

2008年4月4日

報道関係 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

高血圧治療薬ミカルディス®の大規模臨床試験「ONTARGET®」の試験結果を発表

—ARB*史上最大規模の臨床試験により、
ミカルディス®の脳・心・血管イベント抑制効果が明らかに—

第 57 回米国心臓病学会(ACC)でこのほど、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)史上最大規模の臨床試験「ONTARGET®」の成績が発表されました。ONTARGET®(ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)試験は、脳・心・血管イベントの高リスク患者 25,620 例を対象とした大規模臨床試験です。

2008年3月31日 ドイツ/インゲルハイム

ONTARGET®試験結果により、ARB ミカルディス®群は、心血管疾患の高リスク患者を対象に、ACE 阻害薬**として脳・心・血管イベントを抑制するエビデンスを有し、欧州で最も広範に使用されているラミプリル***群と比較して、心血管死や心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院の複合エンドポイントにおいて同等の脳・心・血管イベント抑制効果と高い忍容性が示されました^{1,2}。ミカルディス®群の脳・心・血管イベント発症率は、16.66%に対して、ラミプリル群は、16.46%でした¹。相対リスク(ラミプリル群に対するミカルディス®群のイベント発症の可能性の比率)は、1.01(95% CI: 0.94 to 1.09)でした。

ミカルディス®は、心血管疾患の高リスク患者に対して、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)として唯一、降圧作用を超えた脳・心・血管イベント抑制効果を有することが裏付けられた薬剤となります¹。

*ARB アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に分類される高血圧治療薬

**ACE 阻害薬 アンジオテンシン変換酵素(ACE)を阻害する高血圧治療薬

***ラミプリル HOPE 試験で優れた脳・心・血管イベント抑制効果を有することが実証され、

欧州では最も汎用されている ACE 阻害薬(国内未承認)

2000年には、HOPE試験により、ラミプリル群は、プラセボ群と比較して、脳・心・血管イベント発症リスクを約20%抑制することが示されました。これは、おおよそ5人に1人の割合で、心血管疾患イベントを抑制したことを意味します。今回のONTARGET®試験の結果、ミカルディス®には、同程度の脳・心・血管イベント抑制効果のあることが裏付けられました。ONTARGET®試験は、脂質低下薬のスタチンや抗血小板薬、βブロッカー、他の降圧薬などの標準治療薬で治療されている心血管疾患の高リスク患者25,620例を対象に実施されています³。

ARB ミカルディス®は、グローバルで広く一般に使用されているACE阻害薬ラミプリルと比較して、高い忍容性が示されました¹。ACE阻害薬に忍容性の低い患者は、この試験から除外されますが、咳が発現したために治療継続できなかった症例は、ラミプリル群360例に対して、ミカルディス群は93例のみでした。また、浮腫が発現したために治療継続ができなかった症例は、ラミプリル群25例に対して、ミカルディス群は10例のみでした¹。

ONTARGET®試験では、ミカルディス®では、治療コンプライアンスが高いことが示されています¹。危険な脳・心・血管イベントを抑制するためには、効果的で、かつ、長期的な治療が非常に重要になってくるため、有効性だけでなく忍容性や服薬コンプライアンスが、治療戦略上、重要な要素になります。

ONTARGET®試験において、臨床現場からのARBとACE阻害薬の併用による相加効果に対する治療戦略上の課題に答えるため、ARB ミカルディス®とACE阻害薬ラミプリルの併用群の脳・心・血管イベント発症抑制効果について検討されました。その結果、ミカルディス®とラミプリルの併用による相加効果は、ありませんでした。

ONTARGET®試験結果へのコメント

「ONTARGET®試験の結果から、ミカルディス®は心血管疾患の高リスクの患者を対象に、ラミプリルと比較して、心血管死や心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院の複合エンドポイントにおいて同等の抑制効果と高い忍容性が示されました。ONTARGET®試験の結果は、心血管疾患患者の治療戦略に重要な示唆を与えてくれました。我われは、心血管疾患の高リスク患者に対して、脳・心・血管イベント抑制効果と高い忍容性を有する、ミカルディス®という新しい治療選択肢をもつことができました」と、ONTARGET®試験の治験統括医師で、マクマスター大学(カナダ/オンタリオ州ハミルトン)のサリム・ユサフ教授は述べました。

ARB 史上最大規模の臨床試験「ONTARGET®」

ONTARGET®試験は、心血管疾患の高リスク患者25,620例を対象に、最長6年にわたって脳・心・血管イベント抑制効果を検討した無作為化二重盲検比較試験です。

「我われは、ARB 史上最大規模の臨床試験「ONTARGET®」を実施したことを誇りに思います。この試験には、冠動脈疾患や末梢動脈疾患、脳血管疾患、臓器障害を伴う糖尿病のいずれかを有し、日常診療を反映するような幅広い範囲での脳・心・血管イベントに関する高リスク患者

が含まれています。この膨大な試験データにより、いまだ科学的に証明されていない医療上の課題に答えることができるでしょう。マクマスター大学(カナダ/オンタリオ州ハミルトン)のサリム・ユサフ教授のチームやこの試験に参加された 40 カ国 700 施設以上の研究者に、優れた治験管理をしていただいたことに感謝します」と、ベーリンガーインゲルハイム取締役会副会長、医薬開発担当取締役のアンドレアス・バーナー博士は、述べました。

