

降圧治療 最近の動向

川崎市幸区鹿島田1110-1

(医)はとりクリニック

<http://hatori.or.jp>

羽鳥裕 yutaka@hatori.or.jp

大規模臨床試験

ARBとACEIの有効性に差はあるか？

- ELITE II
- VALIANT
- OPTIMAAL
- BPTLLC

– ARBとACEI併用効果

- CHF CHARM—Added Val—HeFT
- AMI VALIANT
- CHF以外では効果があるか？

心不全にはACE阻害薬・ARBのエビデンスがある

心不全患者を対象とした大規模臨床試験の成績

全死亡・心不全悪化による入院
相対リスク(95%信頼区間)

ACE阻害薬

SOLVD試験²⁾

うっ血性心不全患者 (vs プラセボ)

Gargらのメタ解析³⁾

心不全患者 (vs プラセボ)

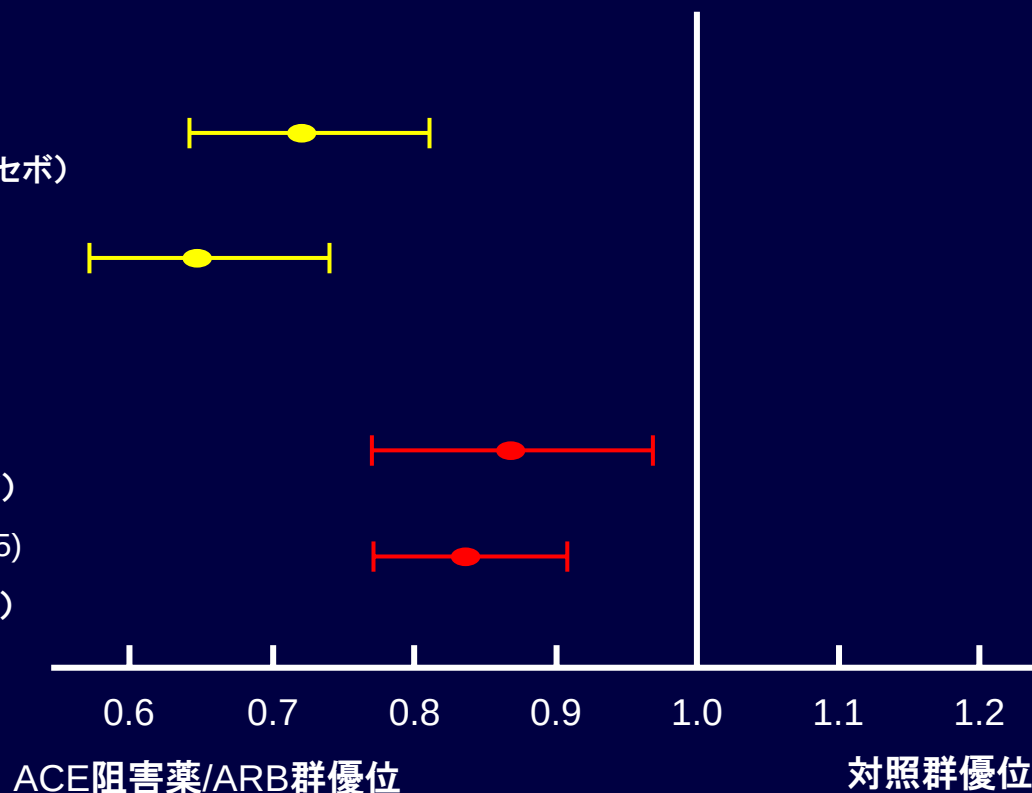
ARB

Val-HeFT試験⁴⁾

慢性心不全患者 (vs プラセボ)

CHARM-Overall試験⁵⁾

慢性心不全患者 (vs プラセボ)



1) *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435, 2) *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302,
3) *JAMA* 1995; 273: 1450-1456, 4) *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675, 5) *Lancet* 2003; 362; 759-766

AHAガイドライン

ACE阻害薬またはARBを推奨

心不全の高リスク患者

ステージA

心不全の高リスク患者
器質的心疾患あるいは
症状なし

治療目標

- ・高血圧の治療
- ・禁煙の推奨
- ・脂質異常症の治療
- ・定期的運動の推奨
- ・禁酒、不法薬物使用を禁止
- ・メタボリックシンドロームの管理

治療薬

- ・ACE阻害薬/ARB(血管疾患/糖尿病患者)

ステージB

器質的心疾患あり
心不全兆候・症状
なし

治療目標

- ・全項目をステージA以下に

治療薬

- ・ACE阻害薬/ARB
- ・β遮断薬

心不全患者

ステージC

器質的心疾患あり
心不全兆候の現症および
既往あり

治療目標

- ・全項目をステージA/B以下に
- ・食塩摂取制限
- ・治療薬(ルーチン使用)
 - ・体液貯留例には利尿薬
- ・ACE阻害薬
- ・β遮断薬
- ・治療薬(選択された症例)
 - ・アルドステロン拮抗薬
- ・ARB
- ・ギジタリス製剤
- ・ヒドララジン/硝酸薬
- ・デバイス(選択された症例)
 - ・両心室ペーシング
 - ・植込型除細動器

ステージD

特別な介入を要する
難治性心不全

治療目標

- ・適切な項目をステージA/B/C以下に
- ・治療レベルを再検討
- ・治療選択肢
- ・末期治療/ホスピス
- ・特別に考慮する項目
 - ・心移植
 - ・inotropes持続投与
 - ・装置による永続的サポート
 - ・開発段階の術式/薬剤

心不全患者におけるACE阻害薬とARBの併用効果

Val-HeFT試験/CHARM-Added試験

Val-HeFT試験¹⁾

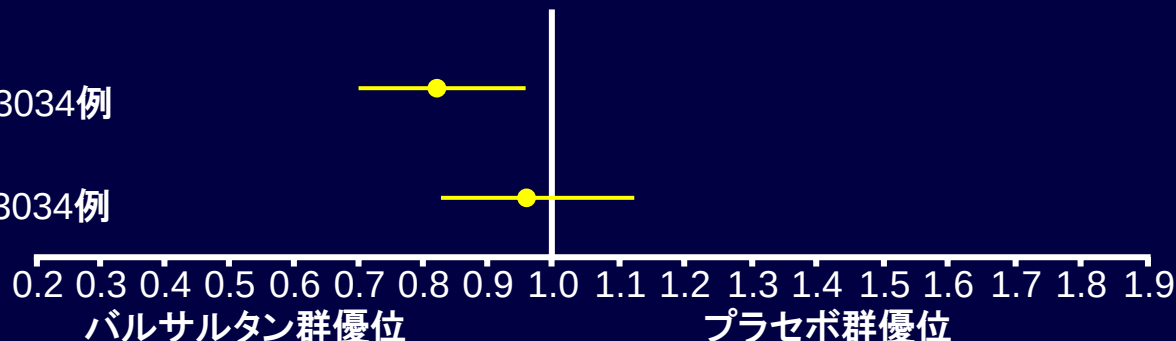
心血管複合エンドポイント*

ACE阻害薬(+), β 遮断薬(-) 3034例

全死亡

ACE阻害薬(+), β 遮断薬(-) 3034例

相対リスク(95%信頼区間)



