

# ミカトリオ配合錠の保険適応に関する 留意事項の再考について

1

日本高血圧学会 元理事、元理事長  
日本高血圧学会ガイドライン2014 作成委員長  
特定非営利活動法人 日本高血圧協会 理事長

札幌医科大学元学長、理事長  
日本医療大学 総長

島本 和明

# ミカトリオ配合錠を ご処方いただくにあたってのお願い

2

以下の点について、ご注意ください

◆ 原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを8週間以上、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本製剤への切り替えを検討してください。

◆ 本製剤への切り替えに当たっては、次の事項を切り替えた月の診療報酬明細書の摘要欄に記載してください。

(1) テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgの併用療法として使用していた 品名 及び 使用期間

(2) テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgの併用療法における 血圧コントロールの状況 及び安定した血圧コントロールが得られていると判断した際に参照した 血圧測定値 及び 当該血圧測定の実施年月日

◆ 本製剤の継続使用に当たっては、本製剤へ切り替えた月の翌月以降の診療報酬明細書の摘要欄に、本製剤へ切り替えた診療年月を記載してください。

「ミカトリオ配合錠の保険適用に係る留意事項について」

2016年12月26日 厚生労働省保険局医療課長通知（保医発1226第8号）



赤枠の箇所は2018年3月26日 厚生労働省保険局医療課長通知にて削除

# 配合剤の第一の意義：服薬率の向上

## 高血圧の健康障害と血圧管理の現状



世界の早期死亡の主な要因は  
**収縮期血圧の上昇**  
であり、これは予防可能

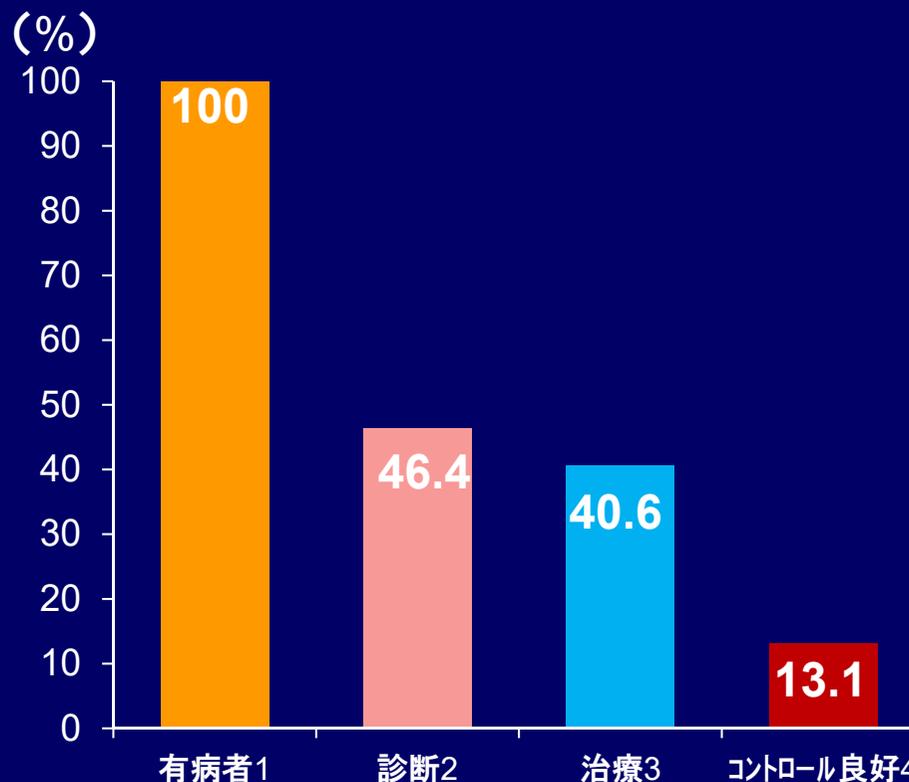


**1,000万人の死亡**  
**2億人以上の身体障害**  
(寿命で調整)



虚血性心疾患：490万人  
出血性脳卒中：200万人  
虚血性脳卒中：150万人

Forouzanfar MH, et al JAMA 2017



- 1 高血圧者の総数 (n=57840)
- 2 高血圧と診断された患者 (n=26877)
- 3 診断された患者のうち、薬物治療を受けている患者 (n=23510)
- 4 薬物治療されているうち、コントロール良好な患者 (n=7634)

Chow C, et al JAMA 2013

Williams B, et al.: Eur Heart J 2018; 39(33): 3021-3104

## 本邦の高血圧管理状況(30歳以上)

第3次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA80)

第4次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA90)、

第5次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA2010)

