

2005年6月28日

各 位

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
アステラス製薬株式会社

アンジオテンシン 受容体拮抗薬「ミカルディス[®]」、
ACE 阻害薬ラミプリルと比較し、心血管イベントの発症が高くなる早朝の時間帯にも
強い降圧効果を示す

2005年6月20日 イタリア/ミラノ

このほど欧州高血圧学会（ESH）年次総会で、アンジオテンシン 受容体拮抗薬（サルタン）の「ミカルディス[®]」と ACE 阻害薬ラミプリルの早朝での降圧効果を比較した PRISMA & 試験の結果が発表されました¹。この試験成績は、「ミカルディス[®]」投与群が ACE 阻害薬ラミプリル投与群と比較して、急な血圧上昇が見られる早朝の時間帯にも、有意に優れた降圧効果を示すというものでした。

脳心血管イベントの発症率の高まる早朝の時間帯には、急な血圧上昇が起きていることが知られています。また、これまでの調査から心臓発作の 40%以上、また脳卒中の 50%以上が午前 6 時から 12 時の 6 時間に集中して発症していると推定されています²。

従って早朝に起こる血圧上昇の管理は、高血圧治療のターゲットとして新たに認識されるようになってきています³⁻⁵。多くの高血圧治療薬は 5 時間以内に効果が減弱し、十分な血圧管理がされていると思われる患者の半数以上の早朝血圧は、実際には十分に管理されていないことが知られています⁷⁻⁹。これに対し最近の国際的な高血圧治療ガイドラインは、24 時間にわたり血圧を確実にコントロールできる長時間作用型の高血圧治療薬の使用を推奨するようになりました⁶。

PRISMA 試験を主任したリーチェスター大学（英国）のブライアン・ウィリアムズ教授は、「血圧は常に大きく変動しているにもかかわらず、高血圧治療薬を処方するかどうかは、外来での血圧測定値によって判断されることがほとんどです。また、早朝の急な血圧上昇とイベントの発症には強い関連性があることが知られており、更に救命救急医によっても、脳卒中や心臓発作の多くは午前中に起きていると報告されています。これらは全て、早朝高血圧の管理の重要性を裏付けるものです。多くの患者は朝食後に高血圧治療薬を服薬するので、血圧の上昇する次回服薬前

の朝の時間帯まで薬剤の効果が持続しない可能性があります。しかしながら、患者は外来での血圧測定値にもとづき、血圧がコントロールできていると考えており、朝、高血圧治療薬を服薬する前に血圧測定をする人はほとんどおりません。従って現実的には、今回の PRISMA 試験で結果が示されているような、24 時間にわたり血圧を十分にコントロールする薬剤を選択するべきです」とコメントしました。

PRISMA 試験のうち PRISMA 試験は欧州と南アフリカで、並行して実施された PRISMA 試験は北米で実施されました。この PRISMA 試験は、ミカルディス®80mg とラミプリル 10mg について、ABPM（自由行動下血圧測定）を用いて次回服薬直前 6 時間の血圧管理の有効性を比較検討したものです²。試験結果は次に示す通りです¹。

- ミカルディス®80mg はラミプリル 10mg と比較して、早朝の時間帯の収縮期血圧と拡張期血圧を有意に下げ、確実にコントロールしました（収縮期血圧の降圧度：ミカルディス®群 12mmHg に対しラミプリル群 7.9mmHg（ $p<0.0001$ ）、拡張期血圧の降圧度：ミカルディス®群 8.7mmHg に対しラミプリル群 5.5mmHg（ $p<0.0001$ ））。
- ミカルディス®80mg はラミプリル 10mg と比較して、24 時間平均の収縮期血圧、拡張期血圧をより有意に降圧しました。
- 1 日のうち早朝の血圧上昇の高い患者群*で、ミカルディス®80mg はラミプリル 10mg と比較し、早朝の時間帯の収縮期血圧を 4.9mmHg 以上更に降圧しました（収縮期血圧の降圧度：ミカルディス®群 12.7mmHg に対しラミプリル群 7.8mmHg（ $p=0.0004$ ））。
- 両剤に共通してもっとも多くみられた副作用は咳でした（ミカルディス®群 1.4% に対しラミプリル群 8.4%）。

* 早朝の急に上昇する血圧値の幅により患者を 4 群に分類した中で、血圧上昇の 1 番高い患者群

これまでの多くの研究から、わずかに降圧度をあげるだけでも心臓関連死を減少させることが示唆されています。例えば、収縮期血圧 2mmHg の降圧により虚血性心疾患の死亡率を 7% 減少させ、脳卒中を 10% 減少させることが示されています¹⁰。

ミカルディス®の血中半減期は、他のアンジオテンシン 受容体拮抗薬（サルタン）が 5 から 15 時間であるのに対し 24 時間と長く、降圧効果も 24 時間以上にわたり持続すると考えられています^{7,8,11}。欧州心臓病学会（ESC）と欧州高血圧学会（ESH）の最新の共同ガイドライン（2003 年発行）には、「血圧の変動を最小限にし、主な心血管イベントや臓器障害へのリスクを可能な限り小さくするため、24 時間にわたり降圧効果の持続する薬剤の使用が推奨されます⁶」と記載されています。

