

## ARB 配合薬の使用状況調査および臨床検査値に与える影響に関する研究

複数の降圧薬を併用することにより、患者の服薬アドヒアランスの低下および患者の経済的負担が問題となります。この問題を解決するために、降圧薬配合薬が多く製の製薬企業で開発され、実用化されました。配合薬を使用することで服薬剤数減少による患者の服薬アドヒアランスの向上および経済的負担の減少が期待できます。しかし、配合薬を使用することで病院や薬局では採用医薬品が増加し、また、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ことが指摘されています。特に、サイアザイド系利尿薬は低カリウム血症、高尿酸血症および耐糖能異常などの副作用を引き起こすことが知られており、このことが本邦におけるサイアザイド系利尿薬の使用が避けられていた主な要因でした。そこで、実際に ARB/利尿薬が患者にどのような影響を与えているかを把握するために、ARB 配合薬の使用状況調査を行うとともに、ARB/利尿薬の血清カリウム値などの臨床検査値に与える影響について調査しました。

### <ARB 配合薬の使用状況調査>

2006年6月から2011年12月の間に岐阜市民病院において ARB 配合薬（9品目）およびその他降圧薬が処方された外来患者を対象としました。岐阜市民病院における ARB 配合薬採用前の2006年6月から12月および ARB 配合薬採用後の2011年6月から12月までの降圧薬の使用状況の比較を表1に示します。使用人数の割合は、ARB 配合薬採用前では Ca 拮抗薬が全降圧薬のうち 60.1%、ARB が 30.9%を占めており、採用後では Ca 拮抗薬が 51.0%に減少し、逆に ARB が 41.0%に増加した。サイアザイド系利尿薬は ARB 配合薬採用前では 1.4%、採用後では 2.3%とわずかに増加しました。また、ARB 配合薬の使用状況は ARB/利尿薬が 3.5%、ARB/Ca 拮抗薬が 2.8%でした。

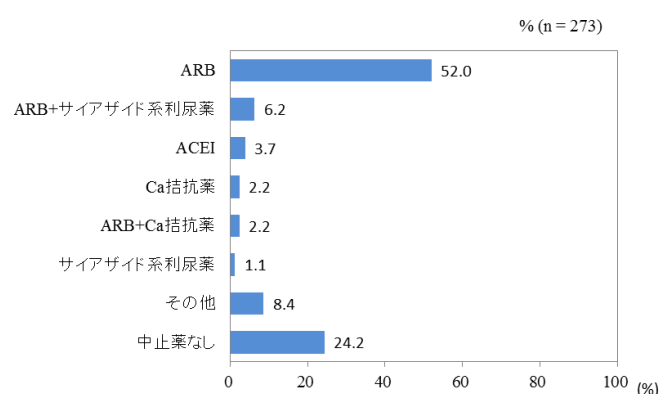
表1 ARB 配合薬の採用前後における降圧薬の使用状況

	2006年6月～12月 (ARB配合薬採用前)		2011年6月～12月 (ARB配合薬採用後)	
	(人)	(%)	(人)	(%)
全降圧薬	5694		4472	
Ca拮抗薬	3423 <sup>a)</sup>	(60.1)	2281	(51.0)
ARB	1757	(30.9)	1832	(41.0)
ACEI	571	(10.0)	280	(6.3)
$\alpha$ 遮断薬	250	(4.4)	217	(4.9)
$\beta$ 遮断薬	293	(5.1)	328	(7.3)
サイアザイド系利尿薬	79	(1.4)	104	(2.3)
その他利尿薬	908	(15.9)	691	(15.5)
ARB/ HCTZ	-	-	156	(3.5)
ARB/ CCB	-	-	123	(2.8)
その他降圧薬	84	(1.5)	109	(2.4)

