

2008年9月2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®の心血管イベント抑制効果が明らかに¹
-ACE阻害薬に忍容性のない患者約6,000名を対象とした大規模臨床試験
「TRANSCEND®」の結果が示す-

欧州心臓病学会(European Society of Cardiology: ESC)でこのほど、高血圧治療薬ミカルディス®のアウトカム試験 TRANSCEND®の結果が発表されました。TRANSCEND®(Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular Disease)は、ONTARGET®試験に並行して実施された試験で、ACE阻害薬に忍容性の認められない心血管イベント高リスク患者5,926人(40カ国)を対象に、ミカルディス®群のプラセボ群に対する心血管イベント抑制効果および忍容性を検討したものです。抗血小板薬、スタチンなどの標準的治療が施された上に、ミカルディス®またはプラセボ群ともにRAS抑制薬以外の降圧薬の併用が認められていたことも、試験の特徴として挙げられます。

2008年8月31日 ドイツ/ミュンヘン

TRANSCEND®試験により、ミカルディス®(テルミサルタン)群はプラセボ群と比較して、心血管イベント高リスク患者での心血管死、心筋梗塞、脳卒中発症リスクの抑制効果が13%高いことが証明されました($p=0.048$)^{1,2}。なお、これら評価項目は、2000年に発表されたACE阻害薬*(ラミプリル®国内未承認)についてのアウトカム試験HOPEで規定された主要評価項目に準拠しています。TRANSCEND®試験ではまた、ミカルディス®の服薬中止率が低い傾向にあり、忍容性についても高いことが示唆されました¹。

*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

TRANSCEND®試験は、主要評価項目に心血管死、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を据えました。有意差までは示されなかったものの、心血管イベント発症はミカ

ルディス群で 8%抑制されました($p=0.216, HR 0.92$)¹。複合エンドポイント到達患者数に直すと、プラセボ群の 504 人に対して、ミカルディス®群では 465 人にとどまるという結果でした。

ミカルディス®は心血管イベントによる入院数を有意に減少させました(894 対 980, $p=0.025$)。なお一般的に、ミカルディス®の心血管イベント抑制効果は、長期間治療を受けるほど大きくなることも示されました¹。

ONTARGET®臨床試験プログラムの治験統括医師、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(Salim Yusuf)教授は、「本年 3 月に発表された ONTARGET®試験の結果により、ミカルディス®には ACE 阻害薬ラミプリルと同等の心血管イベント抑制効果と、より高い忍容性があることが示されました。今回の TRANSCEND®試験の結果は、ACE 阻害薬に忍容性のない心血管イベントの高リスク患者にとって有意義な結果です」と、コメントしました。

リッチフォードゲート医院(イギリス/ロンドン)のサラ・ジャービス(Sarah Jarvis)医師は、この試験結果が臨床医師にもたらす意義について、「高リスク患者の 5 人に 1 人で ACE 阻害薬に忍容性が無いにもかかわらず、効果の認められている ACE 阻害薬ラミプリルの代替薬となる治療選択肢が無かったことは、临床上の課題とされてきました。本試験結果は、ミカルディス®が ACE 阻害薬に忍容性のない心血管イベントの高リスク患者を心血管イベント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、うっ血性心不全による入院)から保護することを示しました。更に、忍容性もプラセボと同等であることが科学的に証明されました。ONTARGET®試験の結果も併せて、有用性が証明されている薬剤を、自信を持って処方することができます」と、見解をまとめました。

TRANSCEND 試験

TRANSCEND®試験は、心血管イベントの高リスク患者(55 歳以上で、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、臓器障害を伴う糖尿病)で、ACE 阻害薬に忍容性が認められなかった患者を対象とした試験です。

TRANSCEND®試験は ONTARGET®試験³の並行試験として世界 40 カ国で実施されました。5,926 人を対象に、ミカルディス® 80mg の有用性が検討されました。全世界の高血圧患者の 10 ~ 39%は ACE 阻害薬に忍容性がなく、このうちの多くは、治療を中止するなどリスク管理が十分になされていません。⁴⁻⁶。なお ACE 阻害薬全般に関連する主な副作用として空咳や血管浮腫が知られています⁴⁻⁶。

この試験で更に特記すべきは、対象患者の大半が標準的治療法(スタチン、抗血小板薬、 β ブロッカー、Ca 拮抗薬など)を受けているにもかかわらず、ミカルディス®が心血管イベントのリスクを 13%減少したことです。

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、「この 10 年間で心血管疾患の治療は大幅に進歩しましたが、ミカルディス®により心血管イベントのさらなる抑制効果が示されました。我われは、大規模臨床試験 ONTARGET®と並行試験の TRANSCEND®により、心血管疾患分野の医学的知見を向上させたことを誇りに思います。この 5 年間で約 50,000 人のミカルディス®投与患者を臨床試験でフォローアップしてきました。累計の使用実績も全世界で 2,500 万人年に及びます。ミカルディス®は優れた有効性と安全性、忍容性プロファイルを持ち、最も膨大なエビデンスを持つ循環器系疾患治療薬の一つです」と述べています。

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、世界での身体障害の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⁸。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、死亡より懸念しているとの報告もあります⁹。

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。

**アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 血管拡張、抗細胞増殖などに働くと考えられている、アンジオテンシン II 受容体タイプ1受容体を選択的にブロックする高血圧治療薬

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 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 TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* Published online 31 August 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 investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N*

Eng J Med 2008; **358**(15):1547-59.

4. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; **117**(3):234-42.
5. Matchar DB, *et al.* Systematic Review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; **148**:16-29.
6. Macaulay TE, Dunn SP. Cross-reactivity of ACE-inhibitor-induced angioedema with ARBs. *US Pharmacist* 2007; **32** (2).
7. World Health Organization, Fact Sheet 317: Cardiovascular Diseases February 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (Accessed August 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	147,615 百万円(2007 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)	10,952 百万ユーロ[約 1 兆 7,659 億円](2007 年 1-12 月)
連結従業員数	約 39,800 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、135 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)	9,725 億円(2008 年 3 月期)
連結要員数	約 13,666 人(2008 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