通院中。

【内服薬】 リナグリプチン 5mg, シルニジピン 10mg, エナラプリル 5mg,
フロセミド 20mg, スピロノラクトン 25mg, ビソプロロール 2.5mg

【身体所見】 身長: 150cm, 体重: 42kg, BMI: 18.7
BP: 134/69mmHg, PR: 61bpm
心音: 雑音なし, 肺野: ラ音なし, 腹部異常なし, 下肢浮腫なし

【検査所見】 Hb: 11.2, BUN: 34, **Cre: 1.5**, **eGFR: 26.5**, **UACR: 326**, HbA1c: 6.8
Na: 141, **K: 5.8**, Cl: 102, UA: 7.1, BNP: 273

症例 76歳 女性

【現病歴】 慢性心不全、糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病にて外来通院中。

【内服薬】 リナグリプチン 5mg, シルニジピン 10mg, **エナラプリル 5mg**,
フロセミド 20mg, **スピロノラクトン 25mg**, ビソプロロール 2.5mg

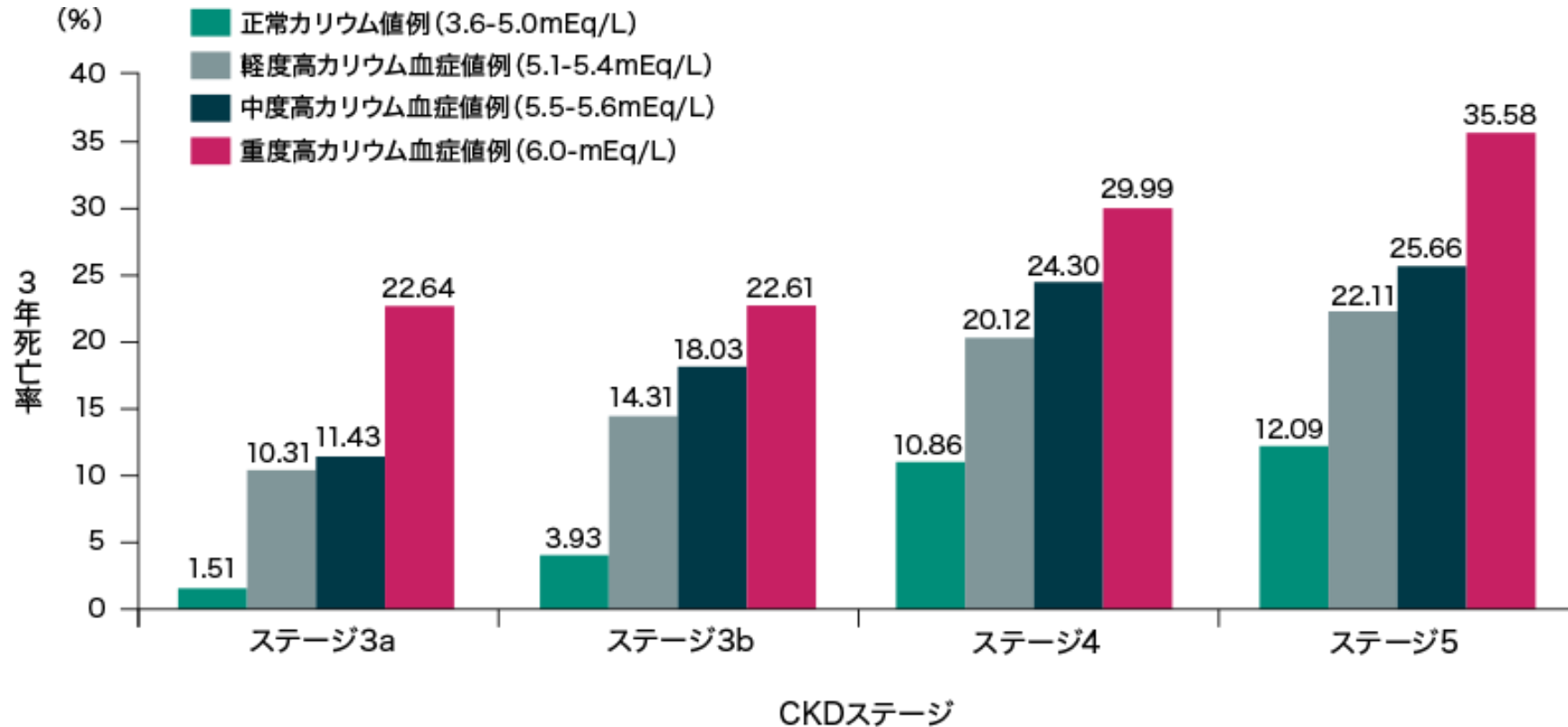
【身体所見】 身長: 150cm, 体重: 42kg, BMI: 18.7
BP: 134/69mmHg, PR: 61bpm
心音: 雑音なし, 肺野: ラ音なし, 腹部異常なし, 下肢浮腫なし

【検査所見】 Hb: 11.2, BUN: 34, **Cre: 1.5**, **eGFR: 26.5**, **UACR: 326**, HbA1c: 6.8
Na: 141, **K: 5.8**, Cl: 102, UA: 7.1, BNP: 273

CKDやCHFに対するOptimal Medical Therapy施行時の高カリウム血症

CKDステージと血清カリウム値別累積3年死亡率

CKDステージに関わらず、血清カリウム値が高いほど死亡率は高値に



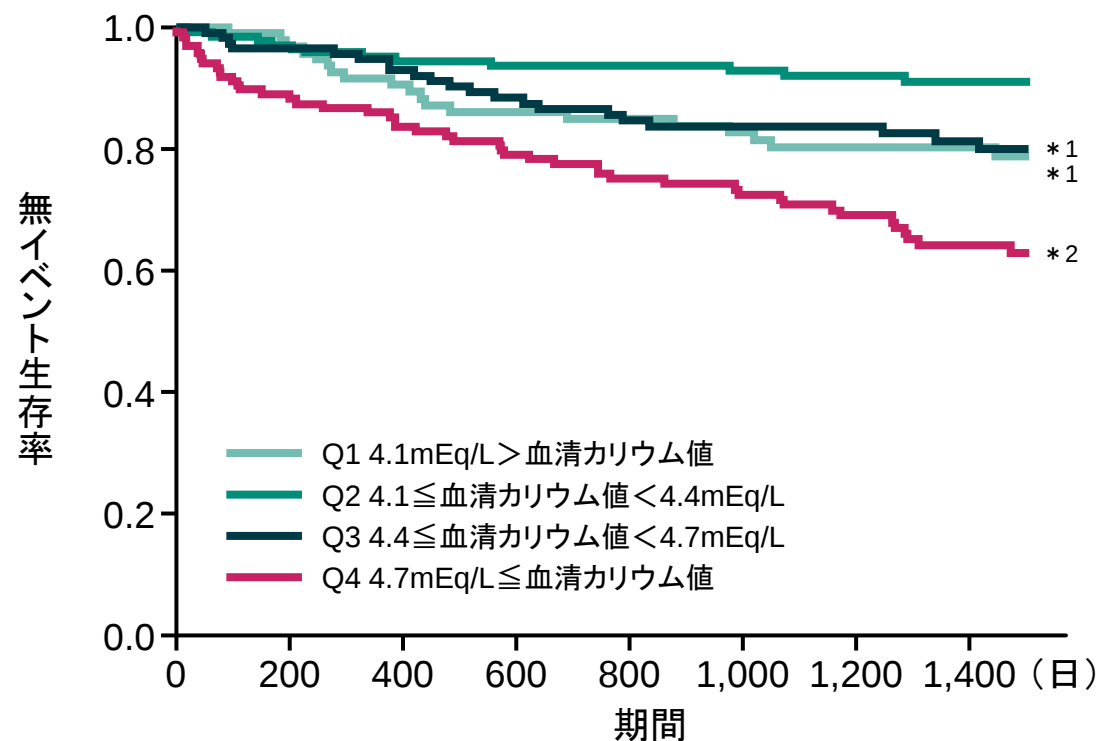
正常血清カリウム値を3.6-5.0mEq/Lと定義する。

対象: 国内の診療データベース (Medical Data Vision社) において2008年4月から2017年9月に1回以上血清カリウム値の測定記録がある18歳以上の1,022,087例。

方法: 診療データベースから、血清カリウム値が長期臨床アウトカムへ及ぼす影響、高カリウム血症 (血清カリウム値5.1mEq/L以上を少なくとも2回確認と定義) の有病率、臨床的特徴、治療パターン、マネジメントに関する観察後ろ向きコホート研究を行った。

