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，サイアザイド系利尿薬併用療法において 利尿薬が血中カリウム値，血中ナトリウム値へ与える影響の解析

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，館 知也，寺町ひとみ*

岐阜薬科大学 病院薬学研究室

Analysis of Effects of the Diuretics on Levels of Blood Potassium and Blood Sodium with Angiotensin Receptor Blockers and Thiazide Diuretics Combination Therapy: Data Mining of the Japanese Adverse Drug Event Report Database, JADER

Yoshihiro Noguchi, Hiroki Esaki, Shoko Asano, Takafumi Yokoi, Kazumasa Usui,

Misa Kato, Kosuke Saito, Tomoya Tachi and Hitomi Teramachi*

Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University

〔 Received March 10, 2015 〕
〔 Accepted May 15, 2015 〕

It is difficult to lower blood pressure to target levels recommended in the guidelines using antihypertensive monotherapy. Therefore combination therapy of several antihypertensive drugs is used at present for increased efficacy. Combination therapy may offset the adverse effects of drugs in some instances. However, the exact outcome of combination therapy is not clear. In this study, using the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER), we calculated the proportional reporting ratio (PRR), one of the safety signals of hypokalemia, hyperkalemia, hyponatremia and hypernatremia, to determine the effects of thiazide diuretic (TD) on blood potassium and blood sodium levels when used in combination therapy with an angiotensin receptor blocker (ARB).

The results suggested that the onset of hypokalemia by TD was not often offset by an increase in blood potassium levels induced by ARB. Although combination therapy with TD and ARB may decrease the risk of hypokalemia compared to use of ARB alone, it results in hyperkalemia. In addition, an increased risk of hyponatremia was suggested. While using a fixed-dose combination therapy, it is necessary to note that both drugs could increase the risk of the adverse events mentioned in this study.

Key words —— Japanese Adverse Drug Event Report database, angiotensin receptor blocker, thiazide diuretic, combination therapy, level of blood potassium and sodium.

緒 言

我が国における高血圧有病者数は約 4,300 万人と言われ、超高齢化社会を迎えている状況からも、今後も増加することが懸念されている。また高血圧は、心血管疾患の危険因子の 1 つで、過去の疫学研究結果を基にした試算では、喫煙に次いで重要な死亡原因でもある。¹⁾ そのため日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014)

では、心血管疾患の発症、進展、再発を抑えるために、厳格な血圧管理が推奨されている。²⁾ 特に諸外国と比較して食塩摂取量が多い我が国では、食塩感受性高血圧が多いことが知られており、³⁾ 食塩感受性高血圧ではレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) を介し臓器傷害の危険性が高まることから、RAS の抑制、減塩および利尿薬の使用が大変有用であると言われている。⁴⁾ そのため臓器保護の観点とその安全性

* 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4

の高さからアンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker: ARB) が第一選択薬の1つとなる一方で、サイアザイド系利尿薬 (thiazide diuretic: TD) が併用されることが多い。

併用療法は、薬効を高めるだけではなく、それぞれの薬剤が引き起こす有害事象を相殺することも期待される。その一方で、有害事象が増幅されてしまう可能性もあるが、その実態はあまり明らかとなっていない。⁵⁻⁷⁾

近年、薬剤性有害事象の早期発見および発現傾向の把握を目的として、我が国の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) により公開されている有害事象自発報告データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) ⁸⁾ ほか、各国の規制当局により収集された有害事象の自発報告データベースを用いた各種薬剤のリスク評価が数多く報告されている。⁸⁻¹¹⁾

このリスクを評価する指標として安全性シグナルを算出・数値化することが知られており、代表的な手法として早期かつ多数のシグナルの検出に適している proportional reporting ratio (PRR)^{12, 13)} や reporting odds ratio (ROR)¹⁴⁾ がある。また被疑薬の特定の組み合わせによる潜在的リスクを検出する方法¹⁵⁾ も須々田らにより提案されている。