頻度 男性の 60% 女性の 45%

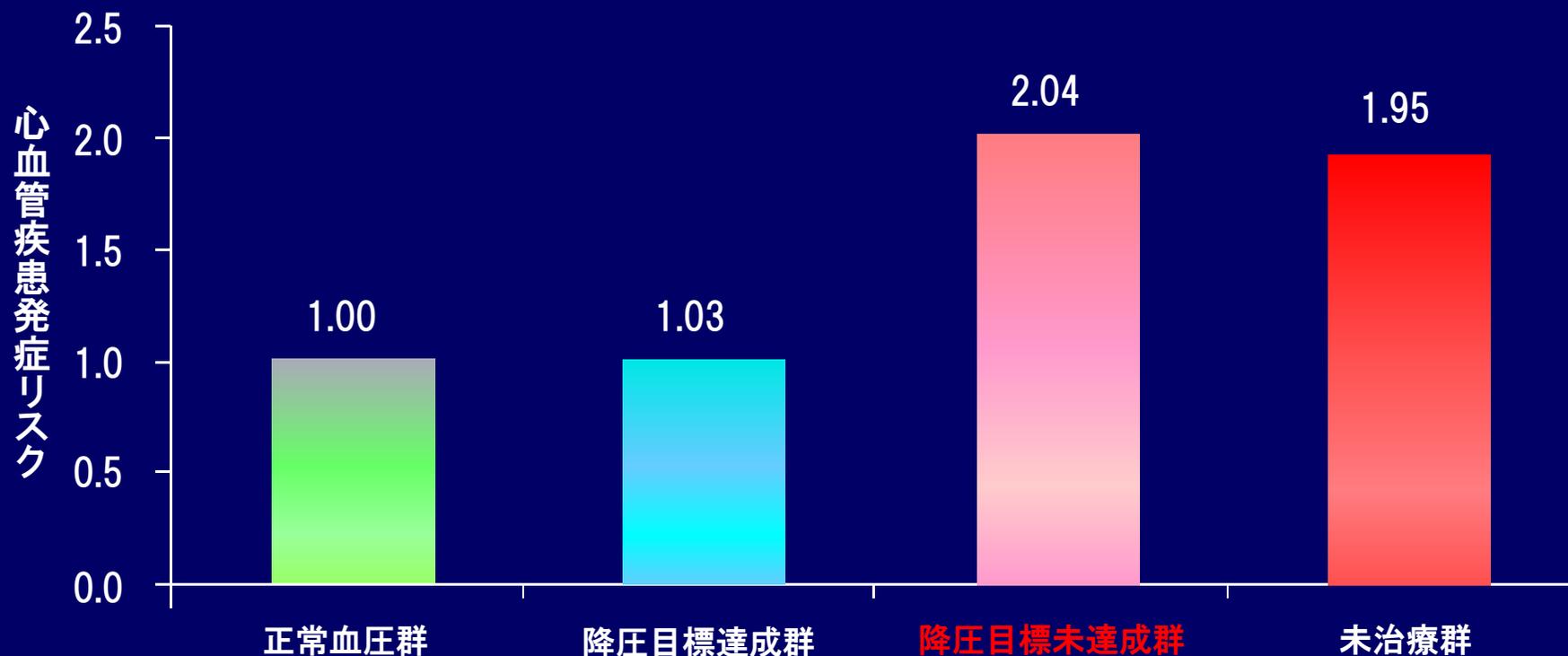
治療率 50% 50%

管理率 30% 40%

全体の管理率 15% 20%

まだまだ管理が必要

## 降圧目標未達成の心血管疾患発症リスクは 未治療群と同様に高い



対 象:イタリアでのcohort studyに参加した心血管疾患の既往のない35-74歳の被験者2,248例  
方 法:対象を正常高血圧群、降圧目標(<140/90mmHg)達成群、降圧目標未達成群、未治療群の4群に分け、初回の心血管イベント  
(冠動脈疾患、脳卒中、末梢動脈疾患)発症を15年間追跡調査した。

# 日本高血圧学会 JSH2014でも、アドヒアランス向上に 配合錠の有用性を推奨(服薬率、効果、医療経済:薬価)

6

## 第5章 p49 降圧薬治療 3. 配合剤

- \* 配合剤の使用により服薬錠数を少なくし、処方単純化することは、アドヒアランス改善に有用である。
- \* 配合剤は、アドヒアランスを高めることによって、それぞれの単剤の併用よりも降圧効果に優れ、降圧目標値の達成度を改善させることがメタアナリシスで示されている。
- \* 一方、配合剤は用量が固定されており**初期投与**すると過度な血圧低下のおそれがあるため、まずは単剤ないしは2剤の併用から開始し用量を固定したうえで、配合剤へと切り替えることが推奨される。
- \* 本邦では現在、ARBと利尿薬の配合剤、およびARBとCa拮抗薬の配合剤が使用可能である。
- \* 配合剤の薬価はそれぞれの単剤の合計よりも安価に設定されて、医療経済的にもメリットがある。配合剤の有効性と安全性が確認されるに従って、その使用頻度が増していくと思われる。

### 第3章 治療の基本方針 p31(日本高血圧学会ガイドライン2014)

#### POINT 3a

6. 降圧薬治療の原則は、一日一回投与の薬物を低用量から開始する。副作用を回避し、降圧効果をたかめるために適切な降圧薬の併用療法を行う。II度以上の高血圧では初期から併用療法を考慮する

- \* 160/100mmHg以上のII度高血圧では、初めから2剤併用の推奨
- \* 2014年の作成委員会では、そのため、配合薬を第一選択薬にとの多くの意見
- \* ガイドラインでは、添付文書に沿って第一選択薬とはせず、同一薬の併用後に配合薬を使用(レセプト記載はなし)