*心血管複合イベント:全死亡、心停止後の蘇生、心不全悪化による入院、血管拡張薬等の点滴投与

CHARM-Added試験²⁾

全死亡+心不全による入院

ACE阻害薬を推奨用量で使用した

232/643

カンデサルタン群 プラセボ群

(イベント発生数/対象数)

275/648

ACE阻害薬を推奨用量で使用しない

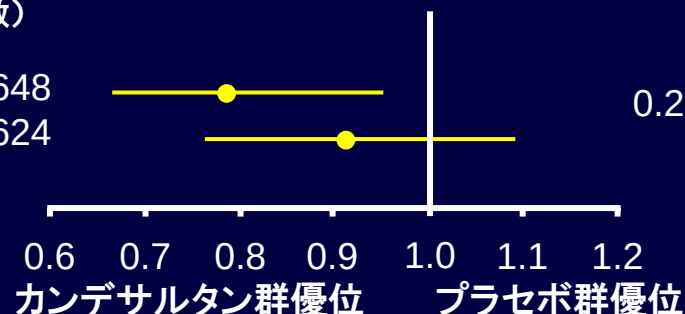
251/633

263/624

ハザード比
(95%信頼区間)

交互作用検定
(p値)

0.26



1) Cohn JN, et al: N Engl J Med 2001; 345: 1667-1675

2) McMurray JJV, et al: Lancet 2003; 362: 767-771

心筋梗塞に対するARBとACE阻害薬の論争

□ BMJ誌にレビュー掲載

- 「ARBが心筋梗塞を増やすかもしれない!？」

Verma S et.al. *BMJ* 2004;329;1248-1249

□ BPLTTCのメタ解析が報告される

- BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration): WHOとISHが設立した高血圧治療のメタ解析グループ
- 冠動脈疾患に関しては、ACE阻害薬が降圧を超えた予防効果を示したが、ARBでは降圧を超えた予防効果を示さなかった。

第15回 欧州高血圧学会 2005
J Hypertens. 2007; 25: 951-8

□ Circulation 誌でのディベート

- ARBが心筋梗塞を増やす? vs 増やさない? のディベート論文

Martin H et.al. *Circulation* 2006;114;838-854

表

米国保険政策研究局 (AHRQ) による
エビデンス評価の分類

Ia

evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials

ランダム化比較試験のメタアナリシスによる

Ib

evidence obtained from at least one randomized controlled trial

少なくとも一つのランダム化比較試験による

IIa

evidence obtained from at least one well controlled study without randomization

**少なくとも一つがよくデザインされた
非ランダム比較試験による**

IIb

evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study

**少なくとも一つの他のタイプの
よくデザインされた準実験的研究による**

III

evidence obtained from well designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies

**比較研究や相関研究、症例対照研究など、
よくデザインされた非実験的記述的研究による**

IV

evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

**専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の
臨床経験**

世界的なメタ解析グループBPLTTCとは

2000年 Lancet 誌（第1期解析の結果）

- ・結論:「ACE阻害薬、持続性Ca拮抗薬とも従来の降圧薬(β 遮断薬、利尿薬)と同様に心血管疾患予防効果が認められる」

2003年 Lancet 誌（第2期解析の結果）

- ・結論:「高血圧患者の心血管イベント抑制効果は降圧値と相関する」

2005年 第15回 ヨーロッパ高血圧学会

- ・第2期解析の結果を基に、
ACE阻害薬とARBの
「降圧を超えた効果」の比較に
関する研究成果を発表

HATORI CLINIC

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration

Second cycle of overview analyses



BPLTTCの意義

1. WHO(世界保健機構)とISH(国際高血圧学会)によって
設立された**科学的評価の高い**研究グループ
2. 製薬会社からのマーケティングの影響を受けていない
⇒**中立的な立場のグループである**
3. 試験採択基準や評価項目を事前に明らかにして**前向き**に
計画している(ほとんどのメタ解析データは後向き)
4. 分析にはすべて患者個人の生データを使用している
⇒**中立的な立場で解析している**
5. メタ回帰分析をおこない、降圧効果を補正している
⇒**中立的に臓器保護作用を評価している**