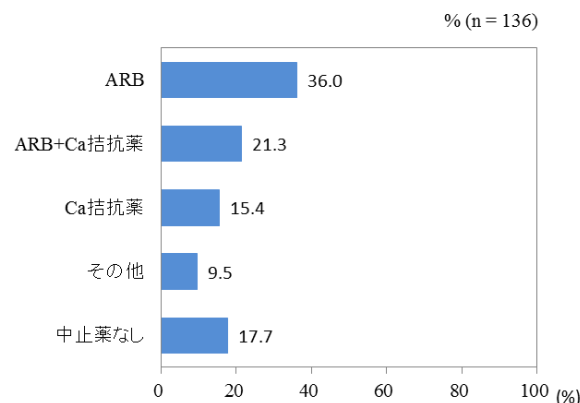
ARB 配合薬処方時に中止となった降圧薬とその患者割合を図 1 に示します。調査期間中に ARB/利尿薬が処方された患者は 273 人、ARB/Ca 拮抗薬が処方された患者は 136 人でした。ARB/利尿薬では、ARB のみを中止し、ARB/利尿薬が処方された患者は 52.0%と最も多く、ARB とサイアザイド系利尿薬の 2 剤を中止し、ARB/利尿薬が処方された患者は 6.2%と少なかった。一方、ARB/Ca 拮抗薬では、ARB のみを中止し、ARB/Ca 拮抗薬が処方された患者は 36.0%と最も多く、次いで ARB と Ca 拮抗薬の 2 剤を中止し、ARB/Ca 拮抗薬が処方された患者は 21.3%でした。

図 1 ARB 配合薬への処方変更前の薬剤とその患者割合

(1) ARB/利尿薬



(2) ARB/Ca 拮抗薬



ARB 配合薬が処方される前に降圧薬が処方されていない患者 (ARB/利尿薬 47 人、ARB/Ca 拮抗薬 19 人) を除く ARB 配合薬処方患者における ARB 配合薬処方前後の併用降圧薬剤数の変化を表 2 に示します。ARB 配合薬処方前後における平均降圧薬剤数の変化は、ARB/利尿薬では処方前が 2.52 剤、処方後が 2.50 剤であり、有意な差は認められませんでした。

表 2 ARB 配合薬への処方変更前後における併用降圧薬使用状況

(1) ARB 配合薬への処方変更前後における平均降圧薬剤数

	平均降圧薬剤数(剤数)		Paired t-test
	処方変更前	処方変更後	
ARB / 利尿薬 (n = 226)	2.52	2.50	NS
ARB/ Ca拮抗薬 (n = 117)	2.06	1.76	p < 0.0001

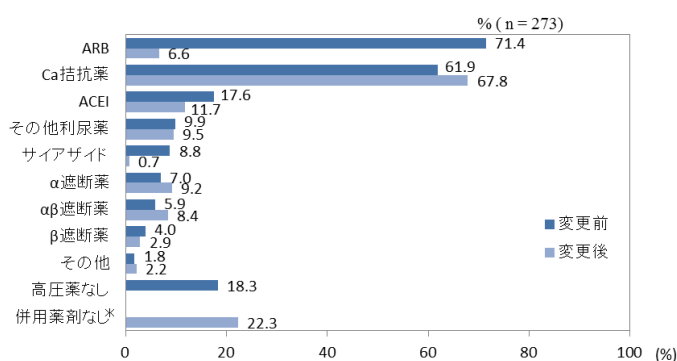
(2) ARB 配合薬への処方変更前後における併用降圧薬剤数の増減

	併用降圧薬剤数の増減					
	2剤増加	1剤増加	変化なし	1剤減少	2剤減少	3剤減少
ARB/ 利尿薬 (n = 226)	0.4% <sup>a)</sup>	13.7%	70.8%	13.7%	1.3%	-
ARB/ Ca拮抗薬 (n = 117)	0.9%	5.1%	60.7%	30.8%	1.7%	0.9%

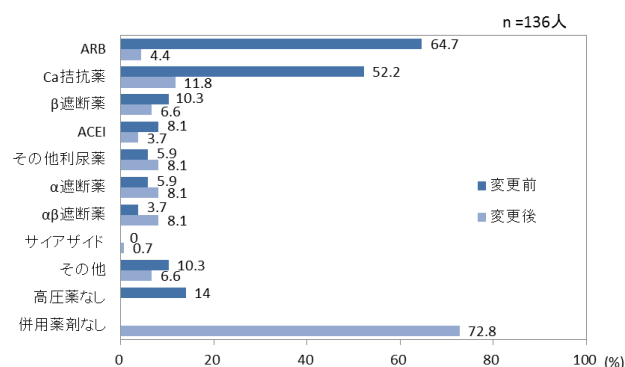
ARB 配合薬処方前後における併用薬剤とその患者割合の変化を図 2 に示します。ARB/利尿薬が処方された患者のうち、ARB/利尿薬処方前に ARB が処方されていた患者は 71.4%、サイアザイド系利尿薬が処方されていた患者は 8.8%であったが、処方後に ARB が処方されていた患者は 6.6%まで減少し、同様に、サイアザイド系利尿薬では 0.7%まで減少しました。ARB/Ca 拮抗薬では、ARB/Ca 拮抗薬処方前に ARB が処方されていた患者は 64.7%、Ca 拮抗薬が処方されていた患者は 52.2%であったのに対し、処方後に ARB が処方されていた患者は 4.4%、Ca 拮抗薬が処方されていた患者は 11.8%と大きく減少しました。拮抗薬では 72.8%、ARB/利尿薬では 22.3%と ARB/利尿薬の方が少なかった。