ミカルディス®の特徴

ミカルディス®は、強力かつ 24 時間にわたる持続的な降圧効果を発揮し、選択的 PPAR γ 活性化作用、優れた組織移行性、AT1 受容体への高い選択性を有するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)です。他の ARB とは異なるミカルディス®の特徴は、これまでの試験結果により示されてきました。2006 年には、PRISMA 試験により、ミカルディス®は、高血圧患者を対象に、ACE 阻害薬ラミプリルと比較して、有意に優れた降圧効果を示しました^{4,5}。さらに、2007 年には、AMADEO 試験により、ARB ミカルディス®は、2 型糖尿病患者を対象に、ARB ロサルタンと比較して、降圧作用を超えた腎保護効果として蛋白尿を有意に減少させることが示されました⁶。

「ONTARGET®試験結果により、これまでの試験で示されてきた他の ARB とは異なるミカルディス®の特徴が、裏付けられました」と、ONTARGET®試験のドイツでの治験統括医師で、ザールランド大学病院(ドイツ/ホンブルグ)のミハエル・ベーム教授はコメントしました。

心血管疾患

心血管疾患は、世界での死因の第一位です。心血管疾患による死亡者数は、年間 1,750 万人以上にのぼり、2020 年までには、おおよそ 2,500 万人に達する見込みです^{7,8}。また、心臓発作による死亡者数は、年間 760 万人にのぼり、脳卒中では、年間 570 万人に達します⁷。現在、心血管疾患は、世界での身体障害になる主要な原因のひとつであり、2020 年までにはその原因の第一位になると予測されています⁶。日本では、心疾患、脳血管疾患は、がんをあわせて 3 大死因として位置づけられています。また、高い心血管疾患リスクを有する患者の半数以上は、身体障害などのリスクを残す脳卒中を、死亡より懸念するとの報告もあります⁹。

ONTARGET®臨床試験プログラムについて

ONTARGET®臨床試験プログラムは、グローバルで実施されている多施設二重盲検試験です。ONTARGET®試験と TRANSCEND®試験の 2 つの並行試験で構成されており、今回発表された ONTARGET®試験成績に引き続き、TRANSCEND®試験成績については、本年度の後半に発表が見込まれています。

ONTARGET®試験では、心血管疾患の高リスク患者を対象に、ミカルディス®80mg 群、ラミプリル 10mg 群、およびミカルディス®80mg とラミプリル 10mg の併用群に割り付けられました。また、TRANSCEND®試験では、ACE 阻害薬に忍容性のない患者を対象に、ミカルディス®80mg 群とプラセボ群に割り付けられています⁵。

ONTARGET[®]臨床試験プログラムに登録基準

- ・ 55 歳以上
- ・ 以下に示す病歴があり、脳・心・血管イベントの高リスク患者
 - ・ 冠動脈疾患
 - ・ 脳卒中または一過性脳虚血発作
 - ・ 末梢動脈疾患
 - ・ 臓器障害(微量アルブミン尿または足関節上腕血圧比<0.8、左室肥大)を伴う糖尿病患者

ONTARGET[®]試験の主要評価項目

- ・ 複合エンドポイント
 - ・ 心血管死
 - ・ 心筋梗塞
 - ・ 脳卒中
 - ・ うっ血性心不全による入院

TRANSCEND[®]試験には、ACE 阻害薬に忍容性のない患者が登録されました。しかし、微量アルブミン尿もしくは蛋白尿を呈する糖尿病患者は、ARB の有効性が多くの試験で示されているため、倫理的な側面により被験者登録から除外されています⁵。

ミカルディス[®]について

ミカルディス[®]は、有効性を検証するために多くの臨床試験が実施されている、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)のひとつです。ミカルディス[®]の脳・心・血管イベント抑制を検証するために実施している「PROTECTION」臨床試験プログラムや大規模臨床試験プログラム「ONTARGET[®]」、「PRoFESS」の被験者登録は、合計58,000人を超えています。

ミカルディス[®]はベーリンガーインゲルハイムにより発見・開発された薬剤で、日米欧を含む84カ国以上で発売されています。日本では、日本ベーリンガーインゲルハイムが製造し、アステラス製薬が販売を行ない、両社でコ・プロモーション(共同販促)をしています。日本での効能効果は、「高血圧症」です。

References

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. Published online 31 Mar 2008
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; **342**:145-53.
3. The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; **148**(1):52-61.
4. Williams B, *et al*. The prospective, randomised investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMAI). *J Hypertens* 2006; **24**:193-200.
5. Lacourcière Y, *et al*. A multicenter, 14-weeks study of telmisartan and ramipril in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2006; **19**:104-12
6. Bakris G, *et al*. Influence of glycemic control on proteinuria in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy and hypertension: results of the AMADEO trial. 67th Sci Sess of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, 22 - 26 Jun 2007 (Poster) 2007.
7. World Health Organization, Fact Sheet 317: Cardiovascular Diseases February 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (Accessed March 2008)
8. Murray CJL, Lopez AD. eds. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge; Harvard University Press 2001.
9. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; **37**:1583-1633.

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:03-6417-2145 FAX:03-5435-2926
アステラス製薬株式会社 広報部 TEL:03-3244-3201 FAX:03-5201-7473

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	東京都品川区大崎 2-1-1 ThinkPark Tower
代 表 者	会長兼社長 トーマス・ハイル
売 上 高	132,382 百万円(2006 年 1-12 月)
従 業 員 数	1,634 人(2008 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
売 上 高(連結)	10,574 百万ユーロ[約 1 兆 5,445 億円](2006 年 1-12 月)
連結従業員数	38,428 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 47 カ国、137 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 野木森 雅郁
売上高(連結)	9,206 億円(2007 年 3 月期)
連結要員数	約 13,900 人(2007 年 3 月末日)
事 業 内 容	医療用医薬品の製造・販売および輸出入など