**降圧薬使用してない状況で、最初から2剤配合剤を使用する事は避ける  
(過降圧に配慮)**

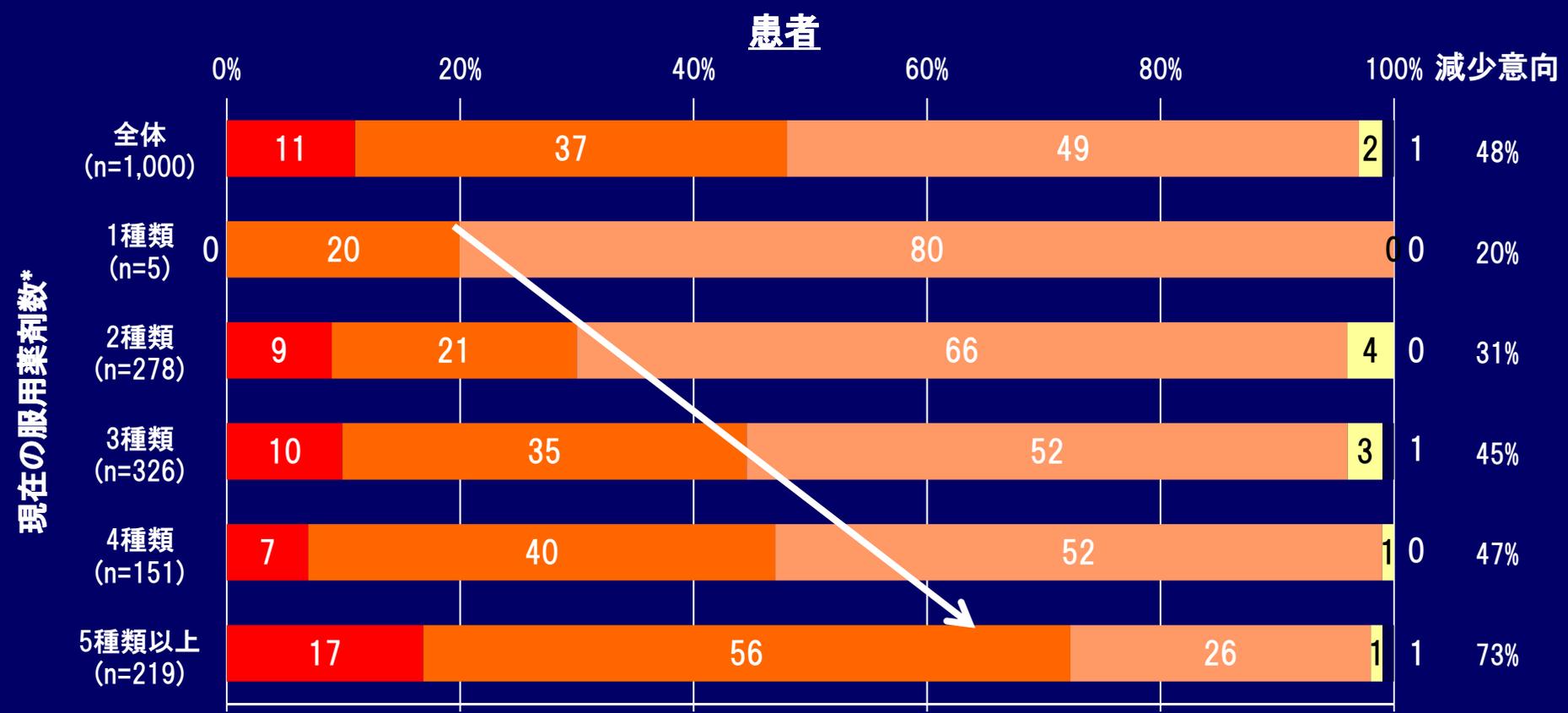
- \* 3剤配合薬でも同様の位置付けと推測

2剤併用或いは配合薬から、降圧不十分な場合、3剤への増量はガイドラインの推奨

3剤配合薬は、アドヒアランス向上に有用

# 現在の服用薬剤数に関する国内高血圧患者の希望

■ 服用薬剤の種類が多い患者ほど、少しでも服用薬剤数を減らしたいと考えている



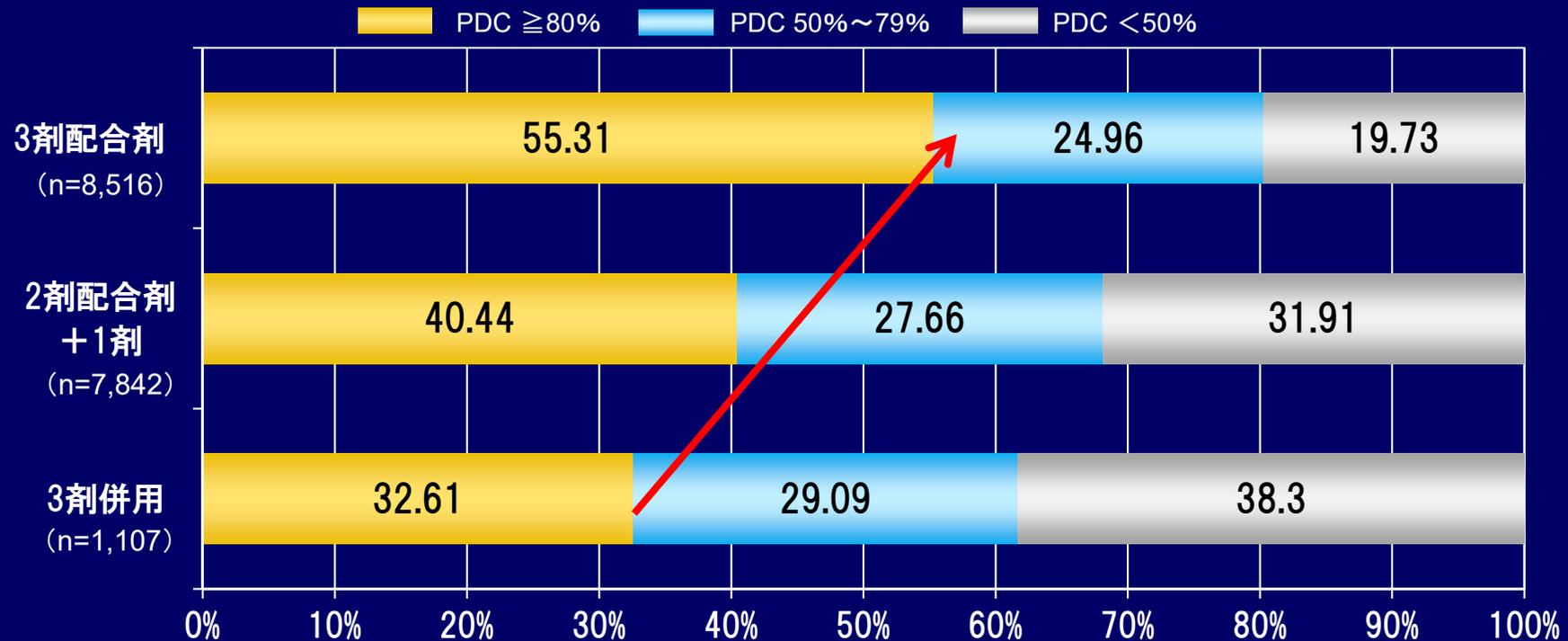
■ 大幅に減らしたい ■ 少し減らしたい ■ ちょうどよい ■ 少し増えてもよい ■ 大幅に増えてもよい