図 2 ARB 配合薬への処方変更前後における併用薬剤とその患者割合

(1) ARB/利尿薬



(2) ARB/Ca 拮抗薬



ARB 配合薬が処方されたことによる患者が負担する薬剤費への影響を表 3 に示します。ARB/利尿薬では、患者に処方されていた降圧薬の 1 日当たりの薬価は ARB/利尿薬への変更前で平均 146.1 円、変更後は平均 164.1 円と、変更前と比較し、変更後では平均 18.0 円増加しました。一方、ARB/Ca 拮抗薬では、患者に処方されていた降圧薬の 1 日当たりの薬価は ARB/Ca 拮抗薬への変更前で平均 150.6 円、変更後は平均 141.5 円と、配合薬変更前と比較し、変更後では平均 9.1 円減少しました。

表 3 配合薬への処方変更による 1 日当たりの薬剤費への影響

	薬価 (1日あたり、患者あたり)		
	変更前 平均 (範囲)	変更後 平均 (範囲)	差 平均 (範囲)
<b>ARB /利尿薬 (n=112) [円]</b>	<b>146.1 (4.9 - 541.8)</b>	<b>164.1 (130.6 - 557.2)</b>	<b>18.0 (-393.0 - +395.1)</b>
<i>変更前の薬剤</i>			
ARB (n = 49)	136.3 (71.2 - 225.5)	141.3 (130.0 - 170.1)	5.0 (-81.7 - +72.6)
Ca拮抗薬 (n = 19)	67.0 (14.8 - 133.2)	140.5 (130.1 - 150.3)	73.5 (-3.1 - +129.0)
ARB+Ca拮抗薬 (n = 28)	208.8 (137.6 - 348.8)	141.2 (130.1 - 170.1)	-67.6 (-205.0 - +32.5)
その他 (n = 16)	192.1 (57.3 - 384.1)	143.5 (130.1 - 170.1)	-48.5 (-240.3 - +72.8)
<b>ARB /Ca拮抗薬 (n = 207) [円]</b>	<b>150.6 (14.8 - 384.1)</b>	<b>141.5 (130.1 - 170.1)</b>	<b>-9.1 (-240.3 - +129.0)</b>
<i>変更前の薬剤</i>			
ARB (n = 144)	148.2 (75.8 - 243.2)	163.7 (130.6 - 557.2)	15.5 (-88.9 - +395.1)
利尿薬 (n = 3)	8.1 (4.9 - 9.7)	171.1 (171.1 - 171.1)	163.0 (161.4 - 161.4)
ARB+利尿薬 (n = 19)	162.0 (84.8 - 294.4)	157.8 (139.3 - 219.8)	-4.3 (-74.6 - +95.9)
その他 (n = 41)	141.4 (23.4 - 541.8)	133.5 (130.6 - 234.4)	-7.9 (-393.0 - +146.6)

<ARB/利尿薬の血清カリウム値などの臨床検査値に与える影響>

2010年2月から2012年9月の間に岐阜市民病院に通院中あるいは入院中でARB/利尿薬が初めて処方された患者194人を対象とし、電子カルテを用いてレトロスペクティブに調査しました。患者背景を表4に示します。

表4 患者背景

	平均値±標準偏差 (中央値)	患者数
性別(男/女)(人)	94/100	194
年齢(歳)	69.1±10.6(69.0)	194
体重(kg)	58.9±12.2(58.9)	176
Na (mEq/L)	140.4±3.0	92
K(mEq/L)	4.0±0.6	92
Cl(mEq/L)	104.4±3.4	92
UA(mg/dL)	5.6±1.5	52
Scr(mg/dL)	0.9±0.4	103
HbA1c (%)	6.4±1.5	67
T-cho (mg/dL)	192.4±41.5	40
HDL (mg/dL)	50.0±12.3	69
LDL(mg/dL)	103.5±28.0	46
収縮期血圧 (mmHg)	150.0±21.4	188
拡張期血圧 (mmHg)	79.6±14.5	188