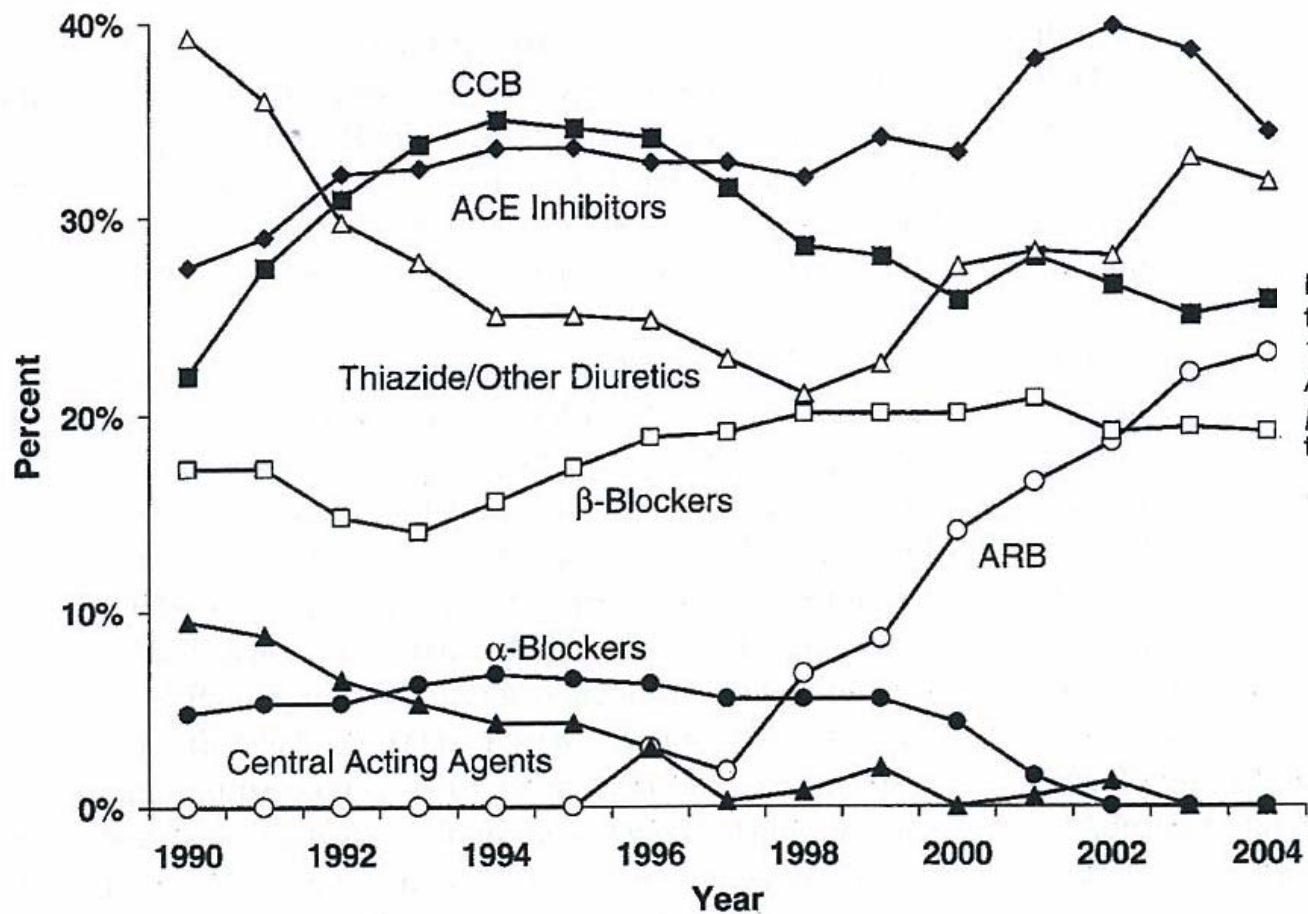
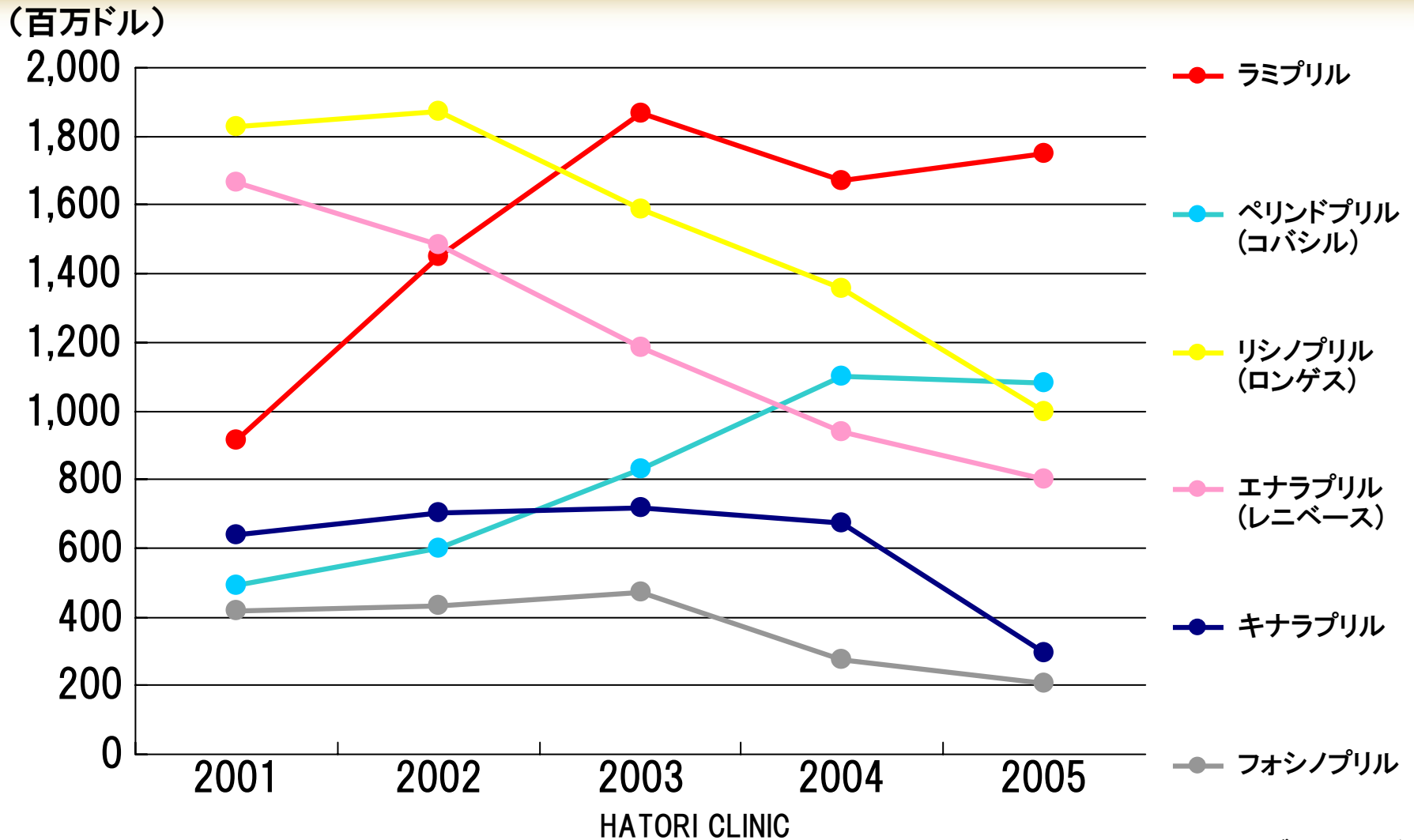