\*:現在の服用薬剤数を把握していない患者(n=21)を除く

対 象:1カ月間に高血圧患者を100名以上診察する循環器内科、代謝・内分泌科、一般内科の医師(30歳以上)321例、および、高血圧で定期的に通院し、降圧薬を服用している患者(40歳以上)1,000例  
 方 法:医師、または高血圧患者にインターネット上で調査を行った。

# 配合剤を活用し、服用薬剤数が少なくなればなるほど、アドヒアランスが向上することは海外で証明されている。

PDC(proportion of days covered): 患者が実際に服用した日数を処方された日数で割ったもの



ANOVA検定  $p < 0.0001$

\* ロジスティック回帰分析は以下の因子で調整; 年齢、性別、居住地(米国内)、加入保険制度、ベースラインの併存疾患スコア(Charlson comorbidity index score、Elixhauser index score、Chronic Disease Score)、ベースラインの併存疾患(うつ、糖尿病、高脂血症、心筋梗塞、虚血性心疾患、その他の心血管疾患、末梢血管疾患、脳梗塞またはTIA、その他の脳血管疾患、慢性腎不全、その他の腎臓疾患)、ベースラインのその他の治療等(その他の投薬、降圧薬以外の治療、その他のすべての医療行為)

対象: 2010年7月から2011年9月までにARB、Ca拮抗薬、ヒドロクロロチアジド(HCTZ)による降圧治療を受けた高血圧患者17,465例

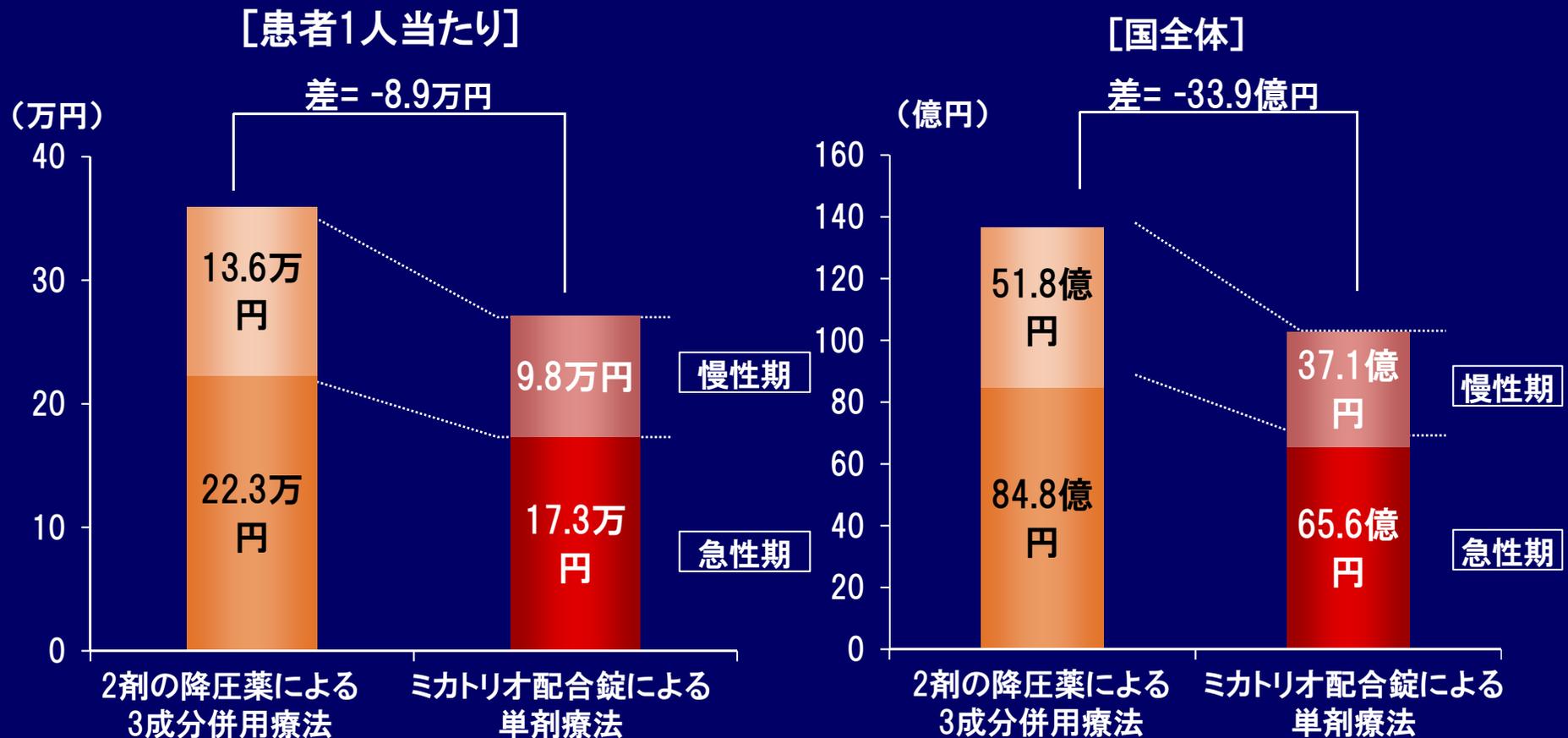
方法: 対象を3剤配合剤群8,516例、2剤配合剤+1剤群7,842例、3剤併用群1,107例の3コホートに分け、12カ月の観察期間中の治療遵守率(PDC $\geq$ 80%)を評価した。