ARB/利尿薬が初めて処方された患者194人のうち、ARB/利尿薬が投与中止となった患者は83人(42.8%)でした。表5(1)中止理由に示すように副作用により投与中止となった患者は34人(17.5%)と最も多く、表5(2)副作用の内訳に示すように副作用が原因で投与中止となった患者34人中、血圧低下が17人と最も多く、次いで低ナトリウム血症が3人でした。

表5 ARB/サイアザイド系利尿薬の投与中止に関する調査

(1)中止理由

中止理由	例数
副作用	34
不明	25
採用中止	13
血圧コントロール不良	4
死亡	4
その他	3

(2)副作用の内訳

副作用	人数
血圧低下	17
低ナトリウム血症	3
脱水	2
頭がぼーっとする	1
腎機能悪化	1
便軟化による下痢の恐れ	1
嘔吐	1
めまい	1
薬疹	1
頭痛	1
高尿酸血症	1
頻尿	1
日光過敏症	1
カリウム上昇	1
尿酸上昇、腎機能悪化	1
合計	34

ARB/利尿薬投与後に血清カリウム値が低下し、カリウム製剤が追加された7人の患者の背景を表6に示します。カリウム製剤が追加された7人のうち、ARB/利尿薬開始前に血清カリウム値が正常であった患者は4人でした。同様に、ARB/利尿薬投与後に血清ナトリウム値が低下した患者の背景を表7に示します。血清ナトリウム値の低下により、患者3人は、ARB/利尿薬が中止となりました。塩化ナトリウム製剤が追加された患者は1人でした。また、ARB/利尿薬投与後に尿酸値が上昇した患者の背景を表8に示します。尿酸値の上昇によりARB/利尿薬が中止された患者は2人、尿酸降下薬が追加された患者が5人でした。

表6 ARB/サイアザイド系利尿薬投与後にカリウム製剤が追加された患者

配合薬	性別	年齢 (歳)	カリウム製剤	K(mEq/L)			カリウム製剤 追加投与までの日数 (日)
				配合薬開始前	カリウム製剤		
					追加時	追加後	
ミコンビAP	女	63	スローケー錠	3.1	2.8	3.8	5
ミコンビAP	女	72	KCL注	4.1	3.1	3.4	180
コディオEX	女	74	アスパラギン酸K注	3.7	3.4	4.6	178
ミコンビAP	男	65	KCL注	4.1	2.7	4.2	166
ミコンビBP	女	79	アスパラカリウム注	2.7	2.2	3.5	5
コディオEX	男	70	アスパラカリウム錠	3.5	3.2	3.5	140
コディオEX	女	59	アスパラギン酸K注	3.1	1.8	4.2	14

表7 ARB/サイアザイド系利尿薬投与後に血清ナトリウム値が上昇した患者

(1) ARB/サイアザイド系利尿薬が中止された患者

配合薬	性別	年齢 (歳)	Na(mEq/L)		中止までの日数 (日)
			配合薬開始前	配合薬中止時	
ミコンビAP	女	83	139	127	83
ミコンビAP	男	75	134	133	217
コディオEX	男	65	128	114	13

(2) 塩化ナトリウム製剤が追加された患者

配合薬	性別	年齢 (歳)	塩化ナトリウム製剤	Na(mEq/L)			塩化ナトリウム製剤 追加投与までの日数 (日)
				配合薬開始前	塩化ナトリウム製剤		
					追加時	追加後	
ミコンビAP	M	85	塩化ナトリウム製剤	138	126	133	25