心不全患者におけるカリウム値と心血管イベント

血清カリウム値別にみたHFpEF患者における
累積心血管イベント発生率



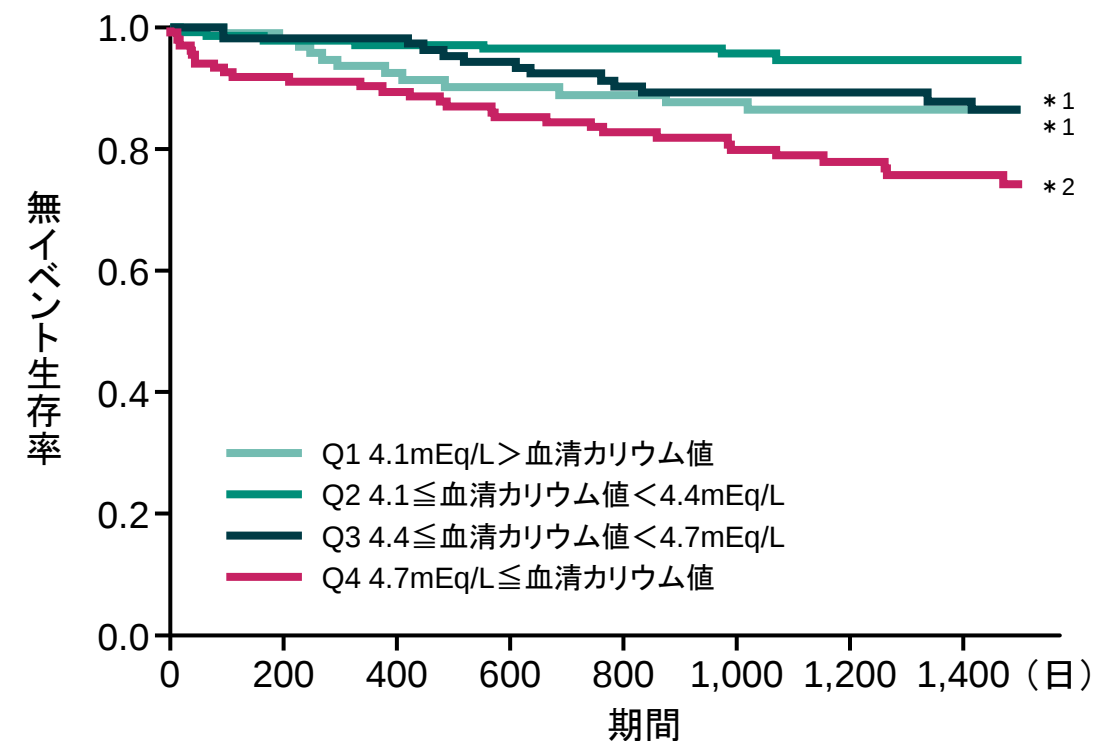
*1: $p < 0.05$ vs. $4.1 \leq \text{血清カリウム値} < 4.4 \text{mEq/L}$

*2: $p < 0.01$ vs. $4.1 \leq \text{血清カリウム値} < 4.4 \text{mEq/L}$

Log-rank検定

HFpEF: 左室駆出率が保たれた心不全

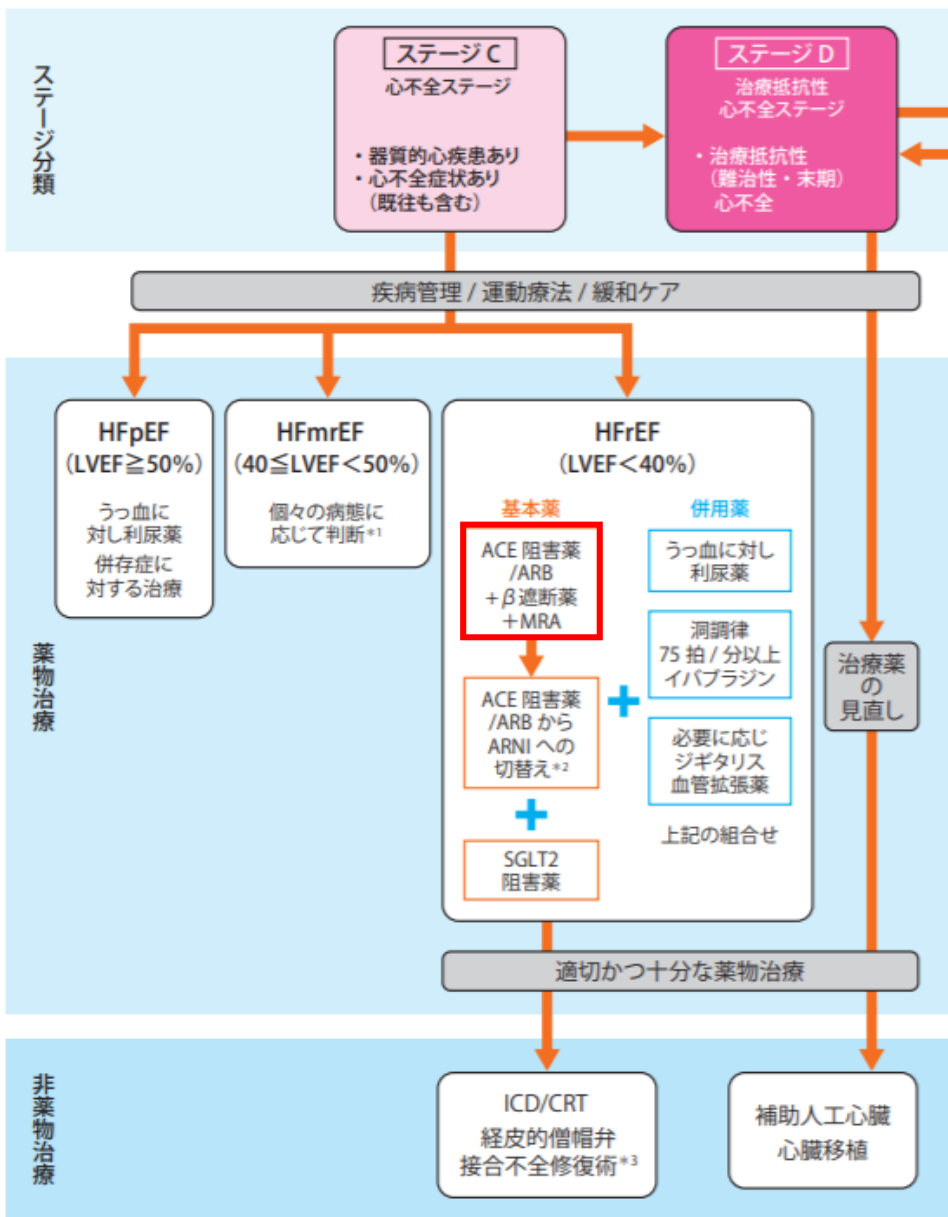
血清カリウム値別にみたHFpEF患者における
累積心不全関連イベント発生率



対象: 熊本大学病院に2007年1月から2013年9月に入院し診療記録があるHFpEF患者506例。
方法: 診療データベースから、心血管イベントと心不全関連イベント発生率について、血清カリウム値の四分位群でレトロスペクティブに解析した。

心不全治療アルゴリズム

HFrEFにおける治療薬の推奨とエビデンスレベル



	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード
ACE阻害薬			
禁忌を除くすべての患者に対する投与（無症状の患者も含む）	I	A	A
ARB			
ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与	I	A	A
ACE阻害薬との併用	IIb	B	C2
β遮断薬			
有症状の患者に対する予後の改善を目的とした投与	I	A	A
無症状の左室収縮機能不全患者に対する投与	IIa	B	A
頻脈性心房細動を有する患者へのレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B
MRA			
ループ利尿薬、ACE阻害薬がすでに投与されているNYHA心機能分類II度以上、LVEF < 35%の患者に対する投与	I	A	A
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬			
うっ血に基づく症状を有する患者に対する投与	I	C	C1

ARNI	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード
ACE阻害薬（またはARB）、β遮断薬、MRAがすでに投与されているHFrEFにおいて、症状を有する（または効果が不十分）場合、ACE阻害薬（またはARB）からの切替えを行う。	I	A	A
ACE阻害薬（またはARB）未使用の入院中のHFrEFへの投与を考慮する*。	IIa	B	B
利尿薬が投与されているNYHA心機能分類II度以上のHFmrEFにおいて、ACE阻害薬（またはARB）からの切替えを考慮する。	IIa	B	B
HFrEFに対する投与を考慮してもよい。	IIb	B	C1