(3剤配合剤群: ARB/CCB/HCTZ、2剤配合剤+1剤群: ARB/CCB+HCTZ、ARB/HCTZ+CCB、3剤併用群: ARB+CCB+HCTZ)

PDC: 期間内で実際に処方された日数の割合

# 生涯にわたる合併症急性期医療費 と慢性期医療費(薬剤費を除く)

- ミカトリオによって、アドヒアランスが改善し、血圧コントロールが向上することで、薬剤費を除く医療費抑制が期待できる。



方 法: 2剤の降圧薬による3成分併用療法を実施した場合と、ミカトリオ配合錠による単剤療法を実施した場合の、患者1人あたり、および国全体の生涯(使用開始から30年間)にわたる合併症急性期医療費と慢性期医療費を推計した。

# 厚労省薬事・食品審議会第一部会の討論

\* 3剤併用の合理性、配合の意義は？

- 併用についてはガイドラインで推奨(スライド12)
- 配合の意義は、アドヒアランス向上

\* 効果は？

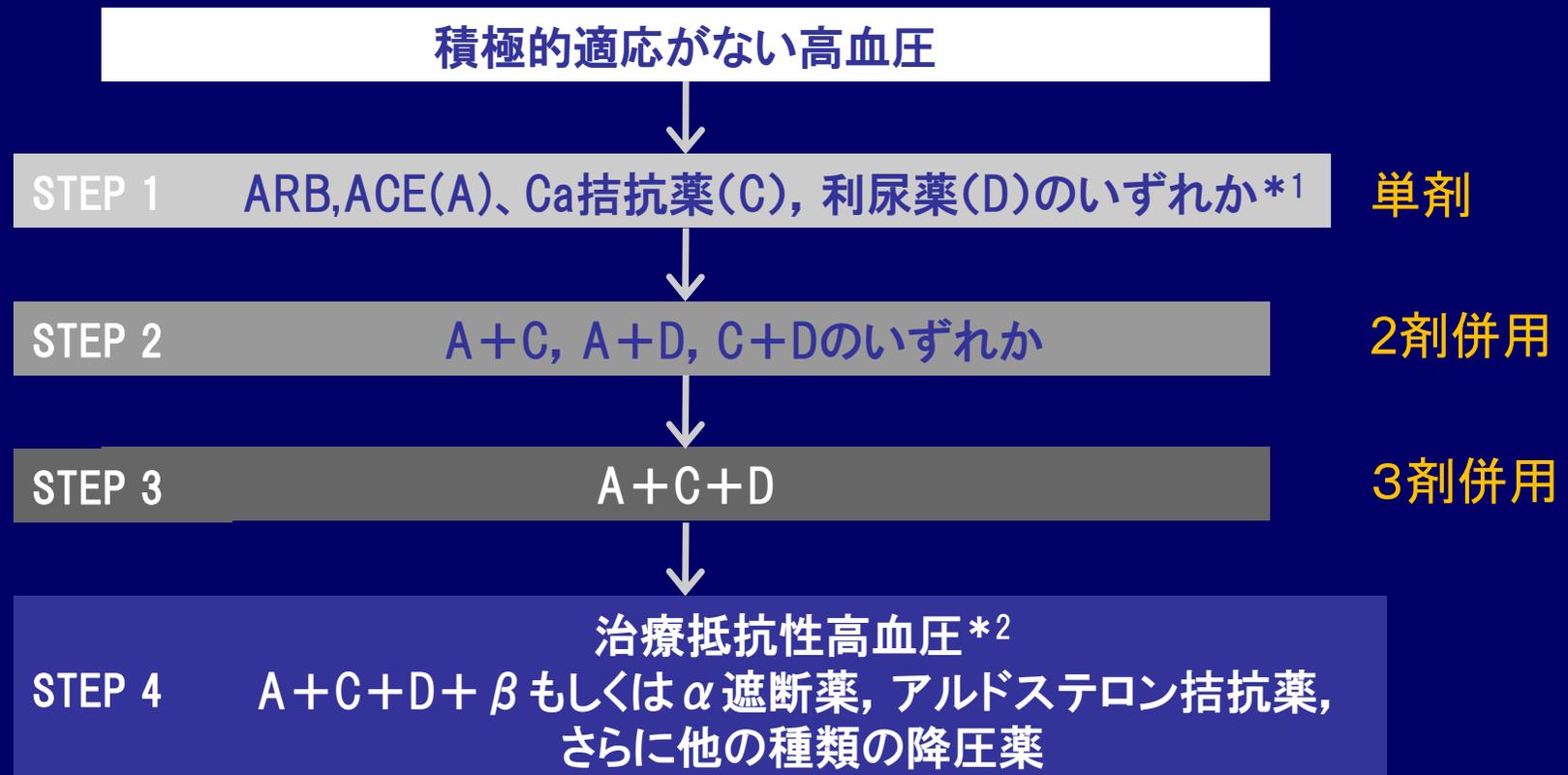
- 3剤併用は2剤併用より有効(開発試験, スライド13)
- 3剤併用と3剤配合錠の効果は同等(市販後調査, スライド18)