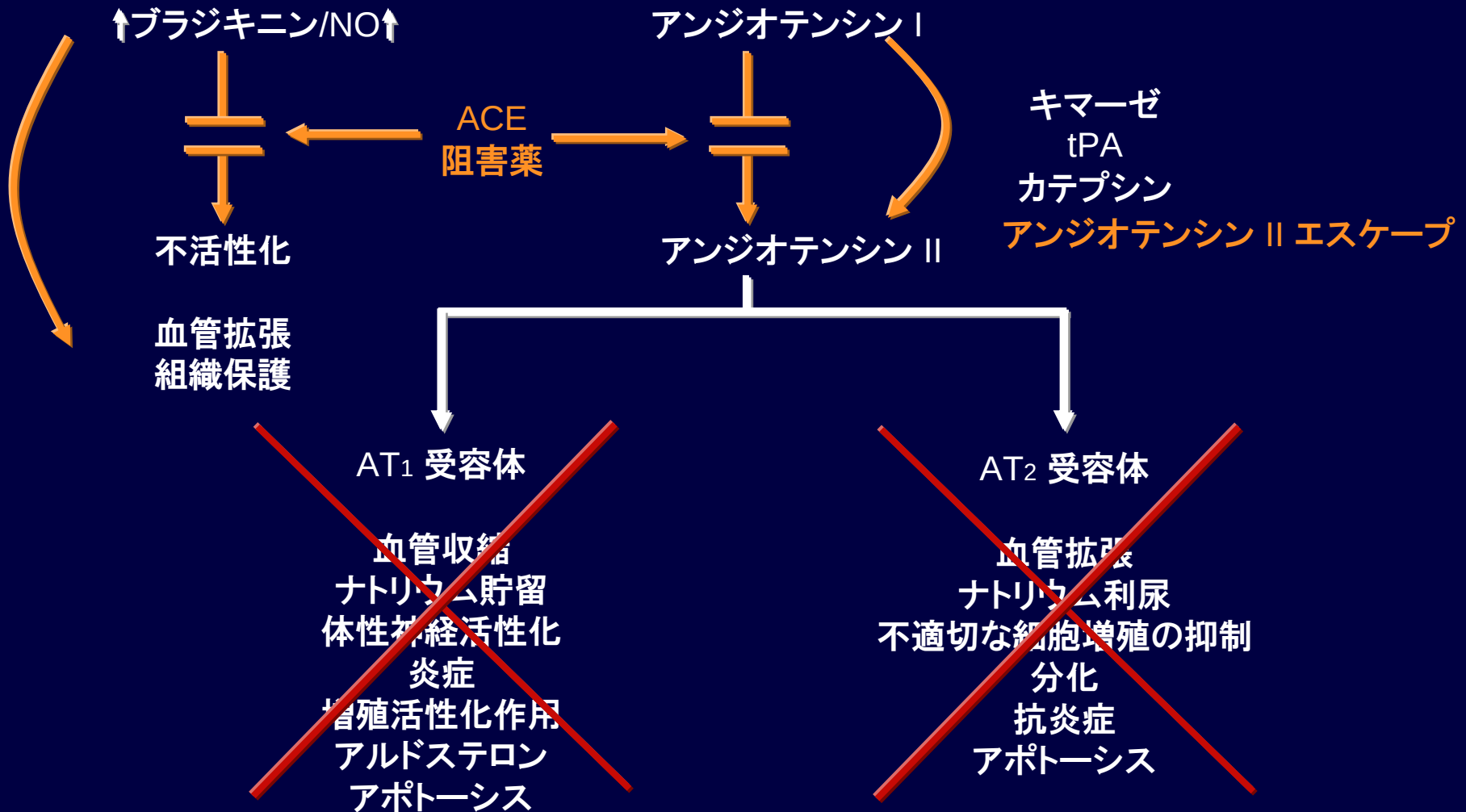