我々は、すでに ARB/TD 配合薬 (fixed-dose combination: FDC) における有害事象について、電子カルテを用いたレトロスペクティブな調査¹⁶⁾ や JADER を用いた安全性シグナル検出による報告¹¹⁾ をしているが、本研究では、さらに我が国における ARB-TD 併用療法のうち、TD が ARB によって引き起こされる血中カリウム値や血中ナトリウム値異常の発現にどのような影響を与えているかを把握するために JADER を使用して、低カリウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症に対する安全性シグナル指標の1つである PRR を算出し、ARB に TD を併用する際のそれら有害事象発現リスクの解析を行った。

方 法

1. 解析に使用したデータベース

本研究に使用した JADER は、PMDA の Web サイト (<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/consentDownload.html>, 2014 年 3 月 4 日) より入手した。JADER の 2004 年 4 月～2013 年 9 月に登録されたデータ (285,992 件) のうち、性別および年齢に欠損、また「青少年」や「高齢者」など、年齢の不明瞭な記述のあったものを除いて、安全性シグナルの算出および併用リスクの解析を行った。

2. 解析対象とした薬剤および併用療法

JADER は、症例一覧テーブル、医薬品情報テーブル、副作用テーブルおよび原疾患テーブルの4つのテーブルから構成されており、医薬品情報テーブルでは、各薬剤の有害事象などへの関与によりそれぞれ被疑薬、併用薬および相互作用に分類されている。本研究では、薬剤の有害事象への関与が低いと考えられる併用薬を除き、被疑薬、相互作用を対象の分類とし、配合薬を除く併用療法においては、ARB と TD の組み合わせを被疑薬、併用薬、相互作用に分類されているもので作成した。そのなかで関与が少ないと考えられる ARB (併用薬)-TD (併用薬)を除いた ARB (被疑薬)-TD (被疑薬)、ARB (被疑薬)-TD (併用薬)、ARB (被疑薬)-TD (相互作用)、ARB (相互作用)-TD (相互作用)、ARB (相互作用)-TD (被疑薬)、ARB (相互作用)-TD (併用薬)、ARB (併用薬)-TD (被疑薬)、ARB (併用薬)-TD (相互作用) の8通りの組み合わせを対象の分類とした。

解析対象とした薬剤は、アジルサルタン (azilsartan: AZL)、イルベサルタン (irbesartan: IRB)、オルメサルタンメドキシミル (olmesartan medoxomil: OLM)、カンデサルタンシレキセチル (candesartan cilexetil: CAN)、テルミサルタン (telmisartan: TEL)、バルサルタン (valsartan: VAL)、ロサルタンカリウム (losartan potassium: LOS) の7種類の ARB とトリクロルメチアジド (trichlormethiazide: TCMZ)、ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide: HCTZ)、ベンチルヒドロクロロチアジド (benzylhydrochlorothiazide: BHCT) の

3種類のTD, またイルベサルタン／トリクロルメチアジド配合薬 (IRB/TCMZ FDC), カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド配合薬 (CAN/HCTZ FDC), テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド配合薬 (TEL/HCTZ FDC), バルサルタン／ヒドロクロロチアジド配合薬 (VAL/HCTZ FDC), ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド配合薬 (LOS/HCTZ FDC) の5種類のARB/TD FDCとした。

さらに併用療法の解析においては, ARB/HCTZ FDC 以外にも, ARB と TD に被疑薬および相互作用の分類を加味した8通りの組み合わせ, それぞれの対象とする有害事象報告の症例数の合計をARB-TDの併用療法による対象とした。

3. 解析対象とした有害事象

解析対象とした有害事象は, 低カリウム血症, 高カリウム血症, 低ナトリウム血症, 高ナトリウム血症とし, 対象有害事象の抽出には, それぞれの有害事象に関する医薬品規制用語集 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 17.0Jの基本語 (preferred term: PT) を使用した。抽出対象とした有害事象とPTを表1に示した。

表1 対象有害事象とその基本語

対象有害事象	基本語
低カリウム血症	低カリウム血性アルカローシス
	血中カリウム減少
	低カリウム血症
	低カリウム血症候群
高カリウム血症	血中カリウム増加
	高カリウム血症
低ナトリウム血症	血中ナトリウム減少
	低ナトリウム血症
	低ナトリウム血症候群
	新生児低ナトリウム血症
	低ナトリウム血性脳症
高ナトリウム血症	低ナトリウム血症の急速補正
	血中ナトリウム増加
	高ナトリウム血症