ウィリアムズ教授は、「現在のガイドラインは、24 時間にわたり降圧効果の持続する薬剤で治療することを推奨しています。ミカルディス[®]は 24 時間以上にわたり確実な降圧効果を示す唯一のアンジオテンシン 受容体拮抗薬(サルタン)で、ラミプリルのような ACE 阻害薬で心配される副作用も少なく忍容性の高い薬剤です。ミカルディス[®]は早朝の時間帯にも強い降圧効果を示し患者にとって有益であることから、高血圧治療薬として第一選択薬に位置づけられるべきだと考えられます」とまとめました。

PRISMA & の試験結果は、ミカルディス[®]が早朝の時間帯で他の高血圧治療薬とよりも有意に確実に降圧することを示した、これまでの試験結果を裏付けています。ABPM を用いたミカルディス[®]の研究データは、ミカルディス[®]は他のアンジオテンシン 受容体拮抗薬(サルタン)のバルサルタン、ロサルタンなどと比較して、次回服薬直前 4 - 6 時間で降圧度の平均が有意に低いことを示しています¹¹。

PRISMA & 試験

PRISMA & 試験は ABPM を用いて軽・中等度の高血圧症患者の降圧効果と忍容性をミカルディス[®]とラミプリルで比較した試験です。プロスペクティブ(前向き)多施設で実施された無作為化 2 重盲検比較試験で、試験の治療期間は 14 週間でした。この試験で登録されたのは、座位の拡張期血圧 95 - 109mmHg、24 時間拡張期血圧の平均が 85mmHg 以上で軽・中等度の高血圧症と定義された患者でした。PRISMA 試験に 801 名、PRISMA 試験に 812 名の合計 1613 名がミカルディス[®]群に 802 名とラミプリル群に 811 名がそれぞれ無作為に割り付けられました。

早朝高血圧について

- 自然の体内リズムにより早朝に血圧が上昇することが知られています。
- 心臓発作の 40%以上、脳卒中の 50%以上が、午前 6 時から 12 時の 6 時間に集中して発症します。
- 十分な血圧管理がされていると思われていた患者の半数以上で、早朝血圧が十分には管理されておらず、またそのことに気づいていません。

お問い合わせ先：

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
広報部エクスターナルコミュニケーションズ

Tel.03-5280-7145

Fax.03-5280-1133

References

1. Williams B et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril during the early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. Poster presented at the European Society of Hypertension Annual Meeting, 20 June 2005, Milan, Italy.
2. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke* 1998;**29**:992-996
3. Kario K. Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target? *Hypertension* 2005; **45**: 485–486.
4. Kario K. Time for focus on morning hypertension: pitfall of current antihypertensive medication. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 149–151.
5. Marfella R *et al.* Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 308–318.
6. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;**21**:1011-1053.
7. Burnier M et al. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;**355**:637-645.
8. Brunner HR. The new oral angiotensin II receptor antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002;**16**(suppl 2):S13-S16.
9. Ishikawa J et al. Morning hypertension is masked in well-controlled hypertensives: the JICHI morning hypertension research study (J-MORE) study. Poster presented at American Society of Hypertension, 2004 New York USA
10. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;**360**(**9349**):1903-13.
11. Neutel JM et al. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24 hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens* 2003;**5**(1):58-63.

会 社 概 要

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (www.boehringer-ingenelheim.co.jp)

Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.

設 立	1961年6月
本 社 所 在 地	兵庫県川西市矢間 3 - 10 - 1
代 表 者	社長 大澤昭夫
売 上 高	約 851 億円 (2004 年 1-12 月)
従 業 員 数	1,699 名 (2005 年 1 月 1 日現在)
事 業 内 容	・ 医薬品の研究開発、輸入、製造、販売 ・ 医薬品原末および中間体などの輸出入、販売

ベーリンガーインゲルハイム (www.boehringer-ingenelheim.com)

Boehringer Ingelheim GmbH

設 立	1885 年
所 在 地	ドイツ連邦共和国 インゲルハイム
代 表 者	取締役会会長 Dr アレッサンドロ・バンキ (Alessandro Banchi)
売 上 高 (連 結)	81 億 5,700 万ユーロ [約 1 兆 1000 億円] (2004 年 1-12 月)
連 結 従 業 員 数	約 36,000 人
事 業 内 容	医療用医薬品、コンシューマーヘルスケア製品、動物薬、 バイオ医薬品、化学品等の研究・開発、製造、販売
関 連 会 社	世界 45 加国、約 150 社

アステラス製薬株式会社 (www.astellas.com/jp)

Astellas Pharma Inc.

発 足 日	2005 年 4 月
本 社 所 在 地	東京都中央区日本橋本町 2 - 3 - 11
代 表 者	代表取締役社長 竹中 登一
売 上 高 (連 結)	8,620 億円 (2005 年 3 月期:旧山之内製薬、旧藤沢薬品工業 の連結売上高を単純合算)
連 結 要 員 数	約 15,500 人 (2005 年 4 月 1 日)
事 業 内 容	医療用医薬品の製造・販売および輸出入など