心不全基本薬としての
RAAS阻害薬

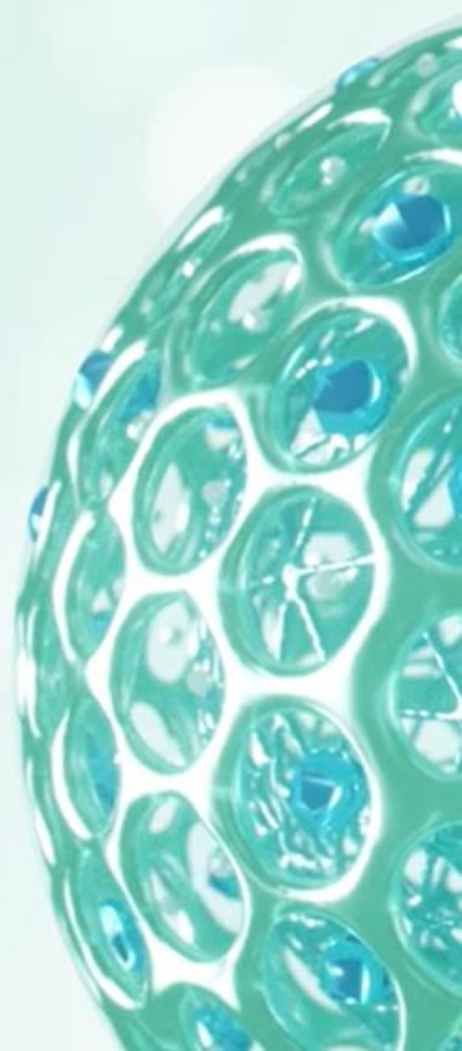


高カリウム血症による
中止は心不全増悪の
リスク

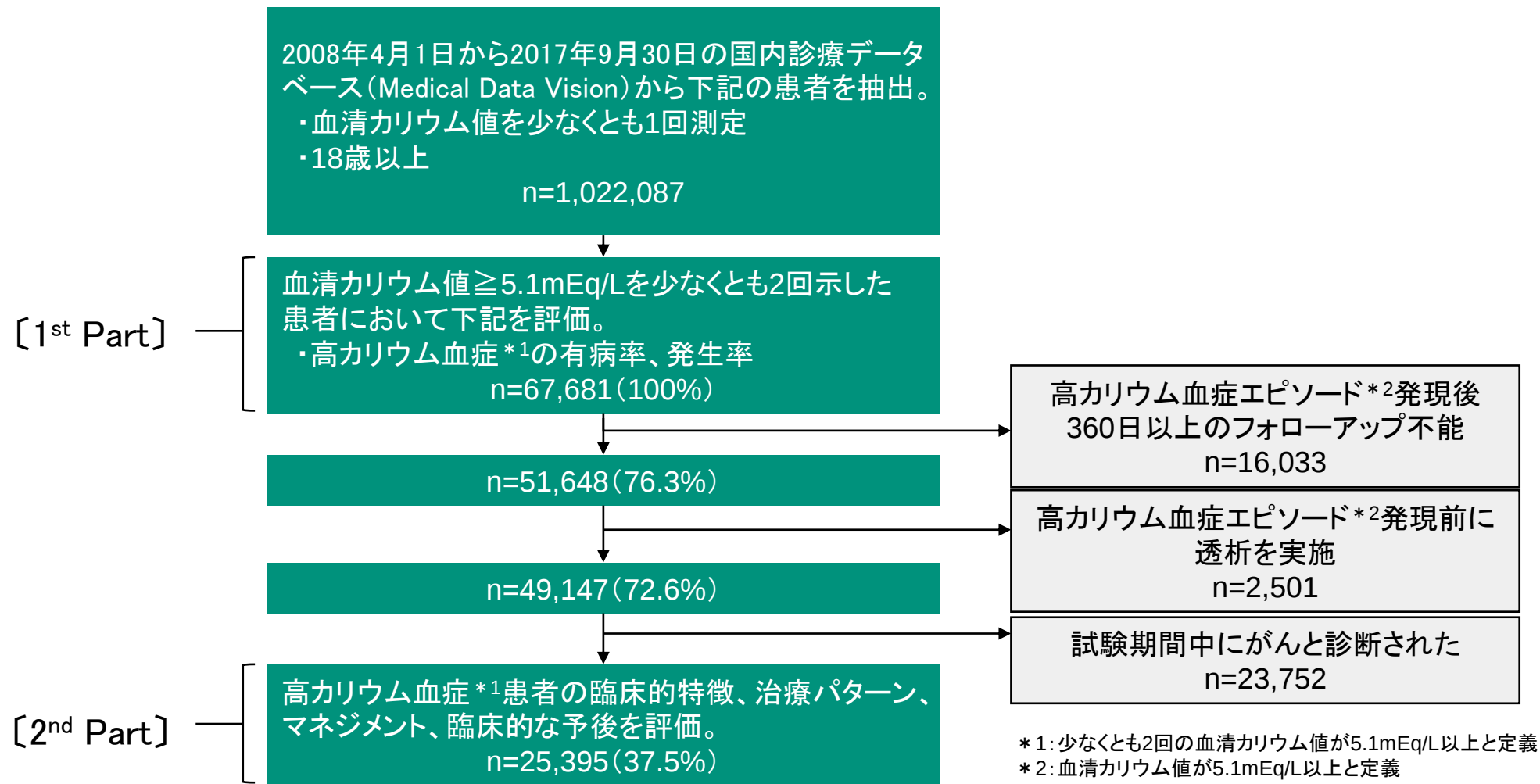
「本邦で承認されているメトプロロールは心不全に対する効能・効果を有していません。」

リアルワールドデータを活用した
国内の高カリウム血症患者の
レトロスペクティブコホート研究

REVEAL-HK試験

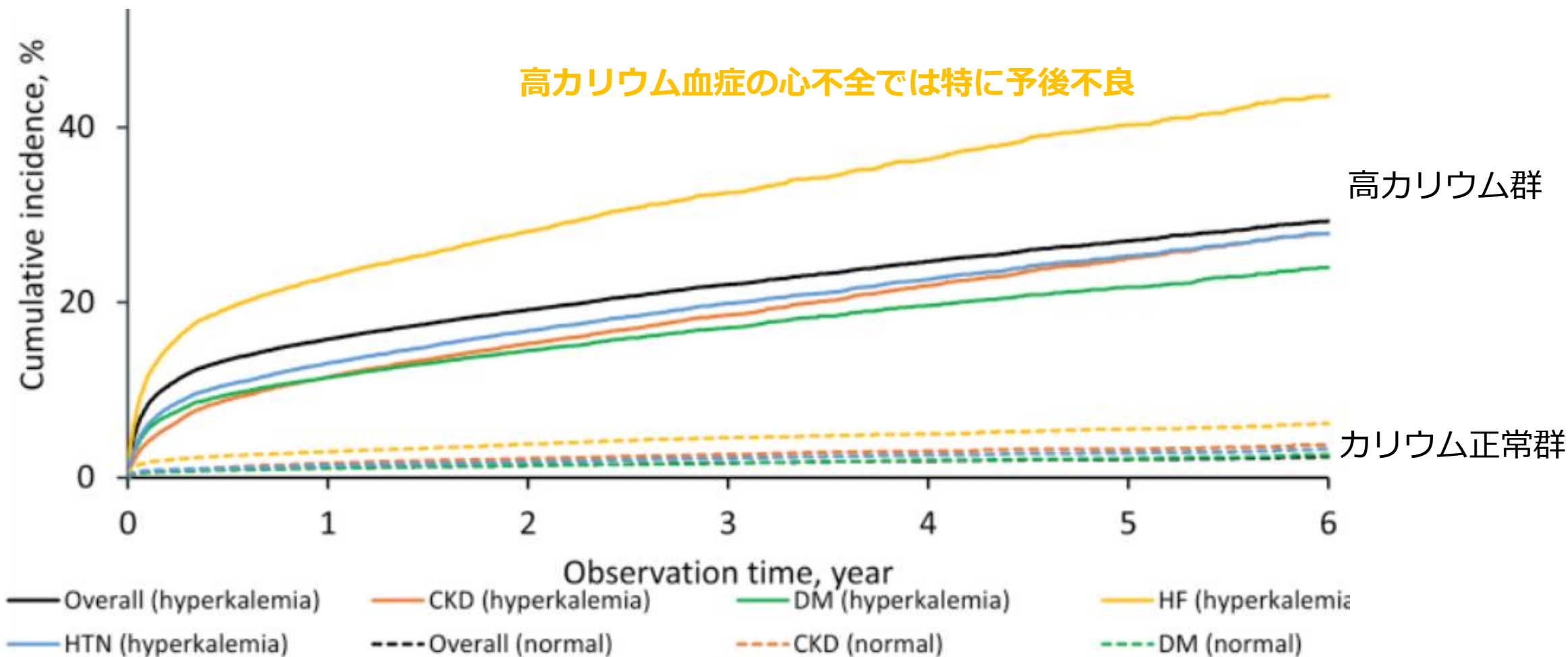


【目的】 診療データベースを用いて、日本における高カリウム血症の有病率、発生率、治療パターン及びマネジメントについて検討する。

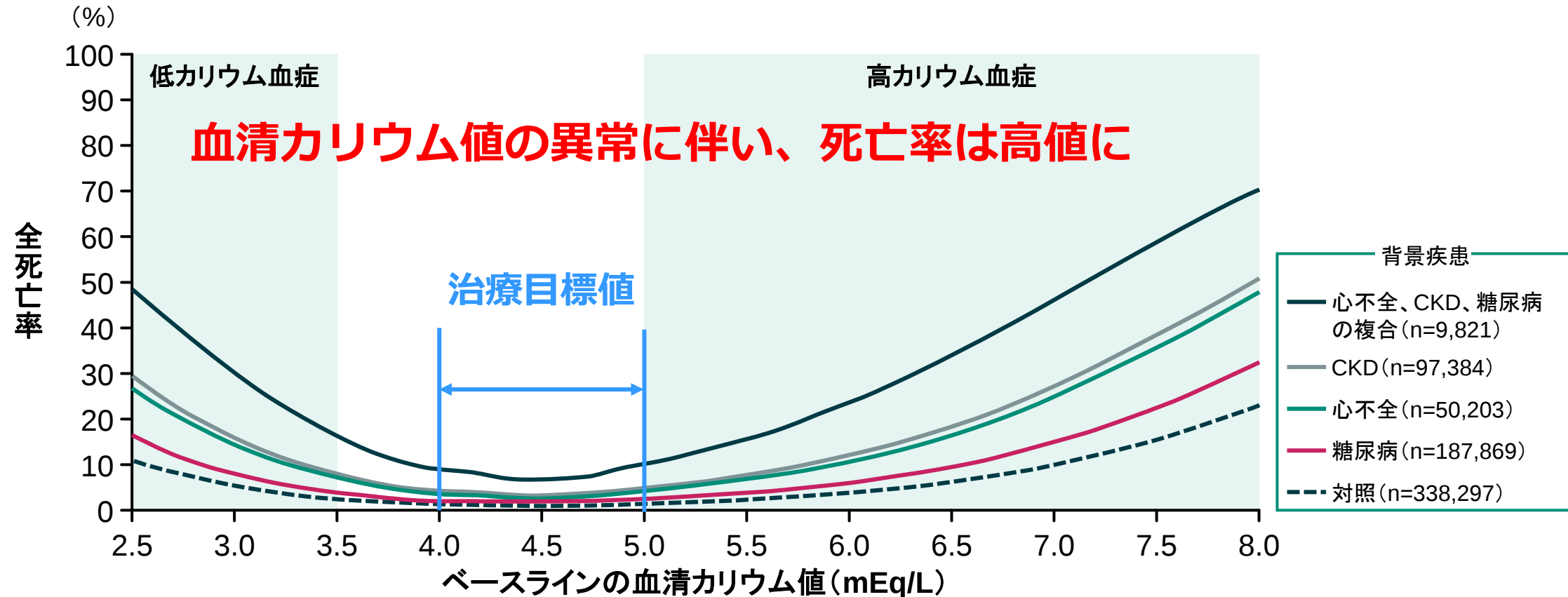


高カリウム血症では死亡率が増加する

全死亡の累積発症率



血清カリウム値別にみた全死亡の推定リスク



3次スプライン曲線

共変量: 年齢、性別、高血圧、心血管疾患、急性心筋梗塞、CKD(ステージ3-5)、心不全、糖尿病、RAAS阻害薬、利尿薬

対象: 米国の診療データベース (Humedica社) において2007年から2012年に2回以上血清カリウム値の測定記録がある5歳以上の911,698例。
方法: 診療データベースから、血清カリウム値と全死亡の相関を心不全、CKD(ステージ3-5)、糖尿病のいずれか及び複合的な合併の有無別に18カ月以上追跡調査、解析した。