\* 容量固定で、

- 過剰降圧の可能性
- 容量調節ができない
- 副作用時に原因薬剤の特定が困難

→ スライド14で解説

# 積極的適応がない場合の高血圧治療の進め方



## 第一選択薬

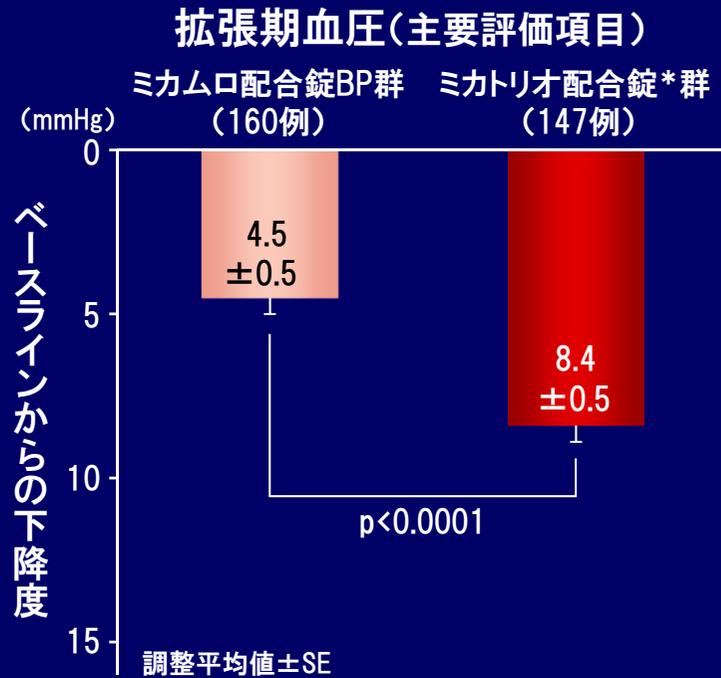
A: ARB, ACE阻害薬 C: Ca拮抗薬  
D: サイアザイド系利尿薬, サイアザイド類似薬