Figure 1. Long-term trends of antihypertensive drug prescribing (annual data 1990–2004). Drug classes include CCBs, ACE inhibitors, thiazide/other diuretics, β -blockers, α -blockers, ARBs, and central acting agents.

各ACE阻害薬の世界売上

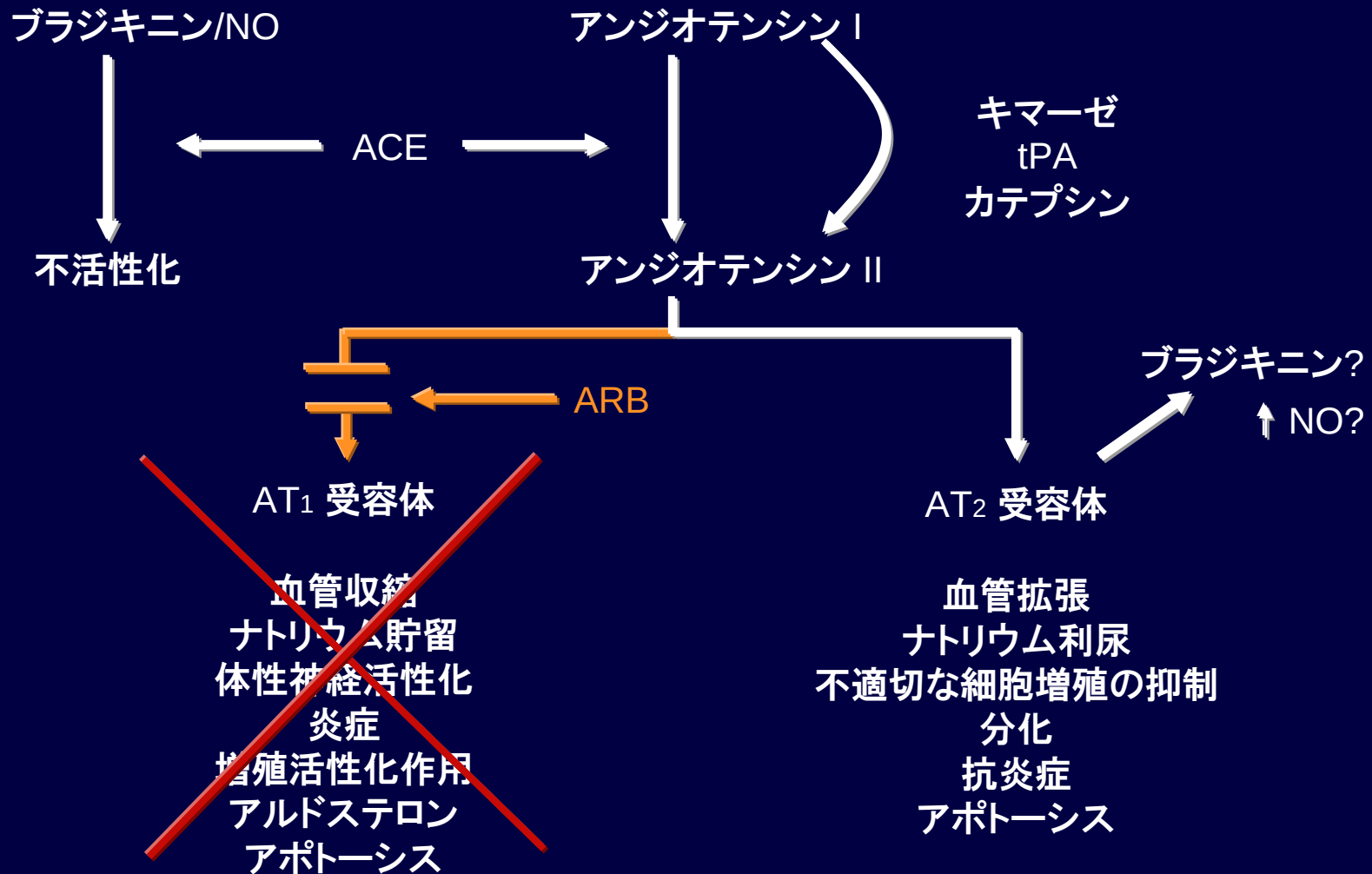


ACE阻害薬の作用機序



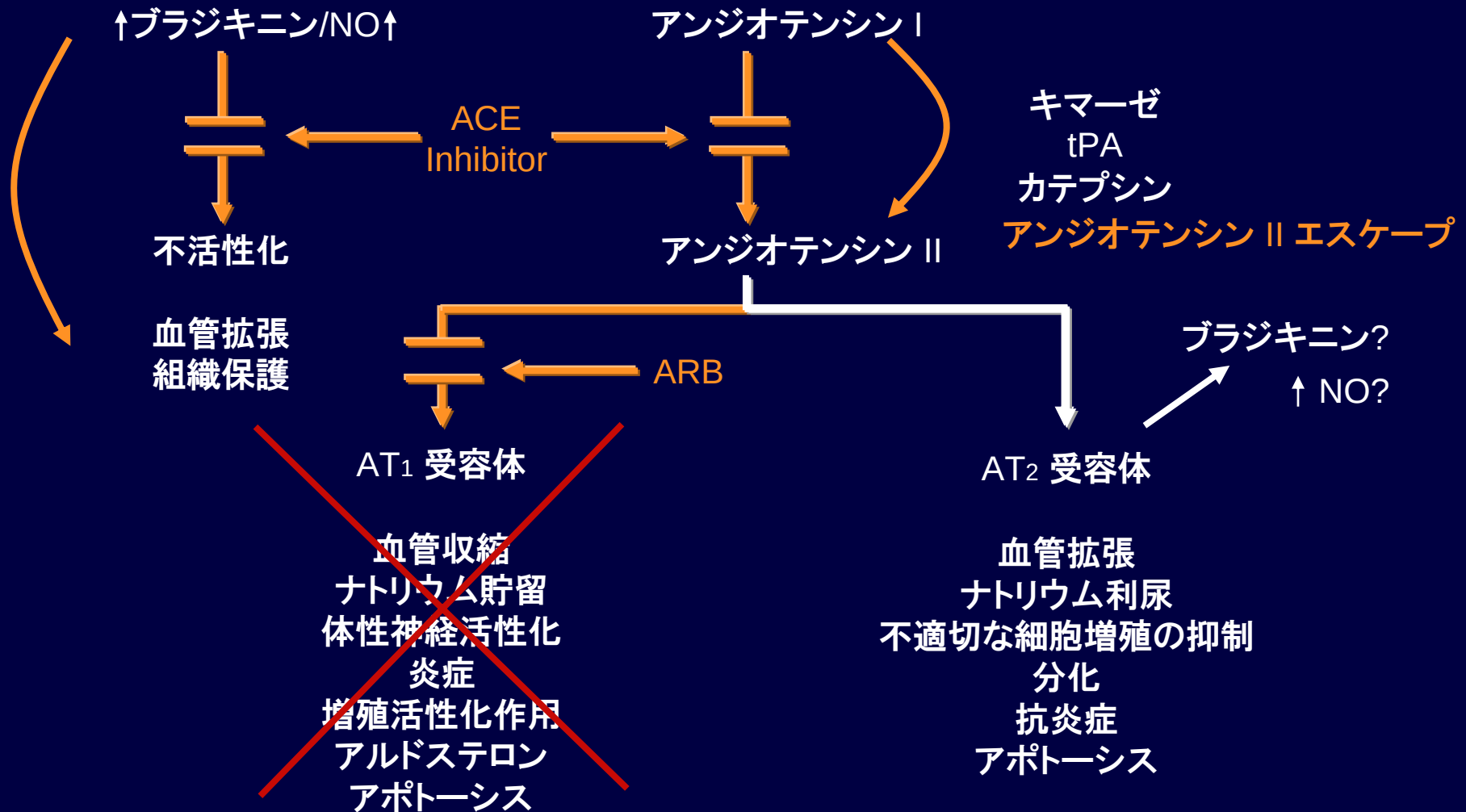
Hanon S., et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000;1:147–150; Chen R., et al. Hypertension 2003;42:542–547; Hurairah H., et al. Int J Clin Pract 2004;58:173–183; Steckelings U.M., et al. Peptides 2005;26:1401–1409