4. 解析方法

対象薬剤による各有害事象について, 「データマイニング手法の導入に関する検討結果報告書 2007年3月」 (http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/dm-report18.pdf, 2014年3月4日) を参考に, 報告数を症例数ベースでカウントし, 図1に示す二重クロス表を作成した。薬剤性有害事象の安全性シグナル指標であるPRRは, 対象薬剤の対象有害事象および対象以外の有害事象, 対象

	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_{++}

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{+1}}{n_{12}/n_{+2}} \quad \chi^2 = \frac{n_{++}(|n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}| - n_{++}/2)^2}{n_{1+} \times n_{2+} \times n_{+1} \times n_{+2}}$$

シグナル検出条件 (1) $n_{11} \geq 3$ (2) $PRR \geq 2$ (3) $\chi^2 \geq 4$

$$\text{併用指標}(PRR) = \frac{PRR_{\text{DrugA-B}}}{PRR_{\text{DrugA}}}$$

DrugA: アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

DrugA-B: ARBとサイアザイド系利尿薬 (TD) の併用療法および配合薬 (FDC)

図1 シグナル検出のための二重クロス表およびPRR算出式, 併用リスク比算出式

以外の薬剤の対象有害事象および対象以外の有害事象のリスク比であり、作成した二重クロス表より算出した。ただし、二重クロス表のいずれかのセルが0であった場合は、PRR および χ^2 は算出せず、not available (N/A) とした。PRR のシグナル検出は、既報^{12,13)}にある一般的な検出基準である報告症例数 (n_{ii}) が3以上、PRR が2以上、 χ^2 が4以上のすべてを満たした場合とした。また、今回算出する併用リスクの指標は、評価するARB ごとの PRR に対する、TD 併用時の PRR の比であり、その比が2超の場合を TD の併用リスクありとした。この基準は、須々田らが提案した評価方法¹⁵⁾と同じである。ただし、TD 併用時に PRR のシグナルが検出されなかった場合は、併用リスク比は算出していない。データベースのクリーニングおよび抽出には、Visual Mining Studio Ver.8.0(NTT DATA Mathematical Systems Inc, 東京)を用いた。

結 果

1. 有害事象件数の概要

JADER に対象期間内に登録されたデータのうち性別および年齢に欠損、また「青少年」や「高齢者」など、年齢の不明瞭な記述のあったものを除いたデータは 270,491 件 (94.6%) であった。このうち対象とした有害事象件数は、低カリウム血症 1,354 件、高カリウム血症 1,742 件、低ナトリウム血症 1,509 件、高ナトリウム血症 186 件であった。

2. 各有害事象と安全性シグナル

血中カリウム値異常 (低カリウム血症および高カリウム血症)、血中ナトリウム値異常 (低ナトリウム血症および高ナトリウム血症) について、対象薬剤および併用療法の報告症例数 (n_{ii})、PRR、 χ^2 をそれぞれ表 2 に示した。併用療法 (FDC 使用を含む) には、併用リスク比も表 2 に示した。

(1) 血中カリウム値異常

①低カリウム血症

ARB 単剤では、シグナルが検出された薬剤は 1 剤もなかった。TD 単剤では、TCMZ ($n_{ii} = 7$,

PRR : 5.7, χ^2 : 22.5), のみシグナルが検出され、HCTZ と BHCT においては報告症例そのものがなかった。

一方で、ARB-TD 併用療法のうち、シグナル検出された薬剤の組み合わせは、OLM-TCMZ ($n_{ii} = 5$, PRR : 15.0, χ^2 : 52.0), VAL-TCMZ ($n_{ii} = 3$, PRR : 5.3, χ^2 : 6.7) であり、FDC では、報告症例がまったくなかった IRB/TCMZ FDC を除く CAN/HCTZ FDC ($n_{ii} = 6$, PRR : 11.1, χ^2 : 45.7), TEL/HCTZ FDC ($n_{ii} = 7$, PRR : 16.5, χ^2 : 87.2), VAL/HCTZ FDC ($n_{ii} = 14$, PRR : 11.3, χ^2 : 121.2), LOS/HCTZ FDC ($n_{ii} = 48$, PRR : 18.9, χ^2 : 769.9) の 4 剤すべてにおいてシグナルが検出された。