高カリウム血症に対する治療

2nd Part

治療	全体 (n=25,395)	CKD (n=14,322)	DM (n=12,101)	HF (n=8,570)	HTN (n=16,463)
フォローアップ期間中の高カリウム血症* ¹ 治療					
治療実施	18,595 (73.2)	12,031 (84.0)	9,641 (79.7)	7,492 (87.4)	12,839 (78.0)
カリウム吸着薬	6,087 (24.0)	5,392 (37.6)	3,303 (27.3)	2,235 (26.1)	4,574 (27.8)
低用量* ²	6,084 (100.0)	5,389 (100.0)	3,301 (99.9)	2,233 (99.9)	4,571 (99.9)
利尿薬の開始	6,491 (25.6)	4,366 (30.5)	2,983 (24.7)	2,338 (27.3)	4,194 (25.5)
高カリウム血症* ¹ 発症前に投与していたRAASi	10,212 (40.2)	6,785 (47.4)	5,979 (49.4)	4,856 (56.7)	9,453 (57.4)
RAASiの中止* ³	5,480 (53.7)	3,654 (53.9)	2,722 (45.5)	2,628 (54.1)	4,286 (45.3)
RAASiの減量* ³	1,336 (13.1)	960 (14.1)	736 (12.3)	779 (16.0)	1,210 (12.8)

n(%)



RAAS阻害薬を内服していた患者の66.8%が中止・減量

*¹: 少なくとも2回の血清カリウム値が5.1mEq/L以上と定義
 *²: カリウム吸着薬使用例数を分母とした
 *³: RAASi使用例数を分母とした
 DM: 糖尿病、HF: 心不全、HTN: 高血圧

24%でカリウム吸着薬使用（カリメート[®], ケイキサレート[®]）

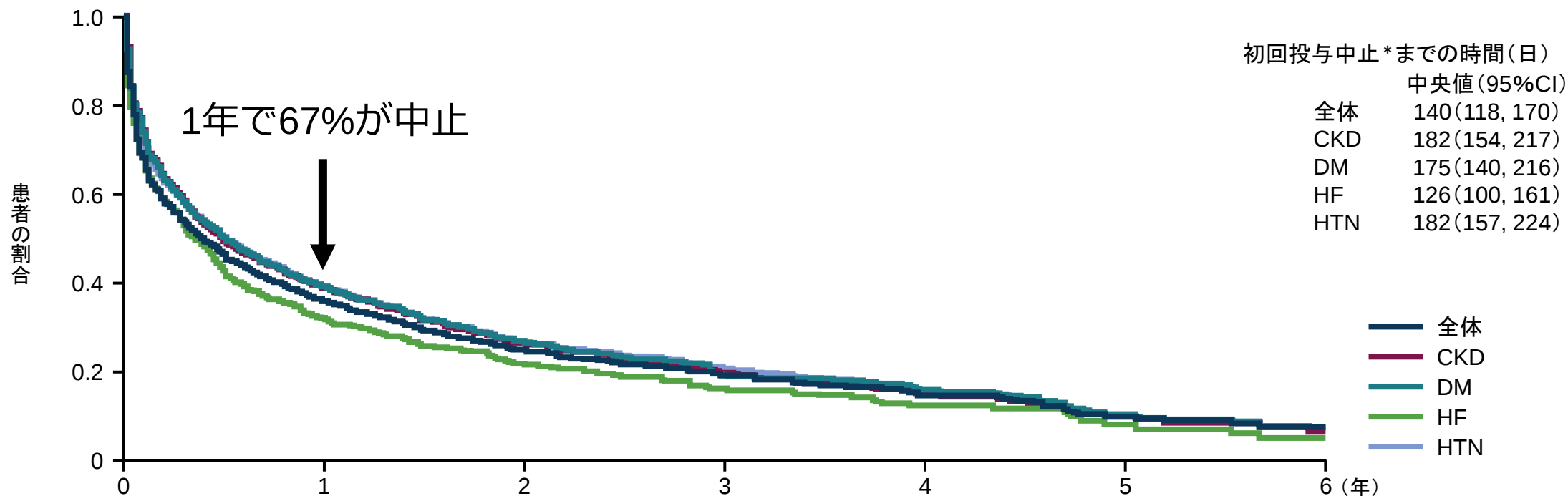
対象: 2008年4月から2017年9月における国内の外来及び入院診療データベース (Medical Data Vision) から下記の患者を対象とした。
 [1st Part] 18歳以上の高カリウム血症を認めた患者 67,681例、[2nd Part] 1st Part対象患者のうち高カリウム血症を認めた日 (index date) から360日以上フォローアップが行われ、index date前に透析を実施しておらず、がんと診断されなかった患者 25,395例
 方法: 診療データベースを用いて、日本における高カリウム血症の有病率、発生率、治療パターン及びマネジメントについてレトロスペクティブに検討した。

Kashihara N, et al. *Kidney Int Rep.* 2019; 4: 1248-1260.

(本試験はアストラゼネカの支援のもと実施された。著者にアストラゼネカより謝礼を受領している者が含まれ、アストラゼネカの社員2名が含まれている)

カリウム吸着薬継続患者の割合

2nd Part



Number at risk

全体	1,468	481	271	155	78	28	15
CKD	1,308	478	269	154	77	27	14
DM	825	294	167	86	41	14	6
HF	543	151	87	45	27	8	5
HTN	1,171	434	243	141	71	27	14

Kaplan-Meier法

* : 追跡調査期間で最終処方から30日以上カリウム吸着薬が処方されなかった場合と定義

DM: 糖尿病、HF: 心不全、HTN: 高血圧

対象: 2008年4月から2017年9月における国内の外来及び入院診療データベース(Medical Data Vision)から下記の患者を対象とした。

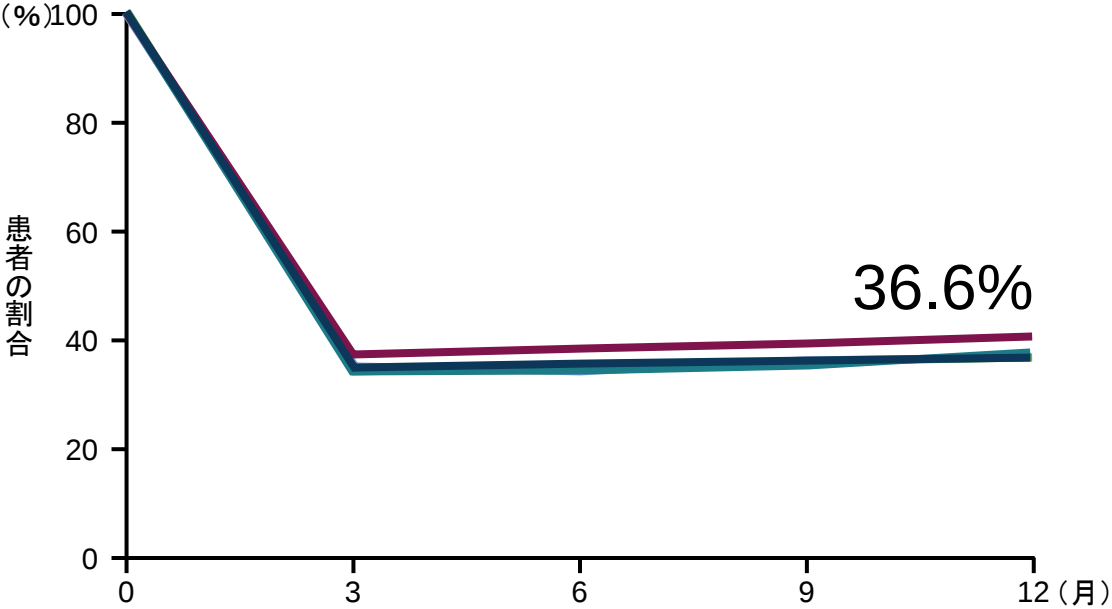
[1st Part]18歳以上の高カリウム血症を認めた患者 67,681例、[2nd Part]1st Part対象患者のうち高カリウム血症を認めた日(index date)から360日以上フォローアップが行われ、index date前に透析を実施しておらず、がんと診断されなかった患者 25,395例

方法: 診療データベースを用いて、日本における高カリウム血症の有病率、発生率、治療パターン及びマネジメントについてレトロスペクティブに検討した。

血清カリウム $\geq 5.1\text{mEq/L}$ の割合

2nd Part

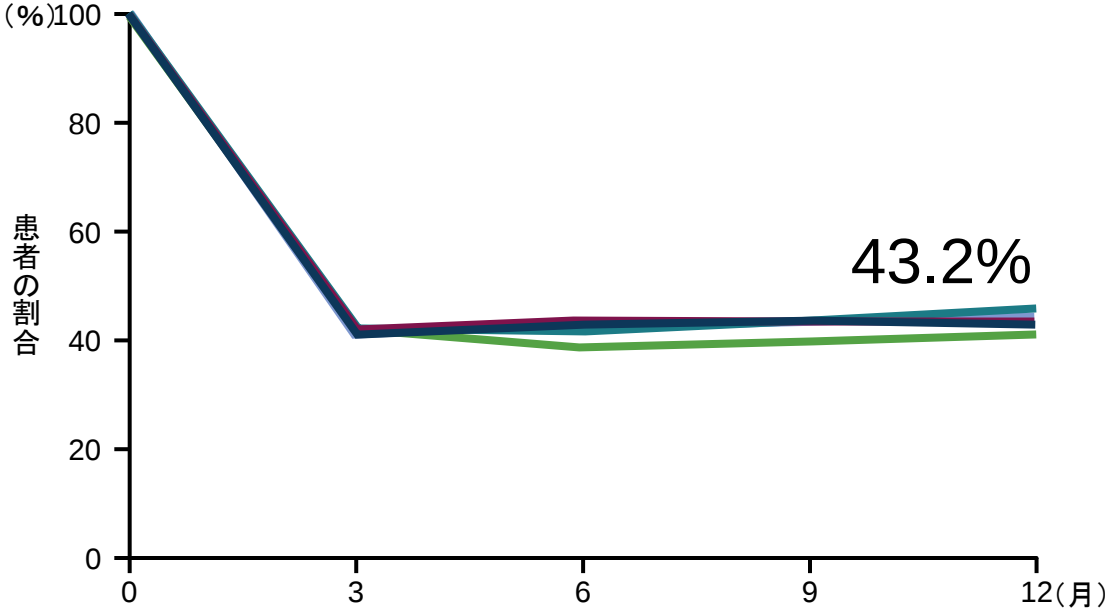
■ 全体集団



Number of patient (血清カリウム値 $\geq 5.1\text{mEq/L}$)