AT1受容体拮抗薬の作用機序



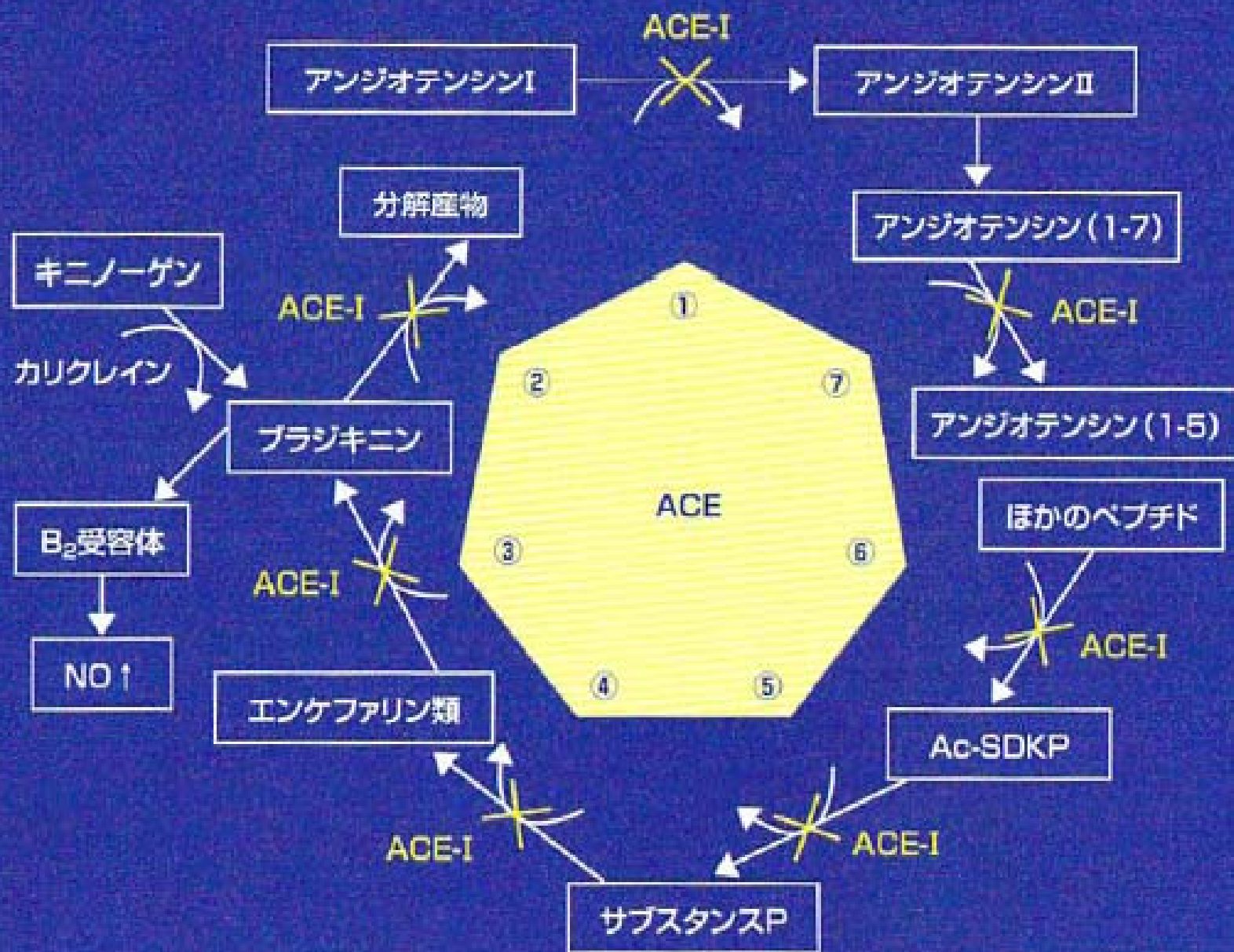
Hanon S., et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000;1:147-150; Chen R., et al. Hypertension 2003;42:542-547; Hurairah H., et al. Int J Clin Pract 2004;58:173-183; Steckelings U.M., et al. Peptides 2005;26:1401-1409

ACE阻害薬/ARB併用 による作用



Hanon S., et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000;1:147–150; Chen R., et al. Hypertension 2003;42:542–547; Hurairah H., et al. Int J Clin Pract 2004;58:173–183; Steckelings U.M., et al. Peptides 2005;26:1401–1409

図5 ACE-Iの酵素阻害薬としての作用



ARB 降圧効果の人種差(PDR*2005年版)

一般名	PDR 2005年版の記載
losartan	COZAAR は人種にかかわらず血圧低下に効果があるが、黒人(一般に低レニン)では効果がやや弱い。
valsartan	降圧効果は年齢、性別、人種と無関係である。人種差がないことは、蓄積されたデータに基づいているが、注意深く検討すべきである。 なぜならばレニン・アンジオテンシン系に作用する降圧薬(ACE阻害薬とARB)は、一般に高レニン高血圧患者(白人で頻度が高い)よりも低レニン高血圧患者(黒人で頻度が高い)で有効性が低いことが知られているからである。以前より知られているこれらの知見と異なる理由は不明である。
candesartan	カンデサルタン は人種にかかわらず血圧低下に効果があるが、黒人(一般に低レニン)では効果がやや弱い。このことはARBとACE阻害薬で一般的な事実である。
telmisartan	黒人(一般に低レニン)における血圧低下作用は、白人より著しく効果が弱い。このことは、すべてではないがARBとACE阻害薬で一般的である。
olmesartan	他のACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬と同様に、降圧効果は黒人で弱い。

PROTECTION

プログラム

Program of Research to show Telmisartan End-organ protection (5,500例以上)

PROBE法

PRISMA I & II

ACE阻害薬との降圧効果比較(n=1,500)
ミカルディス vs ラミプリル

SMOOTH

肥満を伴う糖尿病(n=750)
ミカルディス+HCTZ vs
バルサルタン+HCTZ

ATHOS

高齢者/収縮期高血圧(n=800)
ミカルディス+HCTZ vs
アムロジピン+HCTZ

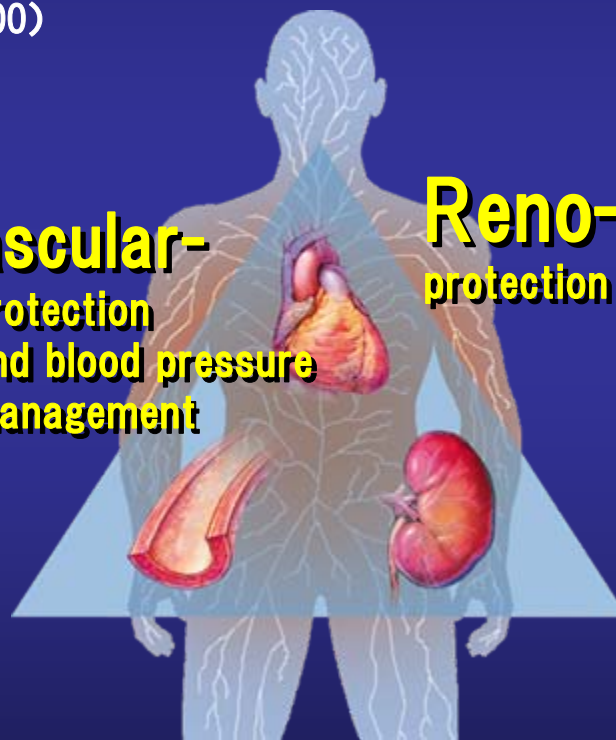
ARBs FDC

ARBの降圧効果比較(n=800)
ミカルディス+HCTZ vs
ロサルタン+HCTZ

(HCTZ:ヒドロクロチアチド)