また ARB-TD 併用療法 (ARB/TD FDC の使用を含む) において、シグナルを検出した薬剤の組み合わせおよび FDC すべてにおいて、TD 併用による低カリウム血症のリスクも検出した。

②高カリウム血症

ARB 単剤では、AZL ($n_{ii} = 10$, PRR : 38.1, χ^2 : 325.2), IRB ($n_{ii} = 41$, PRR : 39.5, χ^2 : 1474.0), OLM ($n_{ii} = 90$, PRR : 18.9, χ^2 : 1436.0), CAN ($n_{ii} = 74$, PRR : 10.4, χ^2 : 596.8), TEL ($n_{ii} = 58$, PRR : 10.0, χ^2 : 450.4), VAL ($n_{ii} = 193$, PRR : 14.6, χ^2 : 2182.4), LOS ($n_{ii} = 35$, PRR : 9.8, χ^2 : 265.2) であり、すべての ARB においてシグナルが検出された。TD 単剤では、TCMZ ($n_{ii} = 7$, PRR : 4.4, χ^2 : 15.3) のみシグナルが検出され、HCTZ と BHCT においては報告症例そのものがなかった。

一方で ARB-TD 併用療法のうちシグナルの検出された薬剤の組み合わせは、IRB-TCMZ ($n_{ii} = 5$, PRR : 45.8, χ^2 : 177.2), OLM-TCMZ ($n_{ii} = 4$, PRR : 9.3, χ^2 : 22.0), CAN-TCMZ ($n_{ii} = 3$, PRR : 9.5, χ^2 : 15.2), TEL-TCMZ ($n_{ii} = 4$, PRR : 13.8, χ^2 : 35.8), VAL-TCMZ ($n_{ii} = 9$, PRR : 12.4, χ^2 : 83.6) であり、FDC では、VAL/HCTZ FDC ($n_{ii} = 11$, PRR : 6.9, χ^2 : 49.7), LOS/HCTZ FDC ($n_{ii} = 15$, PRR : 4.5, χ^2 : 36.8) の 2 剤でシグナルが検出された。

また ARB-TD 併用療法 (ARB/TD FDC の使用を含む) において、TD 併用により高カリウム血症のリスクを検出した薬剤の組み合わせおよび

表2 血中カリウム値異常（低カリウム血症と高カリウム血症）のシグナルと ARB に対する併用リスク比

	低カリウム血症				高カリウム血症			
	n ₁₁	PRR	χ^2	ARB に対する 併用リスク比	n ₁₁	PRR	χ^2	ARB に対する 併用リスク比
AZL	0	N/A	N/A	—	10*	38.1*	325.2*	—
IRB	0	N/A	N/A	—	41*	39.5*	1474.0*	—
OLM	4	1.0	0.0	—	90*	18.9*	1436.0*	—
CAN	10	1.7	2.5	—	74*	10.4*	596.8*	—
TEL	1	0.2	2.1	—	58*	10.0*	450.4*	—
VAL	13	1.1	0.1	—	193*	14.6*	2182.4*	—
LOS	4	1.4	0.2	—	35*	9.8*	265.2*	—
TCMZ	7*	5.7*	22.5*	—	7*	4.4*	15.3*	—
HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
AZL - TCMZ	0	N/A	N/A	—	1	77.7	18.5	—
AZL - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
AZL - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB - TCMZ	0	N/A	N/A	—	5*	45.8*	177.2*	1.2
IRB - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
OLM - TCMZ	5*	15.0*	52.0*	14.6	4*	9.3*	22.0*	0.49
OLM - HCTZ	0	N/A	N/A	—	2	51.8	55.6	—
OLM - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN - TCMZ	2	8.2	6.5	—	3*	9.5*	15.2*	0.92
CAN - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
TEL - TCMZ	0	N/A	N/A	—	4*	13.8*	35.8*	1.4
TEL - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
TEL - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
VAL - TCMZ	3*	5.3*	6.7*	4.7	9*	12.4*	83.6*	0.85
VAL - HCTZ	1	16.7	3.2	—	0	N/A	N/A	—
VAL - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS - TCMZ	0	N/A	N/A	—	1	8.2	1.2	—
LOS - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB/TCMZ FDC	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN/HCTZ FDC	6*	11.1*	45.7*	6.4	2	2.9	0.9	—
TEL/HCTZ FDC	7*	16.5*	87.2*	76.8	2	3.7	1.7	—
VAL/HCTZ FDC	14*	11.3*	121.2*	10.0	11*	6.9*	49.7*	0.47
LOS/HCTZ FDC	48*	18.9*	769.9*	13.3	15*	4.5*	36.8*	0.45