全体	25,395	4,597	5,022	5,763
CKD	14,322	3,335	3,691	4,317
DM	12,101	2,572	2,792	3,199
HF	8,570	1,520	1,680	1,995
HTN	16,463	3,365	3,673	4,106

■ カリウム吸着薬を投与された患者集団*



Number of patient (血清カリウム値 $\geq 5.1\text{mEq/L}$)

全体	1,468	415	461	497
CKD	1,308	400	448	481
DM	825	251	268	313
HF	543	141	143	167
HTN	1,171	350	387	432

■ 全体 ■ CKD ■ DM ■ HF ■ HTN

* : 高カリウム血症発症時にカリウム吸着薬が使用されていた患者と定義
DM: 糖尿病、HF: 心不全、HTN: 高血圧

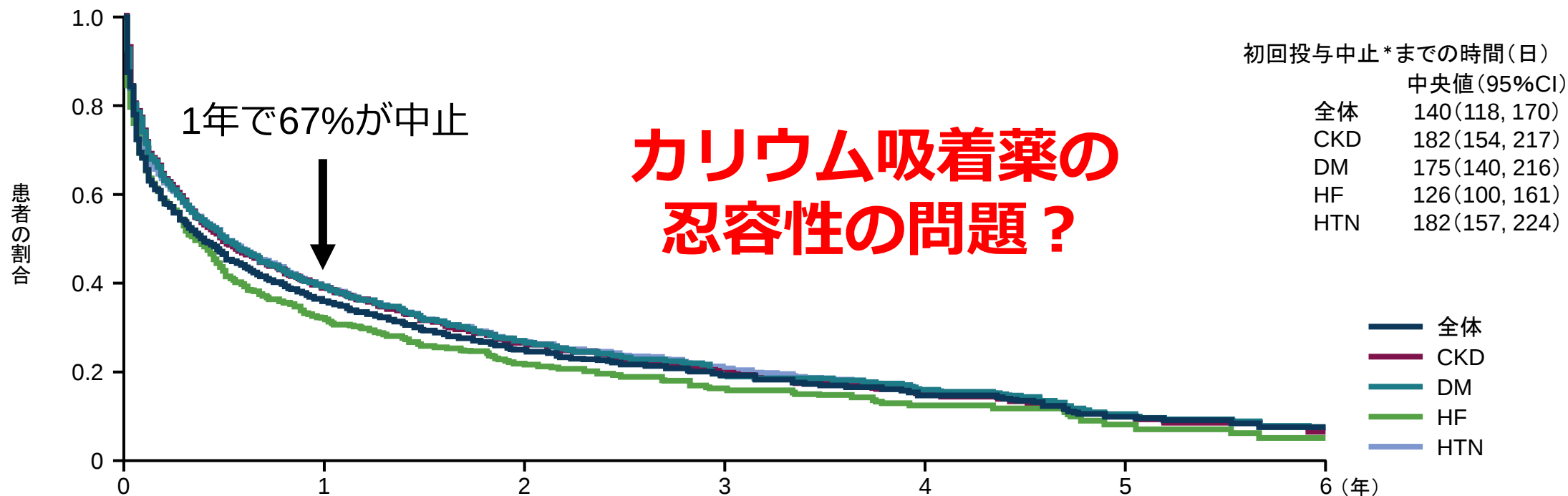
対象: 2008年4月から2017年9月における国内の外来及び入院診療データベース (Medical Data Vision) から下記の患者を対象とした。
[1st Part] 18歳以上の高カリウム血症を認めた患者 67,681例、[2nd Part] 1st Part対象患者のうち高カリウム血症を認めた日 (index date) から360日以上フォローアップが行われ、index date前に透析を実施しておらず、がんと診断されなかった患者 25,395例
方法: 診療データベースを用いて、日本における高カリウム血症の有病率、発生率、治療パターン及びマネジメントについてレトロスペクティブに検討した。

Kashihara N, et al. *Kidney Int Rep.* 2019; 4: 1248-1260.

(本試験はアストラゼネカの支援のもと実施された。著者にアストラゼネカより謝礼を受領している者が含まれ、アストラゼネカの社員2名が含まれている)

カリウム吸着薬継続患者の割合

2nd Part



Number at risk

全体	1,468	481	271	155	78	28	15
CKD	1,308	478	269	154	77	27	14
DM	825	294	167	86	41	14	6
HF	543	151	87	45	27	8	5
HTN	1,171	434	243	141	71	27	14

Kaplan-Meier法

* : 追跡調査期間で最終処方から30日以上カリウム吸着薬が処方されなかった場合と定義

DM: 糖尿病、HF: 心不全、HTN: 高血圧

対象: 2008年4月から2017年9月における国内の外来及び入院診療データベース(Medical Data Vision)から下記の患者を対象とした。

[1st Part]18歳以上の高カリウム血症を認めた患者 67,681例、[2nd Part]1st Part対象患者のうち高カリウム血症を認めた日(index date)から360日以上フォローアップが行われ、index date前に透析を実施しておらず、がんと診断されなかった患者 25,395例

方法: 診療データベースを用いて、日本における高カリウム血症の有病率、発生率、治療パターン及びマネジメントについてレトロスペクティブに検討した。

カリウム吸着薬

	ポリスチレンスルホン酸Ca	ポリスチレンスルホン酸Na
製剤	アーガメイト20%ゼリー25g：1日75～150gを2～3回に分け経口投与 カリメート散5g：1日15～30gを2～3回に分け、その1回量を水30～50mLに懸濁し、経口投与。注腸投与も可能。 カリメート経口液20%：1日75～150gを2～3回に分け経口投与する。	ケイキサレートドライシロップ76%：成人1日量39.24g＝12包（ポリスチレンスルホン酸ナトリウムとして1日量30g）を2～3回に分け、その1回量を水50～150mLに懸濁し、経口投与する。
禁忌	腸閉塞の患者	なし
その他	便秘に注意。高カルシウム血症に注意。	下痢、悪心、便秘、高ナトリウム血症に注意。



ポリマー性カリウム吸着剤における、味・舌触り・消化器系副作用の課題

ロケルマの登場

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

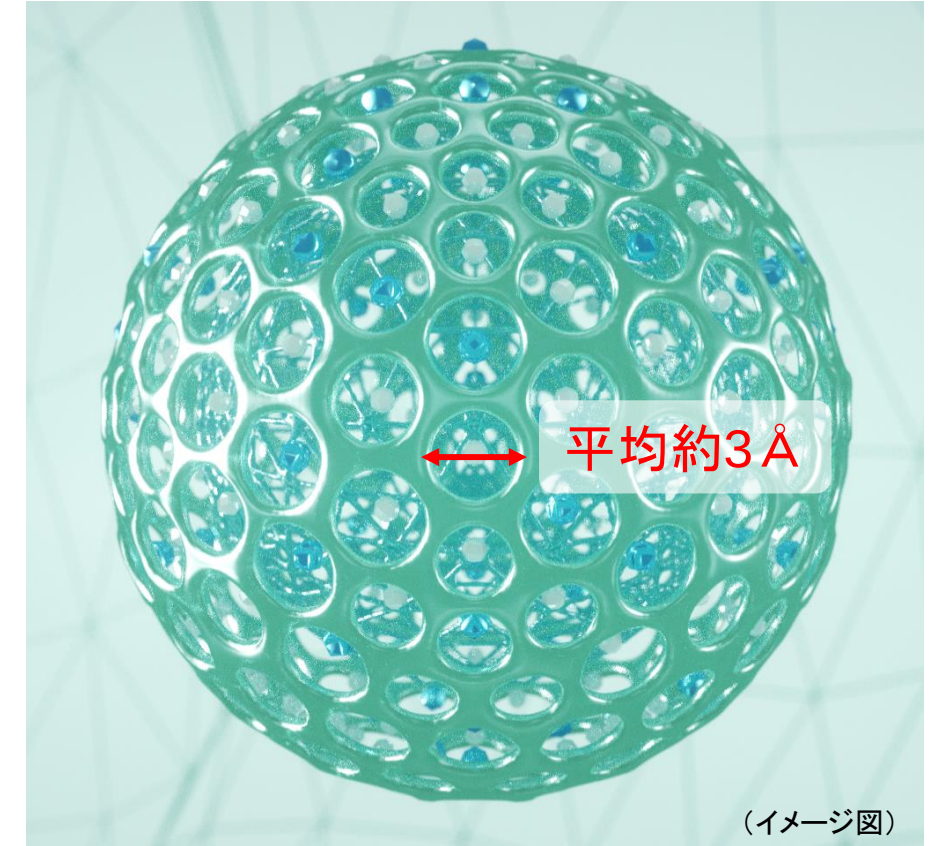
ロケルマの構造

作用機序

- ✓ **ロケルマ内のナトリウムイオンと水素イオンを消化管内のカリウムイオンと選択的に交換し、カリウム排泄を行う**
 - ヒト消化管の異なる部位を模倣したいずれの環境^{*1}においてもカリウム交換能が示されたため、消化管全体にわたってカリウムを捕捉すると考えられる
 - 本剤は消化管から体内に吸収されないと考えられる^{*2}

