

## 資料 6

※ 今回は、今後の進め方を議論するための材料としてイメージを示すものである。  
なお、本報告書は作成途中であり、今後のワーキンググループ等の議論によって記載内容は変更される。

### 降圧利尿薬に関する検討会報告書（案） 「ヒドロクロロチアジド」

#### 1. 我が国で必要と考えられる具体的用法・用量等に関する概要

対象医薬品	ヒドロクロロチアジド
関係する効能・効果	高血圧症（本態性、腎性等）
現行の用法・用量	通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回 25～100mg を1日 1～2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜、増減する。 ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。
予定用法・用量 （下線部は現在の承認内容と異なる点）	高血圧症に用いる場合には、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回 <u>12.5</u> （検討中）～100mgを1回 1～2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
予定用法・用量に関する参考情報	（米、英、独、仏の承認用法・用量を記載する予定。）

#### 2. 医療上の必要性について

（調査中。）

#### 3. エビデンス等について

##### ①無作為化比較試験等の公表論文

1. Lorimer AR, Barbour MB, Lawrie TDV. An evaluation of the effect on resting and exercise blood pressure of some first line treatments in hypertension. Ann Clin Res. 1983; 15: 30-34.

（調査中）

2. Stein CM, Neill P, Kusemamuriwo T. Antihypertensive effects of low-doses of hydrochlorothiazide in hypertensive black Zimbabweans. *Int J Cardiol* 1992; 37: 231-235.  
19名の黒人高血圧患者19名にhydrochlorothiazideの1日投与量6.25mg、12.5mg、25mg、50mgを二重盲検下で順番を無作為化したクロスオーバー法で割り付けたプラセボ対照比較試験。25mg以上では収縮期血圧と拡張期血圧のどちらも、12.5mgでは収縮期血圧のみが、プラセボ投与に比べて、有意に低下したが、6.25mgでは有意差はみられなかった。

3. Scholze J, Breistadt A, Cairns V, et al. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. The east Germany Collaborative Trial Group. *J Hypertens* 1993; 11: 217-221.

534名の軽症から中等症の高血圧患者に、ramiprilの2.5mg、5mg、10mg、hydrochlorothiazideの12.5mg、25mgとプラセボの4×3 factorial designで二重盲検比較対照試験を実施。各薬剤の単剤投与では、線形の用量反応性が認められた。Ramipril/hydrochlorothiazideが5mg/12.5mg、5mg/25mg、10mg/12.5mgの組み合わせで、それぞれの単剤投与に比べて有意な降圧効果がみられた。その中でも5mg/25mgの組み合わせが最も降圧効果が有効で、hydrochlorothiazideの25mg単剤投与でみられた低カリウム血症も出現せず、安全性でも優れているとされた。

4. Canter D, Frank GJ, Knapp LE, Phelps M, Quade M, Texter M. Quinapril and hydrochlorothiazide combination for control of hypertension; assessment by factorial design. *J Hum Hypertens*. 1994; 8: 155-162.

460名の高血圧患者に、quinaprilの2.5mg、10mg、40mg、hydrochlorothiazideの6.25mg、12.5mg、25mgとプラセボの4×4 factorial designで二重盲検比較対照試験を実施。各薬剤の単剤投与による降圧効果についての統計学的解析結果は示されていない。降圧の程度及び拡張期血圧が10mmHg以上降圧がみられた患者の割合を示したグラフからは、hydrochlorothiazideの単剤投与において用量反応性がみられる。

5. Fernandez M, Madero R, Gonzalez D, Camacho P, Villalpando J, Arriaga J. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23(suppl 1): 1207-1210.

