

JADER を用いた ARB/HCTZ 配合薬の有害事象の解析に関する研究

高血圧治療薬単剤ではガイドラインが推奨する降圧目標値まで下げることが難しく、数種類の降圧薬を併用している現状があります。多剤併用による患者の服薬アドヒアランスの低下や患者の経済的負担を解決するために、ARB/HCTZ 配合薬が広く繁用されています。

一方で本邦における ARB/HCTZ 配合薬の歴史は浅いこと、サイアザイド系利尿薬は低 K 血症、高尿酸血症などの副作用を引き起こすことから使用が避けられていたこと、配合薬には副作用が生じた原因成分の特定が困難であるという欠点もあります。そこで、主に臨床検査値に与える影響について、日本国内の有害事象自発報告データベースである JADER を使用して安全性シグナル (ROR) の評価を行いました (図 1)。

今回の調査から ARB/HCTZ 配合薬における血中 K 値の変動に与える影響は、特に配合されている HCTZ によるものが大きく、また ARB により引き起こされる低 Na 血症リスクは、HCTZ の配合によりさらに増加する可能性が示唆されました。LOS と HCTZ 併用療法において、高尿酸血症の発現頻度は低下するという報告もありますが、VAL/HCTZ 配合薬よりは低いものの LOS/HCTZ 配合薬でもシグナルが検出されました。一方、CAN/HCTZ 配合薬および TEL/HCTZ 配合薬のシグナルは検出されませんでした。CAN および TEL と HCTZ の併用により尿酸値が上昇すると報告もありますので、すべての ARB/HCTZ 配合薬において高尿酸血症の注意が必要と考えられます (表 1)。

	対象有害事象	対象以外の有害事象	計
対象薬剤	n_{11}	n_{21}	n_{+1}
対象以外の薬剤	n_{12}	n_{22}	n_{+2}
計	n_{1+}	n_{2+}	n_{++}

$$ROR = \frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/n_{11} + 1/n_{12} + 1/n_{21} + 1/n_{22}}}$$

シグナル検出条件：95%CI 下限値 > 1

図 1. ROR 算出式とシグナル検出条件

表 1. 各降圧薬の有害事象報告件数とシグナル

	低 K 血症		高 K 血症		低 Na 血症		高尿酸血症	
	報告数	ROR (95%CI)	報告数	ROR (95%CI)	報告数	ROR (95%CI)	報告数	ROR (95%CI)
CAN/HCTZ 配合薬	6	11.7* (5.1-26.8)	2	2.9 (0.7-11.8)	27	60.5* (39.0-93.8)	1	5.4 (0.7-38.5)
TEL/HCTZ 配合薬	7	17.9* (8.3-38.9)	2	3.7 (0.9-15.1)	25	75.5* (47.2-120.7)	0	-
VAL/HCTZ 配合薬	14	12.0* (7.0-20.6)	11	7.2* (3.9-13.1)	47	42.8* (31.0-59.0)	21	55.1* (34.9-87.0)
LOS/HCTZ 配合薬	48	20.7* (15.3-27.9)	15	4.6* (2.7-7.6)	89	38.5* (30.5-48.7)	11	12.5* (6.8-22.8)
CAN	10	1.8 (0.9-3.3)	74	11.0* (8.7-14.0)	28	4.5* (3.1-6.6)	1	0.5 (0.1-3.5)
TEL	1	0.2 (0.03-1.5)	58	10.6* (8.1-13.9)	11	2.2* (1.2-3.9)	0	-
VAL	13	1.1 (0.7-2.0)	193	15.9* (13.6-18.6)	25	2.0* (1.3-3.0)	11	2.8* (1.5-5.1)
LOS	4	1.4 (0.5-3.8)	35	10.4* (7.4-14.7)	7	2.2* (1.1-4.7)	1	1.0 (0.1-7.3)
HCTZ	0	-	0	-	2	2.8 (0.7-11.2)	0	-

全有害事象数 = 270491, *: signal detected

また低 Na 血症は、高齢者や女性に多く発現しており、過去の報告とも一致しています。高尿酸血症は、腎機能が低下していると考えられる高齢者に高いシグナルが検出されませんでした。一方で、男性は、高尿酸血症を起こしやすいと言われていたますが、本研究では、ほとんど性差はみられませんでした。(表 2, 表 3)。

表 2. ARB/HCTZ 配合薬使用の
60 歳以上の患者 vs. 60 歳未満の患者の有害事象別シグナル

	60 歳以上 全症例数 = 159880		60 歳未満 全症例数 = 110611	
	報告数	ROR (95%CI)	報告数	ROR (95%CI)
低 K 血症	66	16.0* (12.3-20.8)	9	18.9* (9.5-37.4)
高 K 血症	27	4.0* (2.7-5.9)	3	6.6* (2.1-20.9)
低 Na 血症	176	40.4* (33.9-48.3)	10	32.6* (17.0-62.9)
高尿酸血症	29	22.8* (15.4-33.6)	4	18.5* (6.8-50.5)

表 3. ARB/HCTZ 配合薬使用の
男性患者 vs. 女性患者の有害事象別シグナル

	男 性 全症例数 = 137635		女 性 全症例数 = 132856	
	報告数	ROR (95%CI)	報告数	ROR (95%CI)
低 K 血症	17	10.5* (6.4-17.2)	58	21.7* (16.4-28.8)
高 K 血症	10	3.2* (1.7-6.0)	20	7.2* (4.6-11.3)
低 Na 血症	53	29.1* (21.6-39.2)	133	65.6* (53.1-81.0)
高尿酸血症	19	21.7* (13.5-34.9)	14	22.9* (13.2-39.8)

今回の調査では、安全性シグナルの評価という手法上、投与期間および投与量が有害事象に与える影響については明らかにできませんでしたが、配合薬は用量の調節が困難であることから、一定期間、ARB と HCTZ の併用療法を行い、副作用などの問題が認められない場合に配合薬に移行し、電解質（血中の K 値や Na 値）や臨床検査値（血中尿酸値）などをモニターすることが定期的に必要であると考えます。

【発表論文】

野口義紘, 江崎宏樹, 浅野祥子, 横井貴文, 臼井一将, 加藤未紗, 齊藤康介, 舘知也, 寺町ひとみ, 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬/ヒドロクロロチアジド配合薬における有害事象の解析, 医療薬学, 41, 347-354, 2015.