特徴

- ✓ **均一な微細孔構造**
 - 微孔開口径は平均約3 Åであり、カリウムイオンの直径（2.98 Å）に近い
- ✓ **非ポリマー無機陽イオン交換化合物**
 - 水分により膨潤しない



(イメージ図)

* 1: pH1.2(人工胃液、酵素なし)、pH4.5(人工小腸液)又はpH6.8(人工大腸液)

* 2: 粒子径は消化管粘膜の細胞間隙の大きさに比較し極めて大きく、分子構造は生理的温度で安定である

Stavros F, et al. *PLoS One*. 2014; 9: e114686. (本試験はアストラゼネカが買収した米国ZS Pharmaの支援により行われ、著者にZS Pharmaの社員が4名含まれている)

ロケルマ製品添付文書

ロケルマの効能・効果と用法・用量

製剤の性状、服用方法

- ✓ 無味無臭
- ✓ 懸濁用散剤
- ✓ 食事による服用時間の制限なし
(食事の有無や食前・食後・食間を問わず服用可能)
- ✓ 約45mLの水に懸濁
(水45mLは大さじ3杯)



袋の開け方



開け方が記載されている面を上にして、図のように、左上の角を実線に沿って山折りにします。



袋に記載されている開封目印から右方向に切ります。

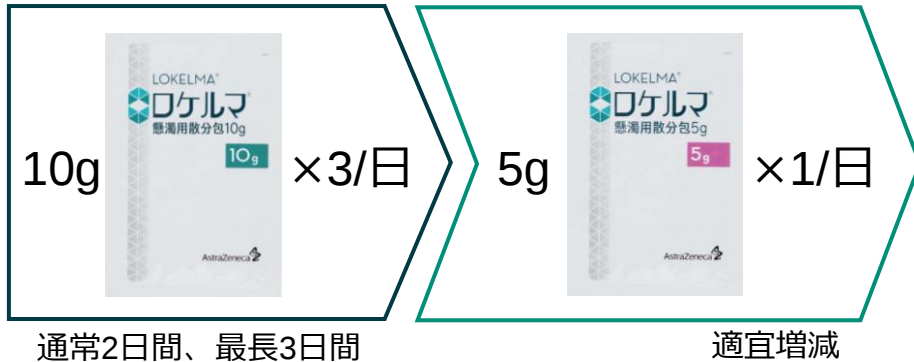
ロケルマの効能・効果と用法・用量

効能又は効果

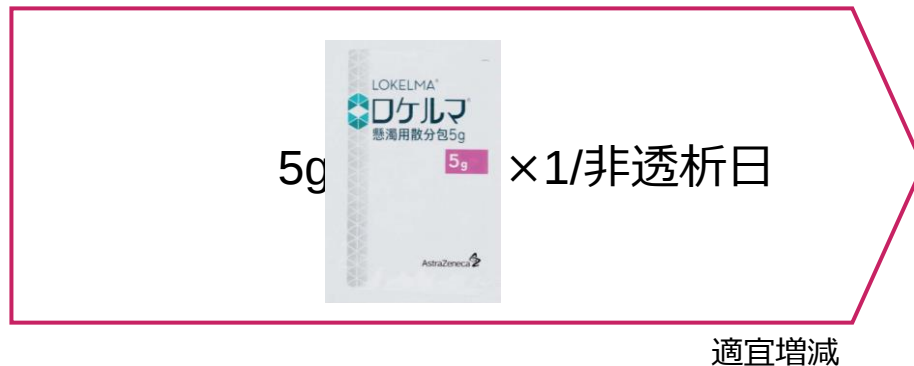
高カリウム血症

用法及び用量

非透析患者



血液透析患者



通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。
なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

血液透析施行中の場合には、通常、1回5gを水で懸濁して非透析日に1日1回経口投与する。
なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

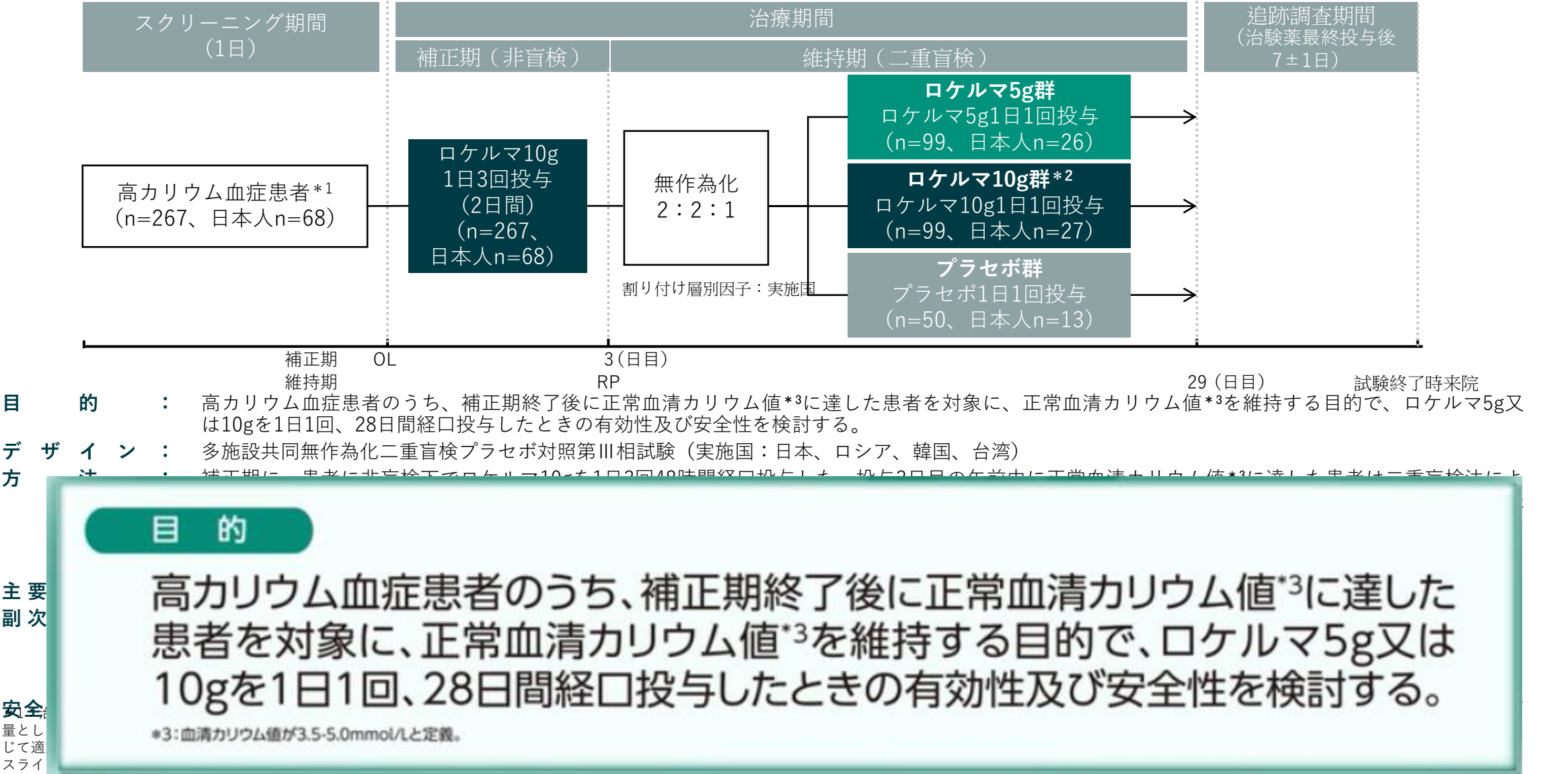


国際共同第Ⅲ相試験

HARMONIZE Global試験

高カリウム血症患者を対象とした
無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
(日本人患者を含む国際共同試験データ)