**Vascular-
protection
and blood pressure
management**

**Reno-
protection**



二重盲検比較試験

DETAIL

糖尿病性腎症(n=250)
ミカルディス vs エナラプリル

AMADEO

糖尿病性腎症(n=750)
ミカルディス vs ロサルタン

VIVALDI

糖尿病性腎症(n=750)
ミカルディス vs バルサルタン

TRENDY

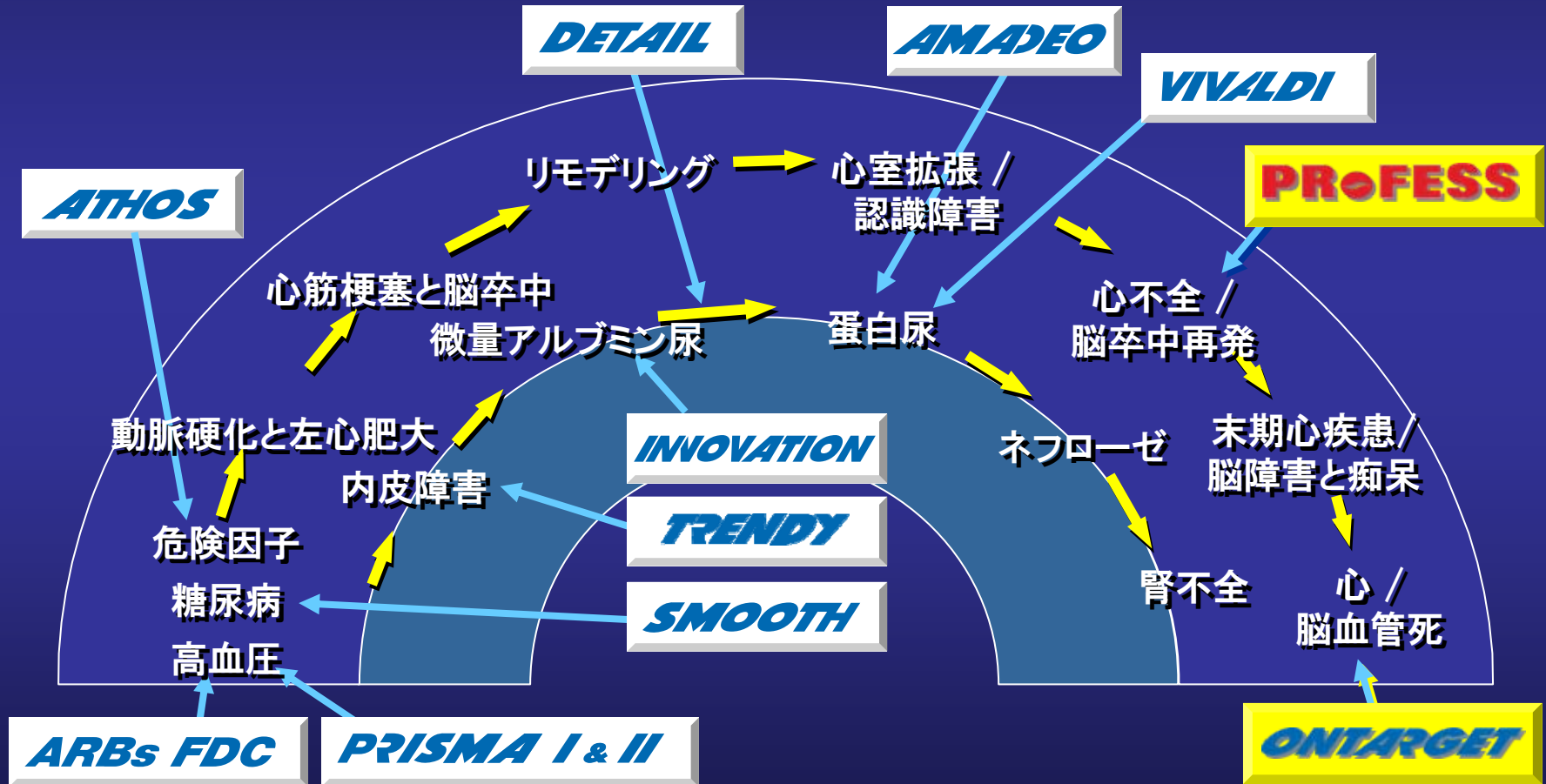
腎血管内皮機能(n=87)
ミカルディス vs ラミプリル

INNOVATION

糖尿病性腎症(n=450)
ミカルディス vs プラセボ

ONTARGET PROFESS

進行中のミカルディス臨床試験



幅広い適応を有するACE阻害薬

～FDAの適応症より～

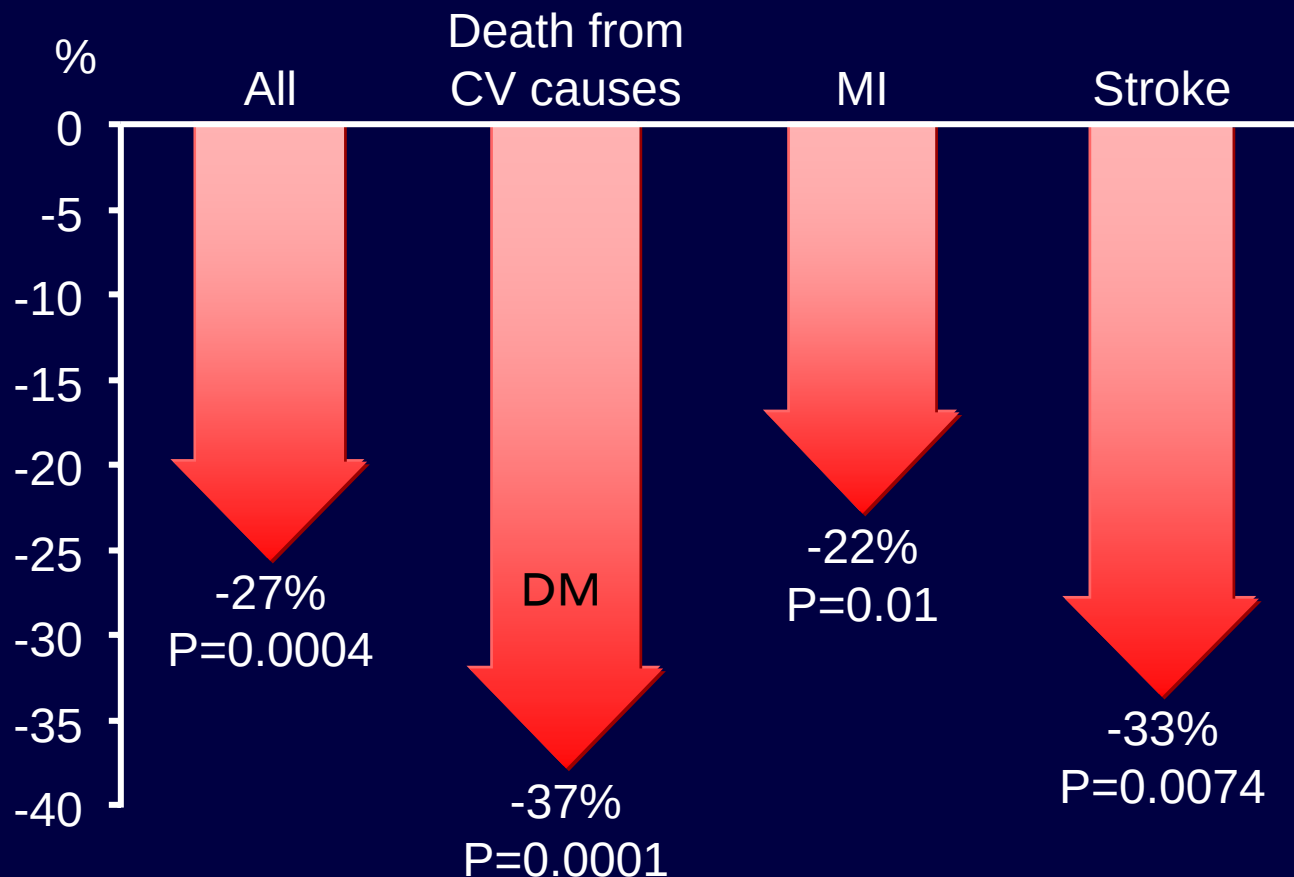
高血圧症	うっ血性心不全	左室不全	心筋梗塞、 脳卒中、 心血管死の予防
全ACE阻害薬	カプトプリル エナラプリル フォシノプリル リシノプリル キナプリル ラミプリル	カプトプリル エナラプリル リシノプリル ラミプリル	ラミプリル