67名の高血圧患者に、fosinoprilの20mg、hydrochlorothiazideの12.5mgとプラセボの2×2 factorial designで二重盲検比較対照試験を実施。いずれの群も投与開始後8週間では投与前に比べて収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に低下。プラセボ群のみ、拡張期血圧は有意に低下したが収縮期血圧は低下しなかった。2剤組み合わせ群で血圧の正常化率が最も高かった。

6. Chrysant SG. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. *Arch Intern Med* 1994; 154: 737-743.

505名の軽症から中等症の高血圧患者に、ramiprilの2.5mg、5mg、10mg、hydrochlorothiazideの12.5mg、25mgとプラセボの4×3 factorial designで二重盲検比較対照試験を実施。単剤投与でも2剤組み合わせ投与でも、プラセボに比べて有意な降圧効果が得られた。

7. MacKay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, Snapinn SM, Sweet CS. Losartan and low dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. Arch Intern Med 1996; 156: 278-285.

703名の高血圧患者を、プラセボ、losartan50mg、hydrochlorothiazide12.5mg、losartan50mg/hydrochlorothiazide6.25mg、losartan50mg/hydrochlorothiazide12.5mgの5群に割り付け、二重盲検比較対照試験を実施。すべての実薬群でプラセボに比べて有意な降圧効果が認められた。

#### ②教科書

Cecil Medicine 23<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier. Philadelphia, USA, 2008.

#### ③peer-review journalに掲載された総説、メタ・アナリシス

1. Black HR. The evolution of low-dose diuretic therapy: the lessons from clinical trials. Am J Med 1996; 101(suppl 3A): 47S-52S.

2. Flack JM. Evidence for efficacy of low-dose diuretic monotherapy. Am J Med 1996; 101(suppl 3A): 53S-60S.

3. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 2003; 289: 2534-2544.

4. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone. Evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4-9.

#### ④学会又は組織・機構の診療ガイドライン

1. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.

2. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1983-1992.

3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-1187.

4. 高血圧治療ガイドライン2004 (JSH 2004). 日本高血圧学会.

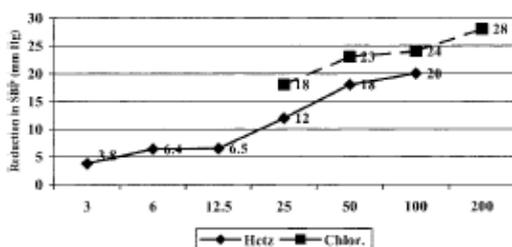
#### 4. エビデンス等の評価について

①の論文は、いずれも低用量（1日量 6.25 - 50mg）の hydrochlorothiazide とプラセボとの二重盲検法による比較を含む論文である。1及び2は少数例(1は18名、2は19名)に対する cross-over 法による比較である。3 - 7 はいずれも hydrochlorothiazide と他剤の合剤の降圧効果を検討する目的で実施されているが、factorial design であり、hydrochlorothiazide 単剤の複数用量の服用群を含んでいる。配合されている他剤は、3が ramipril、4が quinapril、5が fosinopril、6が lisinopril、7が losartan である。いずれの論文でも、低用量の hydrochlorothiazide がプラセボ群に比して有意に降圧効果が認められたことを示している。なお、いずれの論文でも用量群として 12.5mg/日を含んでいる。文献2では 6.25mg/日の用量群が含まれているが、12.5mg/日ではプラセボに対して有意な降圧効果がみられたが、6.25mg/日では降圧効果は有意ではなかったとされている。

②の教科書では、hydrochlorothiazide の用量範囲として、6.25-50mg と記載している。

③の総説のうち、1は米国合同委員会（JNC）のガイドライン第1版から第5版における降圧利尿薬に関する記載の変遷を記載しており、特にサイアザイド系利尿薬について、低用量投与が降圧治療の first-line であることを示している。Hydrochlorothiazide の投与量については、JNC ガイドライン第1版(1977)では 50~100mg/日であったが、第3版(1984)では 25~50mg/日、第4版(1988)以降は 12.5~50mg/日と、版を重ねるにつれて低用量が推奨されるようになっている。