HARMONIZE Global試験デザイン



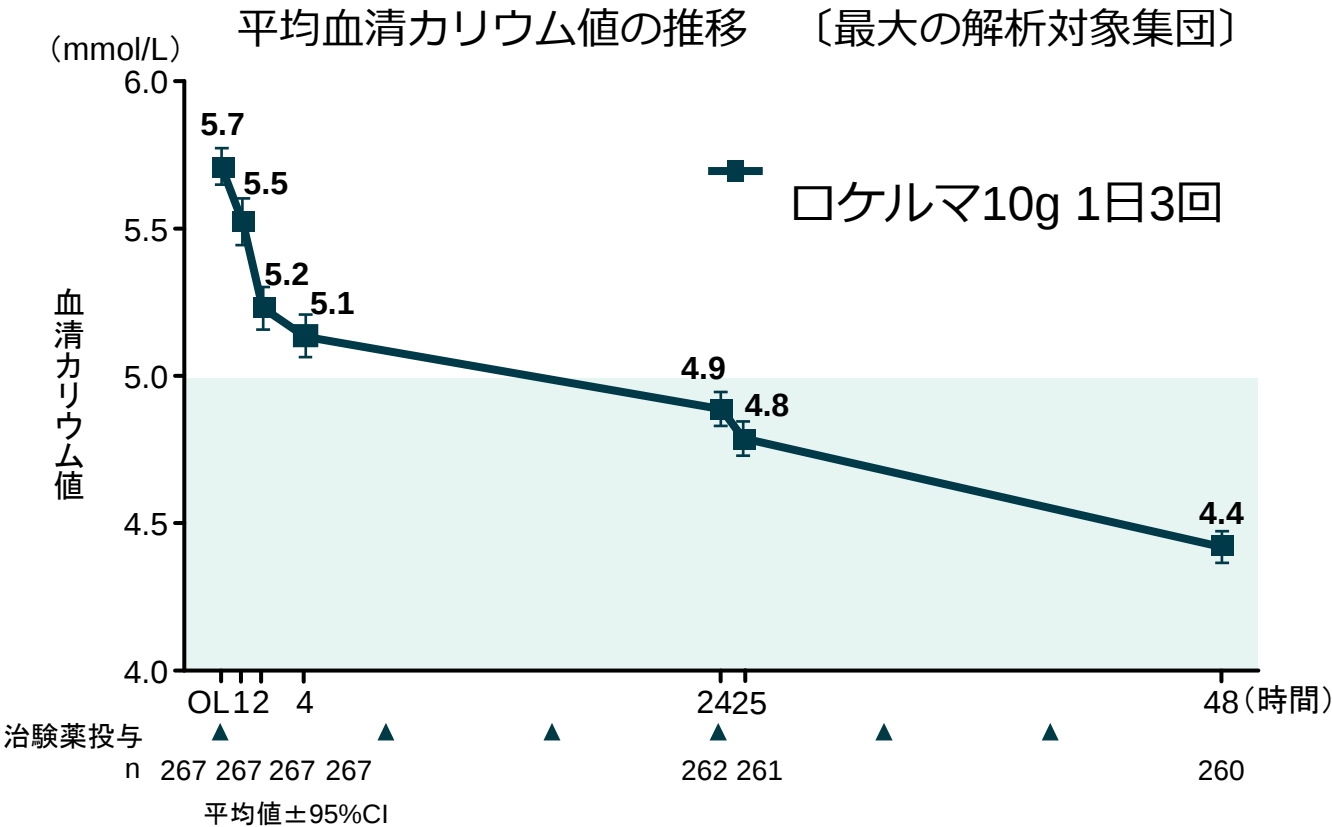
補正期における血清カリウム値の推移

[副次評価項目]

	投与後24時間	投与後48時間
最大の解析対象集団	-0.81mmol/L [-0.86, -0.76]	-1.28mmol/L [-1.34, -1.22]
日本人集団 (部分集団解析)	-0.78mmol/L [-0.86, -0.70]	-1.31mmol/L [-1.43, -1.20]

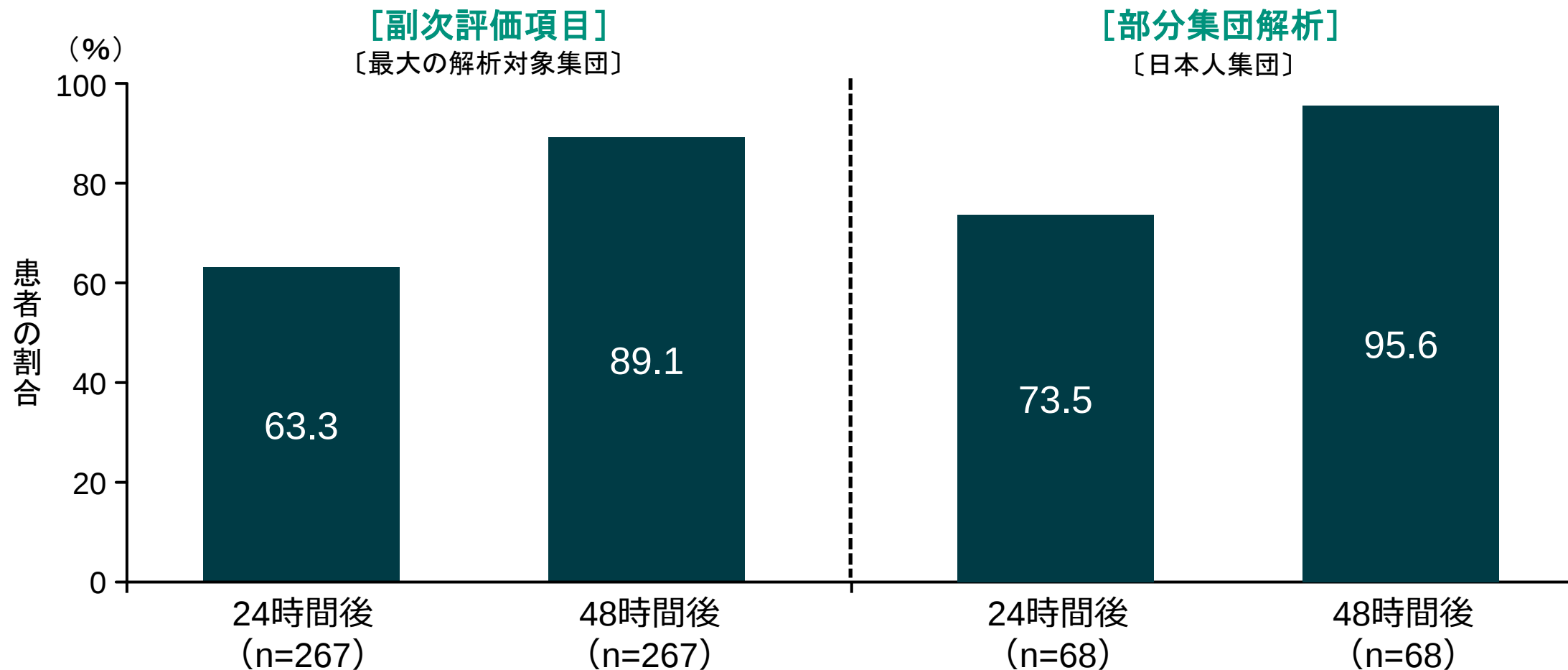
平均変化量 [95%CI]

正常血清カリウム値を3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義した。
OL (open-label baseline) : 補正期ベースライン



対象: 治験薬投与前1日以内に60分の間隔で測定した血清カリウム値が2回連続して5.1mmol/L以上であった高カリウム血症患者267例(うち日本人68例)
方法: 補正期として非盲検下でロケルマ10gを1日3回48時間経口投与した。投与3日目の午前中に正常血清カリウム値に達した患者は二重盲検法による維持期へ移行し、ロケルマ5g群、ロケルマ10g群、プラセボ群に2:2:1の比で無作為割り付けし1日1回28日間経口投与した。

補正期における正常血清カリウム値達成率



正常血清カリウム値を3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義

対象: 治験薬投与前1日以内に60分の間隔で測定した血清カリウム値が2回連続して5.1mmol/L以上であった高カリウム血症患者267例(うち日本人68例)
方法: 補正期として非盲検下でロケルマ10gを1日3回48時間経口投与した。投与3日目の午前中に正常血清カリウム値に達した患者は二重盲検法による維持期へ移行し、ロケルマ5g群、ロケルマ10g群、プラセボ群に2:2:1の比で無作為割り付けし1日1回28日間経口投与した。

維持期における血清カリウム値の推移 (8~29日目)

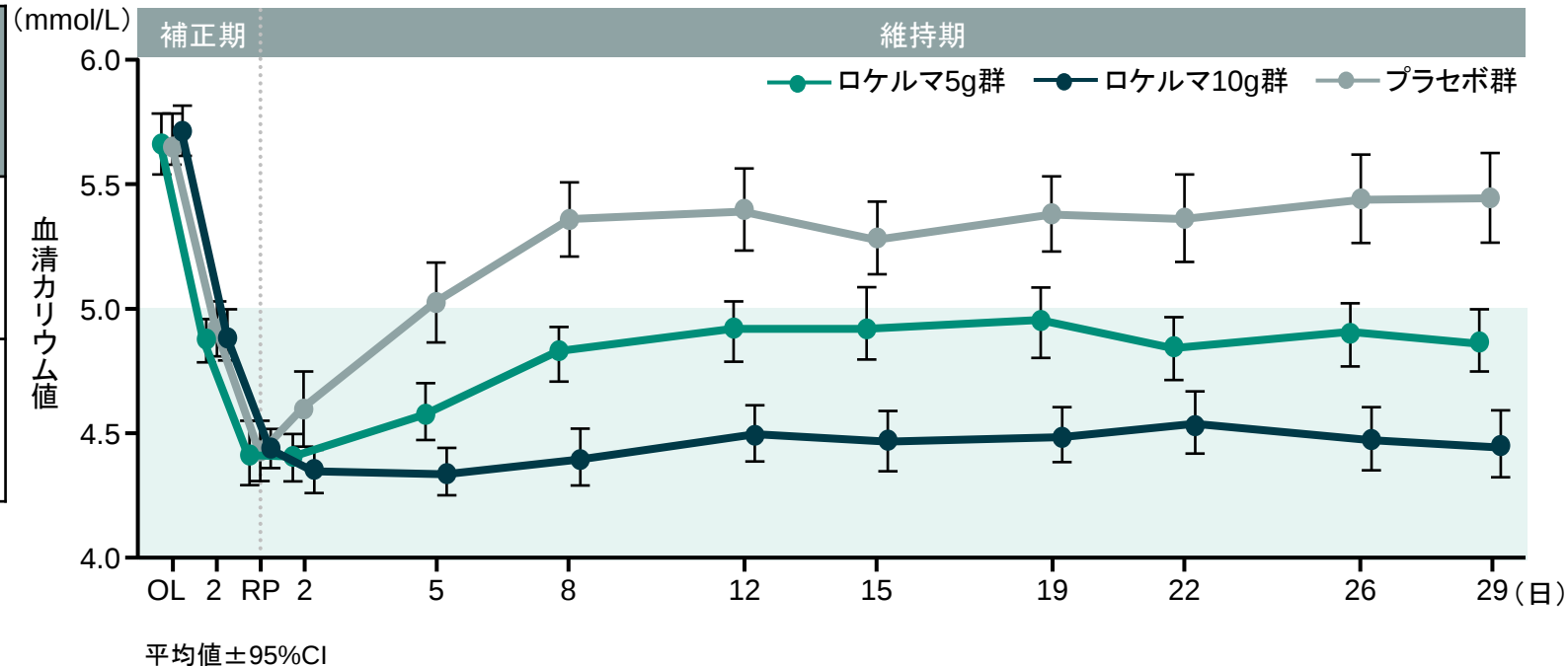
【主要評価項目】

	ロケルマ5g群 (n=95、 日本人 n=24)	ロケルマ10g 群 (n=96 日本人n=27)	プラセボ群 (n=49 日本人 n=13)
最大の 解析対象 集団	4.8mmol/L *	4.4mmol/L *	5.3mmol/L
日本人集団 (部分集団 解析)	4.8mmol/L	4.3mmol/L	5.3mmol/L