n₁₁: the number of co-occurrences, PRR: proportional reporting ratio, AZL: azilsartan, IRB: irbesartan, OLM: olmesartan medoxomil, CAN: candesartan cilexetil, TEL: telmisartan, VAL: valsartan, LOS: losartan potassium, TCMZ: trichlormethiazide, HCTZ: hydrochlorothiazide, BHCT: benzylhydrochlorothiazide, FDC: fixed-dose combination. *PRR signal detected. N/A: not available.

FDC はなかった。特に OLM-TCMZ（併用リスク比：0.49）、VAL/HCTZ FDC（併用リスク比：0.47）、LOS/HCTZ FDC（併用リスク比：0.45）は、TD を併用することにより高カリウム血症のリスクは半減した。

(2) 血中ナトリウム値異常

①低ナトリウム血症

ARB 単剤でシグナルが検出されたものは、OLM（n₁₁ = 13, PRR : 3.0, χ^2 : 15.3）、CAN（n₁₁ = 28, PRR : 4.4, χ^2 : 69.6）、TEL（n₁₁ = 11, PRR : 2.1, χ^2 : 5.5）、VAL（n₁₁ = 25, PRR : 2.0, χ^2 : 10.9）で

あった。TD 単剤では、TCMZ（n₁₁ = 27, PRR : 19.9, χ^2 : 459.0）のみシグナルが検出され、HCTZ と BHCT においてはシグナルが検出できなかった。

一方で ARB-TD 併用療法のうち、シグナル検出された薬剤の組み合わせは、OLM-TCMZ（n₁₁ = 4, PRR : 10.7, χ^2 : 26.2）、CAN-TCMZ（n₁₁ = 4, PRR : 14.6, χ^2 : 38.1）、TEL-TCMZ（n₁₁ = 5, PRR : 19.9, χ^2 : 72.0）、VAL-TCMZ（n₁₁ = 3, PRR : 4.7, χ^2 : 5.5）であり、FDC では、報告症例がまったくなかった IRB/TCMZ FDC を除く CAN/HCTZ FDC（n₁₁ = 27, PRR : 45.4, χ^2 :

表3 血中ナトリウム値異常（低ナトリウム血症と高ナトリウム血症）のシグナルと ARB に対する併用リスク比

	低ナトリウム血症				高ナトリウム血症			
	n ₁₁	PRR	χ^2	ARB に対する併用リスク比	n ₁₁	PRR	χ^2	ARB に対する併用リスク比
AZL	1	4.4	0.3	—	0	N/A	N/A	—
IRB	2	2.2	0.4	—	0	N/A	N/A	—
OLM	13*	3.0*	15.3*	—	1	1.9	0.0	—
CAN	28*	4.4*	69.6*	—	0	N/A	N/A	—
TEL	11*	2.1*	5.5*	—	0	N/A	N/A	—
VAL	25*	2.0*	10.9*	—	0	N/A	N/A	—
LOS	7	2.2	3.6	—	0	N/A	N/A	—
TCMZ	27*	19.9*	459.0*	—	1	5.9	0.6	—
HCTZ	2	2.7	0.8	—	0	N/A	N/A	—
BHCT	1	6.6	0.8	—	0	N/A	N/A	—
AZL - TCMZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
AZL - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
AZL - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB - TCMZ	1	10.5	1.7	—	0	N/A	N/A	—
IRB - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
OLM - TCMZ	4*	10.7*	26.2*	3.6	0	N/A	N/A	—
OLM - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
OLM - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN - TCMZ	4*	14.6*	38.1*	3.3	0	N/A	N/A	—
CAN - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
TEL - TCMZ	5*	19.9*	72.0*	9.3	0	N/A	N/A	—
TEL - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
TEL - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
VAL - TCMZ	3*	4.7*	5.5*	2.4	0	N/A	N/A	—
VAL - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
VAL - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS - TCMZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS - HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS - BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB/TCMZ FDC	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN/HCTZ FDC	27*	45.4*	1115.2*	10.3	0	N/A	N/A	—
TEL/HCTZ FDC	25*	53.4*	1219.5*	25.0	0	N/A	N/A	—
VAL/HCTZ FDC	47*	34.7*	1468.4*	17.6	0	N/A	N/A	—
LOS/HCTZ FDC	89*	32.0*	2503.3*	14.4	0	N/A	N/A	—

