

## Antihypertensive Medication Timing and Cardiovascular Events and Death The BedMed Randomized Clinical Trial - The BedMed Randomized Clinical Trial-

-降圧薬の服用タイミングと心血管イベントおよび死亡について：BedMed 試験-  
Garrison. S.et al. JAMA 2025 Jun 17;333(23):2061-2072.

**意義**：これまでの大規模な臨床試験の結果に一貫性が見られないため、降圧薬を朝ではなく就寝前に服用することが心血管リスクを低減するかどうかは不明である。また、就寝前の降圧薬使用が緑内障による視力障害や、その他の低血圧・虚血性有害事象を引き起こす可能性が懸念されている。

**目的**：主要な心血管イベントおよび死亡に対する、就寝時と朝の降圧薬投与の比較効果を明らかにすること。

**デザイン、設定、および参加者**：カナダの5つの州にまたがる436名のプライマリケア医を通じて、1日1回以上の降圧薬を服用している地域在住の高血圧成人患者を募集し、エンドポイント評価を盲検化した多施設共同、非盲検、実用的（訳注：リアルワールドに近い）な無作為化臨床試験。参加者の募集は2017年3月31日から2022年5月26日まで行われ、最終追跡調査は2023年12月22日に行われた。

**介入**：参加者は1:1の比率で無作為に割り付けられ、1日1回の降圧薬をすべて就寝時（介入群；n=1677）または朝（対照群；n=1680）に服用した。

**主要評価項目**：主要評価項目は、全死因による死亡、または脳卒中、急性冠症候群、心不全による入院・救急外来受診までの期間であった。また、全死因による予定外の入院・救急外来受診、ならびに視覚機能、認知機能、転倒および／または骨折に関連する安全性のアウトカムについても評価した。

**結果**：計3357名の成人（女性56.4%；年齢中央値67歳；53.7%が単剤療法）が無作為に割り付けられ、各治療群において中央値4.6年間追跡調査が行われた。複合主要評価項目の発生率は、就寝前投与群で100患者年あたり2.3件、朝投与群で100患者年あたり2.4件であった（調整ハザード比：0.96、95%信頼区間：0.77-1.19、P=0.70）。主要評価項目の構成要素、全原因による入院・救急外来受診、および安全性アウトカムについては、群間で差は認められなかった。特に、転倒や骨折、緑内障の新規診断、18ヶ月後の認知機能低下については差がなかった。

**結論と意義**：プライマリケアを受診する高血圧成人において、就寝前の降圧薬投与は安全であったが、心血管リスクを低減しなかった。降圧薬の投与時間は、降圧薬のリスクとベネフィットに影響を与えず、むしろ患者の希望に基づいて決定されるべきである。

**コメント**：降圧薬の服薬タイミングについては、スペインのグループによるMAPEC試験（2010年）とHygia試験（2020年）で、降圧薬を就寝前に服用するだけで、心血管イ

イベントのリスクが 45～61%も減少するというかなり「劇的な」結果が出された。これについては、薬の種類や量を変えず、タイミングを変えるだけでこれほど極端な差が出ることは「あまりに出来すぎている (too good to be true)」と捉えられ、データの妥当性やランダム化のプロセスに懸念が示されていた。独立した検証が必要として、イギリスの TIME 試験 (2 万 1104 人対象) では、朝と夜の服用で臨床的アウトカムに差がないことが示され、小規模なクロスオーバー試験である HARMONY 試験でも、24 時間の血圧に差は認められなかった。本研究は就寝前服用のベネフィットを否定する TIME 試験の結果を支持するものとなった。

一方注意点としては、資金的な制約により、目標としていた 406 件のイベントに達する前の 336 件の時点で試験が早期終了した。また、アドヒアランス (服薬遵守) の差、すなわち 服用時間の遵守率は就寝前群の方が低く、朝群の 95%に対し、就寝前群は 83% (6 ヶ月時点) とアドヒアランス (服薬遵守) の差があったことが挙げられる。特に利尿薬を服用している患者では、夜間頻尿への懸念から遵守率が低くなる傾向があり、これが結果に影響を与えた可能性があるが、アドヒアランスが高い群のみを解析した感度分析でも結果は変わらなかった。また参加者の約 94%が白人であり、他の人種や民族への一般化については検討される必要がある。

その他の本研究の意義としては、緑内障の新患、認知機能の変化、主観的な視力の悪化を評価項目に含め、それらのリスクがないことを確認したことで、就寝前の服用が夜間の血圧を下げすぎることによる副作用の懸念について評価していることが挙げられる。

一般臨床において、服薬タイミングを考えるとときには、薬の種類、夜間血圧、起立性低血圧、利尿の有無、服薬アドヒアランスを考慮する必要がある、一番重要なことは「毎日同じ時刻に、続けやすい時間に飲む」ということになる。今回の研究の結果からは予後を考えて、服薬タイミングを決める必要は低いことが示唆され、一般化するとどの時間に服用させても安全性が極端に増悪することはないと示唆された。一方、例えば夜間頻尿傾向にある高齢者に利尿剤を夜間に処方するのは、やはり問題となることも多いと想定される。一般臨床では「いままでどおり」一人一人の患者の背景と状態に応じて、服薬時期を患者と相談しておく必要があると考えられる。