カリウム値、年齢、実施国、ベースライン時のRAAS阻害薬の有無、CKDの有無、
心不全の有無及び糖尿病の有無

* :p<0.001(vs. プラセボ群、混合効果モデル)

平均血清カリウム値の推移〔最大の解析対象集団〕



正常血清カリウム値を3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義した。eGFR: 推算糸球体濾過率、OL (open-label baseline): 補正期ベースライン、RP (randomised treatment phase baseline): 維持期ベースライン

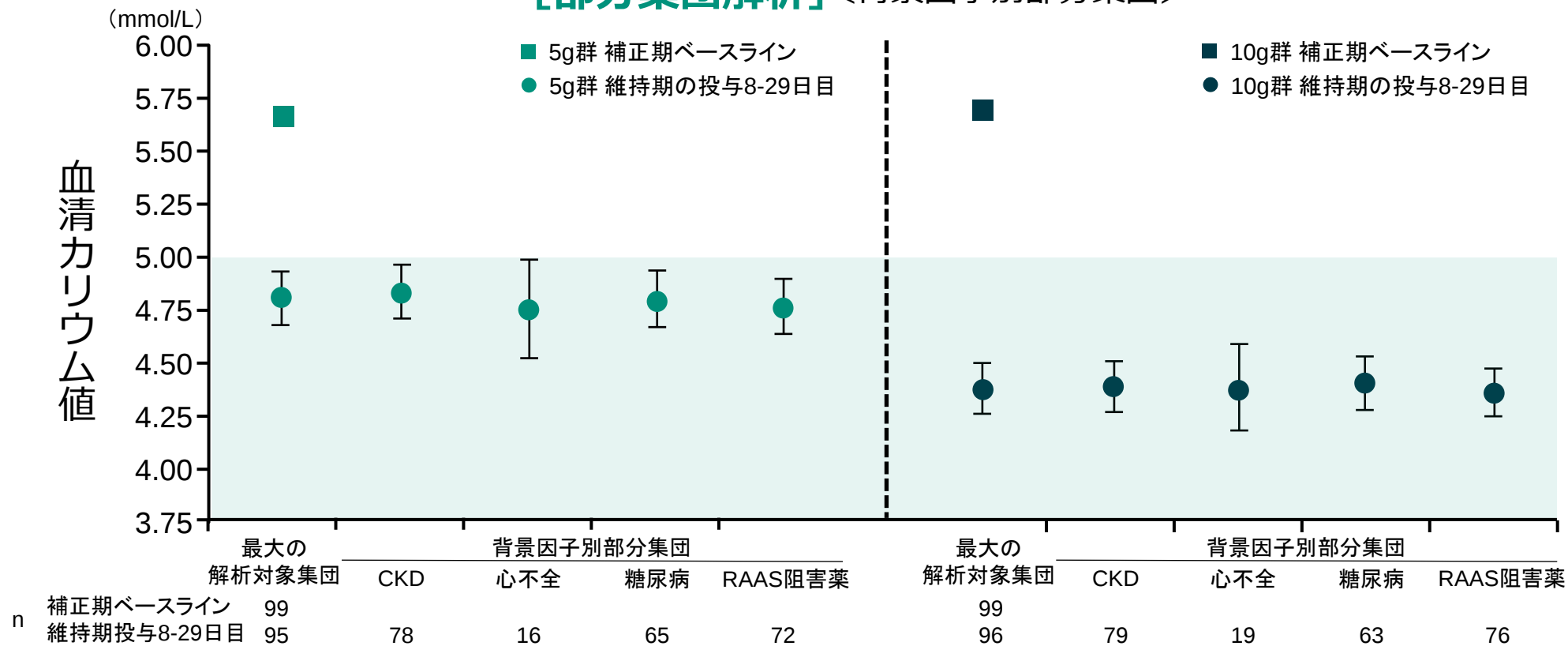
非透析患者に対する本剤の承認された用法及び用量(抜粋)は「通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。」である。

対象: 治験薬投与前1日以内に60分の間隔で測定した血清カリウム値が2回連続して5.1mmol/L以上であった高カリウム血症患者267例(うち日本人68例)

方法: 補正期として非盲検下でロケルマ10gを1日3回48時間経口投与した。投与3日目の午前中に正常血清カリウム値に達した患者は二重盲検法による維持期へ移行し、ロケルマ5g群、ロケルマ10g群、プラセボ群に2:2:1の比で無作為割り付けし1日1回28日間経口投与した。

ハイリスク集団における血清カリウム値の推移

〔部分集団解析〕〔背景因子別部分集団〕



平均値±95%CI(補正期ベースラインは平均値のみ) 正常血清カリウム値を3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下と定義した。

非透析患者に対する本剤の承認された用法及び用量(抜粋)は「通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。」である。

対象: 治験薬投与前1日以内に60分の間隔で測定した血清カリウム値が2回連続して5.1mmol/L以上であった高カリウム血症患者267例(うち日本人68例)
方法: 補正期として非盲検下でロケルマ10gを1日3回48時間経口投与した。投与3日目の午前中に正常血清カリウム値に達した患者は二重盲検法による維持期へ移行し、ロケルマ5g群、ロケルマ10g群、プラセボ群に2:2:1の比で無作為割り付けし1日1回28日間経口投与した。

社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験(HARMONIZE Global試験、承認時評価資料)

Zannad F, et al. ESC Heart Fail. 2020; 7: 55-65. (承認時評価資料 本試験はアストラゼネカの支援により行われ、著者にアストラゼネカより謝礼、支援を受領している者、アストラゼネカの社員3名が含まれている)

有害事象

＜補正期＞

〔安全性解析対象集団〕

補正期における有害事象発現率は6.4%（17/267例）であり、主な有害事象は浮腫3例（1.1%）、末梢性浮腫1例（0.4%）等が認められた。

＜維持期＞

維持期における有害事象発現率は、ロケルマ5g群28.3%（28/99例）、ロケルマ10g群44.4%（44/99例）、プラセボ群20.0%（10/50例）であった。主な有害事象は下表のとおりであった（各有害事象はいずれかの群で発現率2%以上のもの）。n(%)

項目		ロケルマ5g群 (n=99)	ロケルマ10g群 (n=99)	プラセボ群 (n=50)
有害事象		28 (28.3)	44 (44.4)	10 (20.0)
感染症及び寄生虫症	上気道感染	0	3 (3.0)	0
	ウイルス性上気道感染	1 (1.0)	2 (2.0)	0
代謝及び栄養障害	食欲減退	0	0	1 (2.0)
	糖尿病	2 (2.0)	0	0
	高カリウム血症	3 (3.0)	0	2 (4.0)
神経系障害	振戦	0	0	1 (2.0)
眼障害	結膜浮腫	0	0	1 (2.0)
	眼充血	0	0	1 (2.0)
	霧視	0	0	1 (2.0)
心臓障害	心室性期外収縮	1 (1.0)	2 (2.0)	0
血管障害	高血圧	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (4.0)

MedDRA version 20.0

非透析患者に対する本剤の承認された用法及び用量（抜粋）は「通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。」である。

対象：治験薬投与前1日以内に60分の間隔で測定した血清カリウム値が2回連続して5.1mmol/L以上であった高カリウム血症患者267例（うち日本人68例）
方法：補正期として非盲検下でロケルマ10gを1日3回48時間経口投与した。投与3日目の午前中に正常血清カリウム値に達した患者は二重盲検法による維持期へ移行し、ロケルマ5g群、ロケルマ10g群、プラセボ群に2:2:1の比で無作為割り付けし1日1回28日間経口投与した。

有害事象

＜維持期＞（続き）		〔安全性解析対象集団〕		n(%)
項目		ロケルマ5g群(n=99)	ロケルマ10g群(n=99)	プラセボ群(n=50)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	気管支閉塞	0	0	1(2.0)
	呼吸困難	0	1(1.0)	1(2.0)
胃腸障害	腹痛	0	0	1(2.0)
	便秘	1(1.0)	9(9.1)	0
	下痢	1(1.0)	2(2.0)	1(2.0)
	胃食道逆流性疾患	0	0	1(2.0)
	悪心	0	1(1.0)	1(2.0)
	嘔吐	1(1.0)	0	1(2.0)
腎及び尿路障害	腎下垂症	0	0	1(2.0)
	腎嚢胞	0	0	1(2.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	浮腫	1(1.0)	8(8.1)	0
	末梢性浮腫	4(4.0)	7(7.1)	0
臨床検査	血圧上昇	0	2(2.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症	足関節部骨折	0	0	1(2.0)

MedDRA version 20.0

非透析患者に対する本剤の承認された用法及び用量（抜粋）は「通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。」である。

対象：治験薬投与前1日以内に60分の間隔で測定した血清カリウム値が2回連続して5.1mmol/L以上であった高カリウム血症患者267例（うち日本人68例）
方法：補正期として非盲検下でロケルマ10gを1日3回48時間経口投与した。投与3日目の午前中に正常血清カリウム値に達した患者は二重盲検法による維持期へ移行し、ロケルマ5g群、ロケルマ10g群、プラセボ群に2:2:1の比で無作為割り付けし1日1回28日間経口投与した。

腎保護療法

SGLT2阻害薬

ACE阻害薬/ARB

蛋白制限食

カリウム吸着薬