表8 ARB/サイアザイド系利尿薬投与後に血清尿酸値が上昇した患者

(1) ARB/サイアザイド系利尿薬が中止された患者

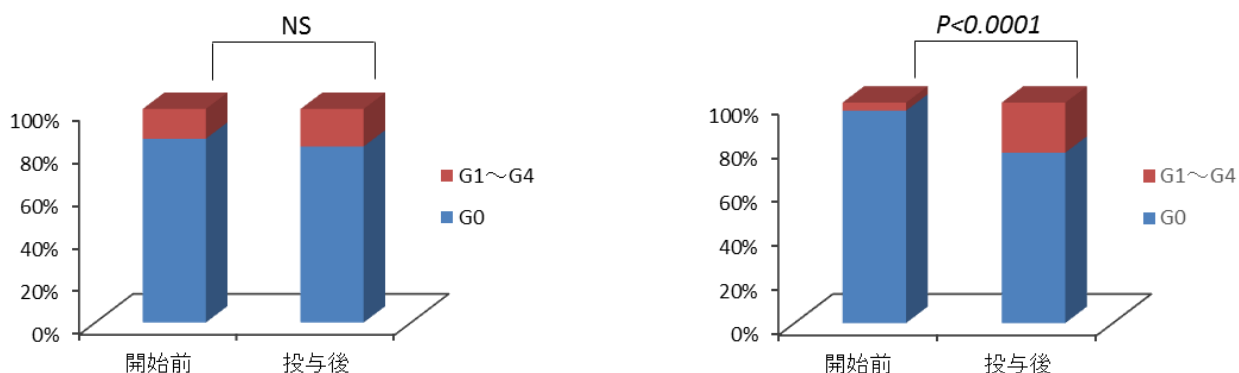
配合薬	性別	年齢 (歳)	Na(mEq/L)		中止までの日数 (日)
			配合薬開始前	配合薬中止時	
ミコンビAP	女	82	9.0*	7.6	334
ミコンビAP	男	60	7.4	8.1	271

(2) 尿酸降下薬が追加された患者

配合薬	性別	年齢 (歳)	尿酸降下薬	UA(mg/dL)			尿酸降下薬 追加投与までの日数 (日)
				配合薬開始前	尿酸降下薬		
					追加時	追加後	
コディオEX	男	60	ザイロリック	6.2	9.4	-	336
コディオEX	女	77	ザイロリック	6.1	9.3	9.2	297
ミコンビBP	女	69	ザイロリック	8.5**	9.5	4.9	266
ミコンビAP	男	60	ザイロリック	7.4	8.1	4.3	-
プレミネント	男	64	ザイロリック	7.0	9.4	6.7	301

ARB/利尿薬開始時および投与後における血清カリウム値減少および血清ナトリウム値減少の発現頻度を図3に示します。ARB/利尿薬開始時および投与後において血清カリウム値減少の発現頻度に差は見られなかったが、ARB/利尿薬投与後に血清ナトリウム値減少が有意に高く発現しました ( $P<0.0001$ )。

図3 ARB/サイアザイド系利尿薬開始前および投与後における副作用の発現頻度  
(1)血清カリウム値減少 (2)血清ナトリウム値減少



今回の調査では ARB 配合薬、特に ARB/利尿薬、に期待されるほどの患者の服薬剤数・経済的負担の軽減は見られませんでした。今回の調査結果だけでは配合薬の有用性を評価するには不十分であるため、今後は ARB 配合薬の降圧効果や安全性などについても調査を行う必要があります。また、ARB/利尿薬に含まれるサイアザイド系利尿薬は少量であり、ARB との相互作用により副作用の発現が少ないと考えられています。しかし、本調査の結果、少数ではあるが低カリウム血症などの副作用が発現した患者がいました。また、血清カリウム値減少は ARB/利尿薬投与後から約 1 カ月後、血清ナトリウム値減少は約 5 カ月後に発現した患者が多かった。そのため、薬剤師は配合薬の安全使用のためにも、ARB/利尿薬開始後半年間は特に注意して、電解質などの臨床検査値をモニターする必要があると考えます。配合薬は用量の調節が困難であることから、ARB とサイアザイド系利尿薬を一定期間服用し、副作用などの問題が認められない場合に使用することが望ましいと考えます。

#### 【発表論文】

Hitomi Teramachi, Tatsuya Takahashi, Tomoya Tachi, Yoshihiro Noguchi, Hiroyuki Nagasawa, Yoko Ino, Takashi Mizui, Chitoshi Goto, Teruo Tsuchiya, Influence of angiotensin II receptor blocker combination tablet prescription on drug number and cost, SAGE Open Med., 2, 2050312114563318, 2014.

高橋竜也, 寺町ひとみ, 舘知也, 野口義紘, 長澤宏之, 水井貴詞, 後藤千寿, 土屋照雄, アンジオテンシン受容体拮抗薬/サイアザイド系利尿薬配合薬の臨床検査値(血清カリウム値, 血清ナトリウム値, 尿酸値)に与える影響, YAKUGAKU ZASSHI, 134, 767-774, 2014.