n₁₁: the number of co-occurrences, PRR: proportional reporting ratio, AZL: azilsartan, IRB: irbesartan, OLM: olmesartan medoxomil, CAN: candesartan cilexetil, TEL: telmisartan, VAL: valsartan, LOS: losartan potassium, TCMZ: trichlormethiazide, HCTZ: hydrochlorothiazide, BHCT: benzylhydrochlorothiazide, FDC: fixed-dose combination. *PRR signal detected. N/A: not available.

1115.2), TEL/HCTZ FDC (n₁₁ = 25, PRR : 53.4, χ^2 : 1219.5), VAL/HCTZ FDC (n₁₁ = 47, PRR : 34.7, χ^2 : 1468.4), LOS/HCTZ FDC (n₁₁ = 89, PRR : 32.0, χ^2 : 2503.3) の4剤すべてにおいてシグナルが検出された。

また ARB-TD 併用療法 (ARB/TD FDC の使用を含む) において、シグナルを検出した薬剤の組み合わせおよび FDC すべてにおいて、TD 併用による低ナトリウム血症のリスクも検出した。

②高ナトリウム血症

本研究の対象薬剤および併用療法で、高ナトリ

ウム血症について報告症例は、OLM, TCMZ でそれぞれ1件ずつあったが、シグナルが検出されたものはなかった。

本研究では、対象薬剤において、投与量の記載のないデータもあったこと、ARB-TD 併用療法 (ARB/HCTZ FDC の使用を含む) の対象有害事象の報告症例数が少なかったことから、各薬剤の投与量の影響について層別解析は行わなかった。

考 察

本研究では、使用実態を反映するために須々田らが提案した評価方法¹⁵⁾のうち、データベースから対象とする薬剤の組み合わせの抽出対象を「ARB (被疑薬) - TD (被疑薬)」だけでなく、「ARB (被疑薬) - TD (併用薬)」, 「ARB (被疑薬) - TD (相互作用)」, 「ARB (相互作用) - TD (相互作用)」, 「ARB (相互作用) - TD (被疑薬)」, 「ARB (相互作用) - TD (併用薬)」, 「ARB (併用薬) - TD (被疑薬)」, 「ARB (併用薬) - TD (相互作用)」にも拡張して実施した。例えば ARB は、アルドステロン減少により血中カリウム値を上昇させることが既知である。そのため低カリウム血症の「被疑薬」として ARB が PMDA に報告される可能性は少なくなると考えられ、ARB - TD 併用療法において「ARB (被疑薬) - TD (被疑薬)」のみを対象とした場合、低カリウム血症の報告症例は、ほとんど抽出されないことが予測される。しかし実際には、TD に ARB を併用していても低カリウム血症が引き起こされる可能性は否定できない。そのため「ARB (併用薬) - TD (被疑薬)」を含めたほかの組み合わせについても ARB - TD 併用療法の薬剤組み合わせとして抽出対象とする必要があると考えられ、また同様に TD は血中カリウム濃度を低下させることが既知であるため、高カリウム血症では、「ARB (被疑薬) - TD (併用薬)」を含めたほかの組み合わせについても ARB - TD 併用療法の薬剤組み合わせとして抽出対象とする必要があると考えられる。一方で、「ARB (併用薬) - TD (併用薬)」の組み合わせは、ARB, TD のほかに「被疑薬」とされる薬剤が別にあるので抽出対象とする必要はないと考えられた。