2は、サイアザイド系利尿薬のうち、hydrochlorothiazide および chlorthalidone の単剤投与における有用性について、これまで行われた臨床試験の結果をまとめたものである（そのうち主要な試験結果については、①で紹介している）。3は、42の臨床試験のメタアナリシスであり、冠動脈疾患、心不全、脳卒中、心血管イベント、心血管死のいずれの指標においても、低用量の降圧利尿薬がプラセボと比較して有意に優れており、かつ、他の first-line 薬剤（ $\beta$ 遮断薬、ACE 阻害薬、カルシウムチャンネル遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬、ARB）も低用量降圧利尿薬よりも優れているとはいえないことが示されている（薬剤のクラス毎の比較であり、個々の薬剤についての比較は含まれていない）。4は降圧利尿薬の hydrochlorothiazide 及び chlorthalidone のそれぞれについて、過去の臨床試験結果を俯瞰したものである。これら2剤を直接比較した試験はなく、一方がもう一方よりも優れているかどうかは示されていないとしている。また、hydrochlorothiazide の用量反応性について、50mg/日を越えた用量では降圧効果の用量反応性が鈍ることを指摘している（図）。



④のガイドラインのうち、JNC ガイドライン第 7 版は、前述のごとく、hydrochlorothiazide の投与量を 12.5～50mg/日を推奨している。WHO/ISH ガイドラインでは、個々の降圧薬の投与量に関する記載はないが、大多数の高血圧患者に対する第 1 選択薬として、低用量利尿薬を推奨している。ESH/ESC ガイドラインでは、降圧薬の第 1 選択薬として、サイアザイド系利尿薬、カルシウムチャンネル阻害薬、ACE 阻害薬、ARB、 $\beta$  阻害薬の 5 種類のクラスの薬剤を挙げ、これら 5 種類のクラスから単剤で低用量投与を開始すべきとしているが、個々の降圧薬の投与量については記載していない。日本高血圧学会（JSH）の JSH2004 では、サイアザイド系利尿薬の使用について「いずれも Na 排泄とともに K 排泄を促進させ、低 K 血症をきたしやすい。その程度が強いと不整脈及び突然死をきたしやすくなり、心血管系臓器保護効果が消失する可能性があることが報告されている。これらの副作用は常用量の 1/4～1/2 の少量投与や、ARB、ACE 阻害薬との併用でかなり予防できる（後略）」と記載している。

#### 総評

Hydrochlorothiazide は、我が国における発売は 1959 年と、国内でも世界的にも最も古い降圧剤の一つである。当初は 1 日量 100mg 以上という高用量が用いられていたものの、降圧効果が比較的低用量で頭打ちとなるのに比し、副作用は用量依存性に増加することから、経験を重ねるに従い、より低用量での使用が推奨されるようになった。また、他のクラスの降圧剤の開発が進み、高血圧治療の first-line drug として広い選択肢が得られるようになったことから、他剤との併用療法も積極的に勧められるようになった。この世界的傾向は JNC ガイドラインの第 1 版から第 7 版までにおける降圧利尿薬に関する記載からも明かである。また、JNC ガイドラインの第 7 版において、hydrochlorothiazide の使用量は 12.5～50mg/日と明記されている。他のガイドラインには用量記載はないが、降圧利尿薬を低用量で使用し、単剤または他のクラスの降圧薬と併用して用いるという方針は、世界保健機関（WHO）/国際高血圧学会（ISH）、欧州高血圧学会（ESH）/欧州心臓病学会（ESC）のいずれのガイドラインでも共通である。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにおいても、これら欧米のガイドラインと同様に、降圧利尿薬は低用量での投与を推奨している。

#### 5. 我が国の使用実態について

（主に国内論文を記載する予定。調査中。）

#### 6. 用法・用量に関する総合評価について

##### ①有効性について

日本高血圧学会の要望書では hydrochlorothiazide の適正用量を 6.25～25mg/日（最大 50mg/日）

としているが、最小用量である 6.25mg/日単剤投与の有効性が文献上明確ではない。しかし、12.5mg については、・・・

②安全性について

投与上限が現行の添付文書（25mg～100mg/日）の範囲内であり、特に安全性について問題はないと考えられる。

③総合評価について

（今後、ワーキンググループ等の議論を踏まえ記載。）

7. 新剤型の開発の必要性について

（今後、検討会、ワーキンググループの議論を踏まえ記載。）

8. 備考