\*1 高齢者では常用量の1/2から開始, 1-3か月の間隔で増量

\*2 5節「治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策」を参照

# ミカトリオ3剤配合剤の臨床試験結果

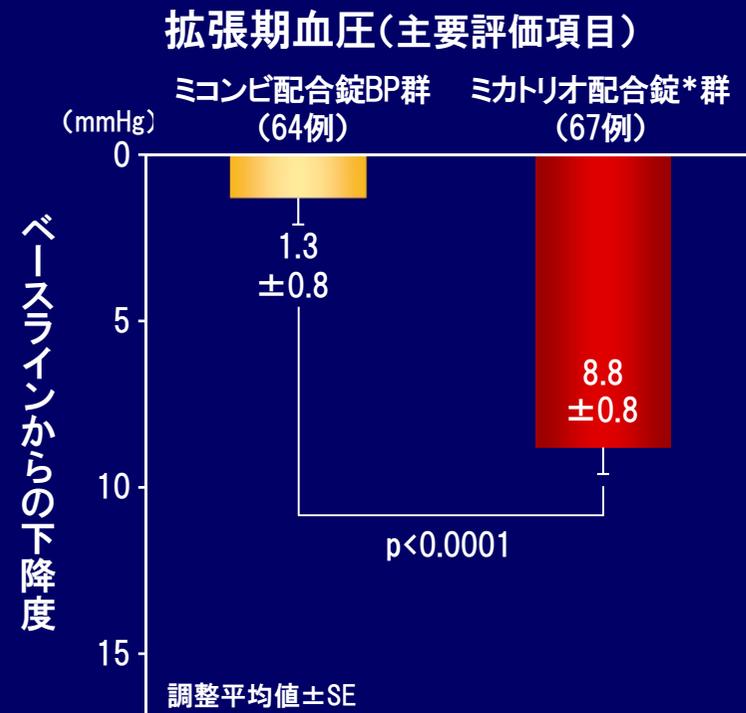
## ミカムロ配合錠BP切り替え試験



\* ミカムロ配合錠BP+HCTZ12.5mg

Higaki J, et al.: Hypertens Res 2017; 40: 251-258

## ミコンビ配合錠BP切り替え試験

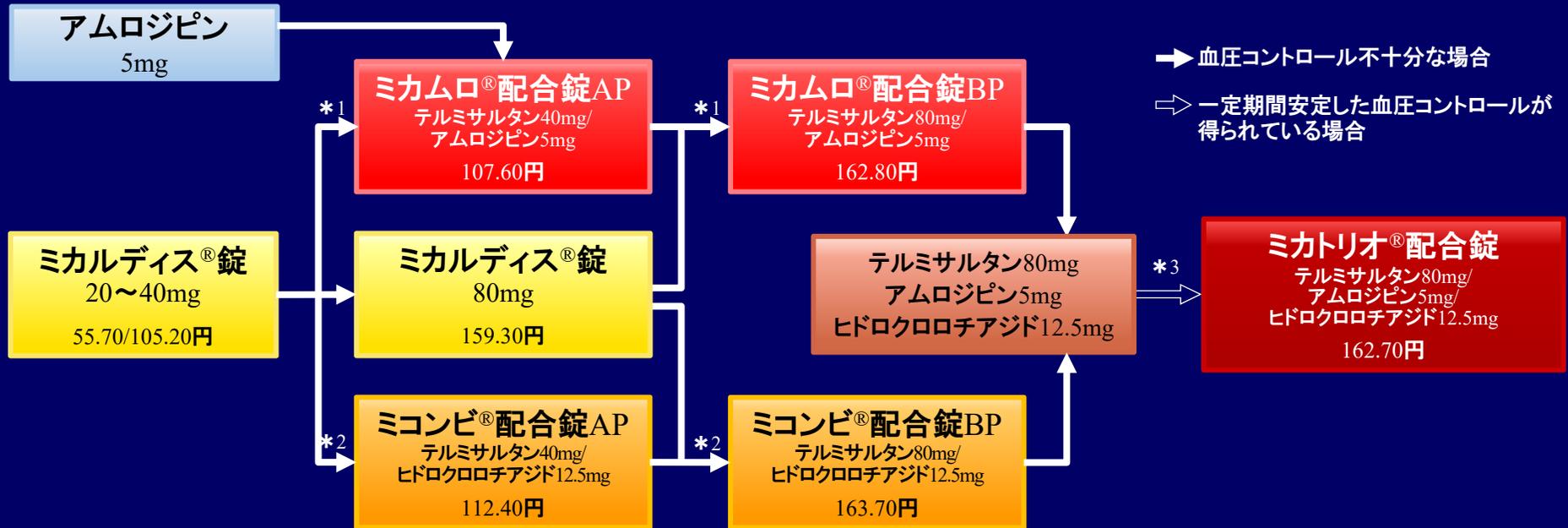


\* ミコンビ配合錠BP+アムロジピン5mg

Higaki J, et al.: Hypertens Res 2017; 40: 51-60

- \* 過剰降圧の可能性: 3剤併用の段階で分かる
- \* 容量調節ができない: 配合剤は初期投与に用いない。  
減量が必要な時は2剤の配合剤に戻して調整可
- \* 副作用時に原因薬剤の特定が困難:  
3剤併用から切り替え時の副作用は賦形剤を疑う  
3剤目の薬剤も可能性があるが、2剤に戻して対応可  
医師の処方裁量権の中で対応する内容(JSH2014)

## ミカルディスファミリーラインナップ



## 2年の経過：最近の高血圧管理の趨勢

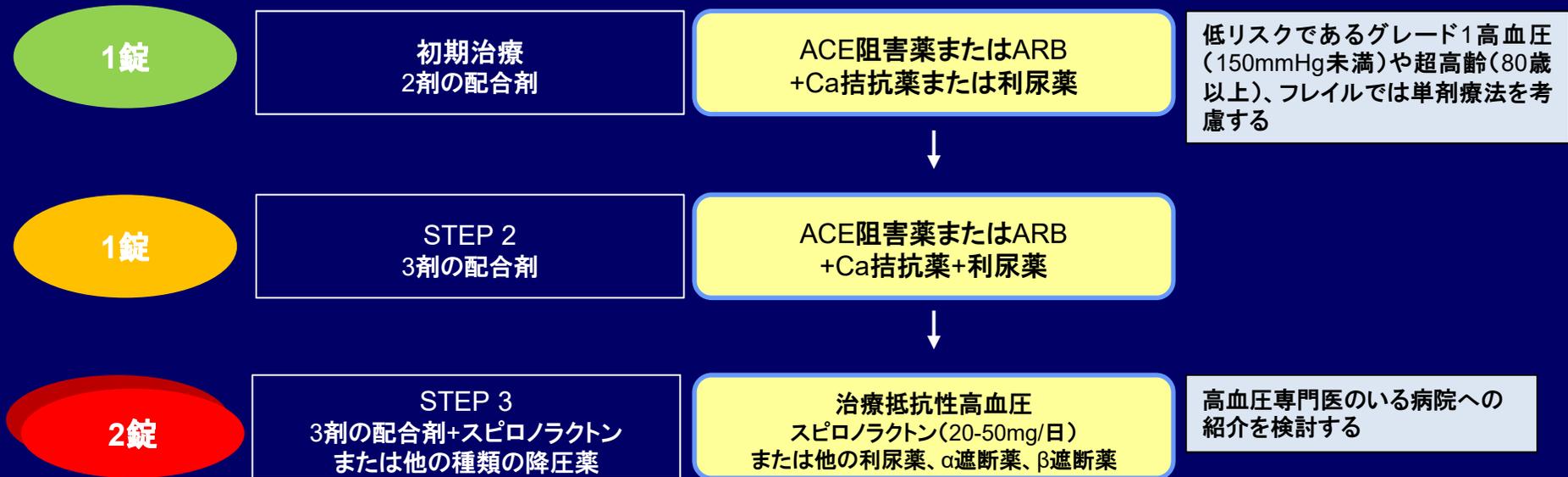
2016年の各国ガイドラインの降圧目標(一般成人)  
米国(2012)、欧州(2013)、日本(2014)ともに  
原則 140/90mmHg未満  
(糖尿病と慢性腎臓病 130/80mmHg未満)