TD 単剤のうち、低カリウム血症に対してシグナルを検出した薬剤は、TCMZ のみであった。併用療法のうち、ARB - TD の組み合わせでは、OLM - TCMZ (併用リスク比 : 14.6), VAL - TCMZ (併用リスク比 : 4.7) の 2 剤でシグナルが検出され、またそれぞれの ARB 単剤の使用と比較して TCMZ の併用により低カリウム血症の発現リスクは上昇した。また FDC では、CAN/HCTZ FDC (併用リスク比 : 6.4), TEL/HCTZ FDC (併用リスク

比 : 76.8), VAL/HCTZ FDC (併用リスク比 : 10.0), LOS/HCTZ FDC (併用リスク比 : 13.3) の IRB/TCMZ FDC を除くすべての薬剤でシグナルが検出されて、それぞれ ARB 単剤の使用と比較して TD のうち HCTZ の配合 (併用) により低カリウム血症の発現リスクは上昇した。

また TD 単剤のうち HCTZ と BHCT では高カリウム血症のシグナル検出はされず、ARB 単剤では対象薬剤がすべてシグナル検出されたものの、併用療法の ARB - HCTZ または ARB - BHCT の組み合わせではシグナルは検出されず、また FDC でシグナル検出した薬剤は、対象薬剤 5 剤のうち VAL/HCTZ FDC (併用リスク比 : 0.47), LOS/HCTZ FDC (併用リスク比 : 0.45) の 2 剤のみであり、それぞれ併用リスクは半減していた。一方で TCMZ は、作用機序からは考えにくい高カリウム血症のシグナルが検出された。安全性シグナルの検出は、あくまで統計学的な指標であり、作用機序の確定にまでは至らない。そのため TCMZ が高カリウム血症を引き起こすメカニズムの探索は、今後の検討課題と言える。しかし TCMZ 併用によるリスクは検出されなかったものの併用療法の ARB - TCMZ の組み合わせでも IRB - TCMZ, OLM - TCMZ, CAN - TCMZ, TEL - TCMZ で高カリウム血症のシグナルは検出されており、ARB による血中カリウム増加作用だけでは、併用した TD による低カリウム血症の発現を相殺できないケースもあることが示唆された。

低ナトリウム血症においても、TD 単剤の場合でシグナルが検出された薬剤は TCMZ だけであった。また ARB 単剤では、発売開始から歴史の浅い AZL, IRB を除く、すべての薬剤でシグナルが検出され、併用療法においても、OLM - TCMZ, CAN - TCMZ, TEL - TCMZ, VAL - TCMZ の 4 種類の組み合わせでシグナルが検出され、併用リスク比も 2.4~9.3 となった。さらに FDC においても IRB/TCMZ FDC を除くすべての対象薬剤でシグナルが検出され、併用リスクは 10.3~25.0 となった。

高ナトリウム血症は、対象薬剤および併用療法においてシグナルが検出されず、ARB, TD 各薬剤の既知の有害事象から予測される事象と同様の

結果が得られた。

これらの結果から ARB により引き起こされる低ナトリウム血症リスクは、TD の併用（配合）によりさらに増加する可能性が示唆された。

また対象とした有害事象のうち、低カリウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症においては、同じ ARB、TD の組み合わせならば、報告症例がまったくなかった IRB/TCMZ FDC を除く、ARB/HCTZ FDC、4 剤すべてにおいて、いずれも高いシグナルが検出されている。しかし ARB-TCMZ 併用療法の多くは、低カリウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症においてシグナルが検出されている。これは本研究の調査期間が、IRB/TCMZ FDC の国内販売開始から 3 カ月しか重なっておらず、有害外事象のデータ蓄積期間が不足したためと考えられる。

使用剤数の増加は、飲み忘れや服薬の自己調節を引き起こし、アドヒアランスの低下につながる事が知られており、¹⁷⁾ 服薬コンプライアンスの改善や経済的負担の軽減¹⁸⁻²⁰⁾ のために FDC 化された製品の販売が増加しており、今後も多くの組み合わせの ARB/TD FDC 販売が見込まれる。そして本研究の結果である FDC のほうが、リスクが高くなるという傾向が同様に当てはまる可能性がある。そのため JADER に ARB/TCMZ FDC のデータが蓄積された際には、解析が必要であるものの、現時点では IRB/TCMZ FDC の使用は、より注意が必要であるかもしれない。

JADER をはじめ、有害事象自発報告データベースには、過少報告や安全性情報、市場動向の影響を受けやすいといった報告バイアスがあること、²¹⁾ 登録されている有害事象の重症度が不明なことなど、幾つか問題点もあり、結果の解釈には十分な注意が必要であるものの、本研究の結果から、ARB に TD を併用することにより、期待された各薬剤の相反する有害事象である高カリウム血症と低カリウム血症発現の相殺は難しく、また ARB、TD 各薬剤の類似の有害事象である低ナトリウム血症は、発現リスクが上昇することが示唆された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Ikeda N, Saito E, Kondo N, Inoue M, Ikeda S, Satoh T, Wada K, Stickley A, Katanoda K, Mizoue T, Noda M, Iso H, Fujino Y, Sobue T, Tsugane S, Naghavi M, Ezzati M, Shibuya K, What has made the population of Japan healthy? *Lancet*, 2011, **378**, 1094-1105.
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, 高血圧治療ガイドライン2014, ライフサイエンス出版, 東京, 2014, pp31-38.
- 3) 安東克之, 日本臨床増刊号, 2004, **62** (3), 60-64.
- 4) 安東克之, 日本臨床増刊号, 2005, **63** (3), 125-131.
- 5) 竹下雅子, 宮尾益理子, 水野有三, サイアザイドによる降圧加療により意識障害を伴う低ナトリウム血症で緊急入院した 2 症例, 日本老年医学会雑誌, 2010, **47**, 257-261.
- 6) 廣井直樹, 須江麻里子, 吉原 彩, 岡 玲子, 重光理華, 比嘉眞理子, 芳野 原, 2 型糖尿病合併本態性高血圧患者に対するバルサルタン 80 mg + ハイドロクロロチアジド 12.5 mg 投与の有効性についての検討, *Therapeutic Research*, 2011, **32**, 107-113.
- 7) Kinoshita H, Kobayashi K, Yaguramaki T, Yasuda M, Fujiki K, Tomiyama J, Koga N, Yakushiji F, Losartan potassium/hydrochlorothiazide (Preminent®) and hyponatremia: case series of 40 patients, *Hum Exp Toxicol*, 2011, **30**, 1409-1414.
- 8) Derijks HJ, Meyboom RH, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Lindquist M, Egberts AC, The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports, *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, **64**, 531-538.
- 9) Kadoyama K, Kuwahara A, Yamamori M, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y, Hypersensitivity reactions to anticancer agents: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, *AERS, J Exp Clin Cancer Res*, 2011, **5**, 30-93.
- 10) Fujimoto M, Hosomi K, Takada M, Statin-associated lower urinary tract symptoms: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, *FAERS, Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014,

- 52, 259-266.
- 11) 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／ヒドロクロチアジド配合薬における有害事象の解析, 医療薬学, 2015, **41**, 347-354.
 - 12) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC, A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, **11**, 3-10.
 - 13) 藤田利治, 副作用評価におけるシグナル検出, 薬剤疫学, 2009, **14**, 27-36.
 - 14) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST, The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, **13**, 519-523.
 - 15) 須々田寛, 高橋行雄, 重篤な薬疹を引き起こす薬剤相互作用の探索, 薬剤疫学, 2014, **19**, 39-49.
 - 16) 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*, 2014, **134**, 767-774.
 - 17) Gupta AK, Arshad S, Poulter NR, Compliance, Safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis, *Hypertension*, 2010, **55**, 399-407.
 - 18) Akazawa M, Fukuoka K, Economic impact of switching to fixed-dose combination therapy for Japanese hypertensive patients: a retrospective cost analysis, *BMC Health Serv Res*, 2013, **13**, 124-132. doi :10.1186/1472-6963-13-124.
 - 19) Hilleman DE, Adherence and health care costs with single-pill fixed-dose combinations in hypertension management, *J Manag Care Pharm*, 2014, **20**, 93-100.
 - 20) Teramachi H, Takahashi T, Tachi T, Noguchi Y, Nagasawa H, Ino Y, Mizui T, Goto C, Tsuchiya T, Influence of angiotensin II receptor blocker combination tablet prescription on drug number and cost, *SAGE Open Med*, **2**, 2050312114563318, 2014.
 - 21) Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F, Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, **18**, 512-518.