2017年 米国ガイドライン:130/80mmHg未満  
2018年 欧州ガイドライン:130/80mmHg未満  
2019年 日本高血圧学会:130/80mmHg未満  
(予定)

Hypertension Paradoxの克服 世界の課題

# 欧州ガイドラインにおける高血圧の治療アルゴリズムは、よりアドヒアランスを重視し、配合剤を推奨している



**β遮断薬**  
 β遮断薬が適応される場合は、どのSTEPにおいてもβ遮断薬を考慮する。  
 例：心不全、狭心症、心筋梗塞発症後、心房サイド、若年の妊娠を検討している女性 など

ESC/ESH2018の要約  
 新しいコンセプト

## 血圧コントロールを改善するためのSPC(1錠)による治療戦略

- 多くの高血圧患者に、作用機序の異なる2剤での併用療法を最初から使用することを推奨する
- 1錠での高血圧治療戦略として、多くの患者に**配合剤**を利用することを推奨する
- ACE阻害薬またはARBとCa拮抗薬、または/およびサイアザイド系/サイアザイド類似利尿薬による1錠での治療アルゴリズムは、多くの患者の主要な治療戦略となる。ただし、特定の患者背景がある場合では、β遮断薬が使用される

## 薬物療法のアドヒアランス不良例を見つけ出す

- 血圧コントロール不良を起こさせる要因として、治療アドヒアランスを評価するとの重要性を強く強調する

# 世界の3剤配合剤 (ARB/Ca拮抗薬/利尿薬) の発売一覧表

17

製品名	成分	剤形(mg/錠)	添文(用法・用量)	保険 規制
【PMDA】				
ミカトリオ	テルミサルタン/ アムロジピン(AML)/ ヒドロクロチアジド (HCTZ)	80/5/12.5	1日1回1錠、第一選択薬として用いない。原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合	○
【FDA】				
Exforge® HCT	Valsartan/AML/ HCTZ	160/5/12.5, 160/10/12.5, 160/5/25, 160/10/25, 320/10/25	1日1回1錠、第一選択薬として用いない。最大用量 320/10/25mg。ARB, Ca拮抗薬, 利尿薬のうち、いずれか2成分で降圧効果不十分の場合に、追加療法として用いる。また、本剤は個別に使用された該当する3剤配合剤の用量に基づいて、切り替える。	×
Tribenzor®	Olmesartan/AML/HCTZ	20/5/12.5, 40/5/12.5, 40/5/25, 40/10/12.5, 40/10/25	1日1回1錠、第一選択薬として用いない。最大用量 40 /10 /25 mg。用量選択は前治療に基づき個別に判断して使用する。	×
【EMA】				
Exforge HCT®	Valsartan/AML/ HCTZ	160/5/12.5, 160/10/12.5, 160/5/25, 160/10/25, 320/10/25	1日1回1錠、最大用量 320/10/25mg。本剤への切り替え前には含有3成分でコントロールされていること。本剤の用量は切り替え時の含有3成分それぞれの用量に基づいて判断する。	×
Sevikar HCT	Olmesartan/AML/HCTZ	20/5/12.5, 40/5/12.5, 40/5/25, 40/10/12.5, 40/10/25	1日1回1錠、追加療法(Olmesartan/AML配合剤で効果不十分の場合)または切替療法(Olmesartan/AML配合剤+HCTZあるいはOlmesartan/HCTZ配合剤+AMLでコントロールされている場合)により用いる。	×
PMDA: Japan, FDA:USA, EMA:Europe (England, Germany, France, etc)				

# テルミサルタン、アムロジピン、ヒドロクロロチアジド 3剤配合剤(ミカトリオ配合錠)の使用実態下 における安全性と有効性:中間報告

血圧 vol 25 no.11, 2018, p 776-784

- 676例中539例で調査票回収
- 降圧効果
  - ベースライン 135.3/76.0mmHg
  - 4週目 135.2/74.5mmHg
  - 8週目 132.2/74.5mmHg
- 副作用発現率 1.9%
- 忍容性、安全性、降圧効果が確認された。

# ミカトリオ配合錠の効能・効果、用法・用量

## 【効能・効果】 高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】 成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/5mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

原則として、テルミサルタン80mg、アムロジピン5mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを一定の期間、同一用法・用量で継続して併用し、安定した血圧コントロールが得られている場合に、本剤への切り替えを検討すること。



ミカトリオの保険適用に係る留意事項(診療報酬明細書への記載)については撤廃し、添付文書に準拠した、医師の裁量権に任せた処方をして頂きたい。