MICRO-HOPE Study

—Primary Outcomes—

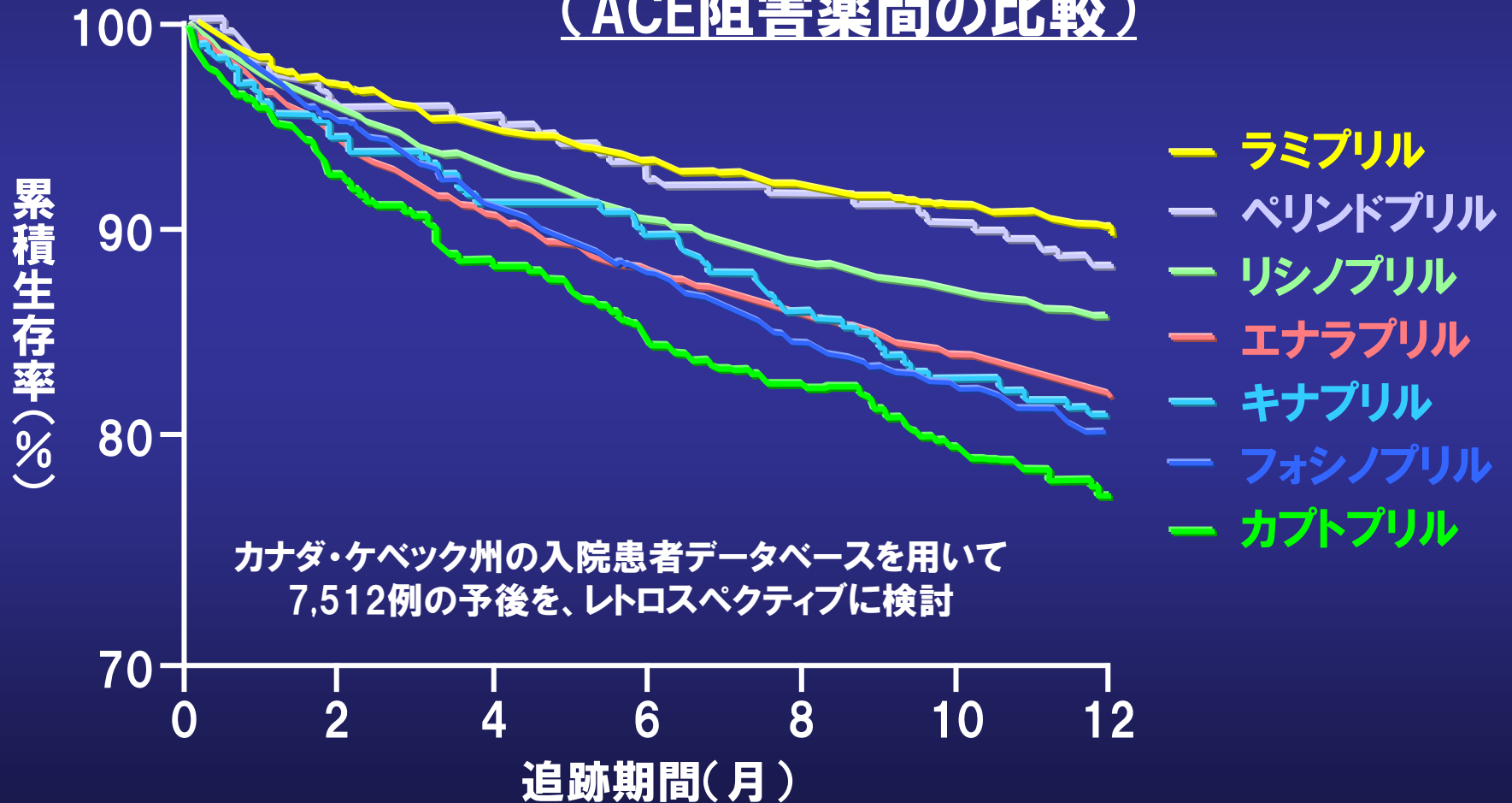
Risk reduction for treatment with Ramipril vs. Placebo

(Ramipril : n=1,808, Placebo : n=1,769)



他のACE阻害薬を凌駕する ラミプリルの優れた効果

急性心筋梗塞患者における累積生存率 (ACE阻害薬間の比較)



薬事・食品衛生審議会 動物用医薬品等部会議事録

平成14年5月 農水省

国内での検討ですが、国内での臨床試験で心不全と診断された犬 89頭を用いて、プラセボを対照とした臨床試験を行っております。ラミプリル投与群の2頭が開始後数日で死亡しておりますが、これは心不全に伴う肺水腫が急変して死の転帰をとったものであり、ラミプリル自体にその原因を帰することはできなかったということでございます。

その他、一部に一過性の下痢が認められておりますが、臨床検査成績において、ラミプリル投与による悪影響は特に観察されなかったとしております。

50ページの4行目からですが、慢性毒性試験の結果から、ラミプリル 2.5mg/kgの12か月連続経口投与において、健康ビーグル犬に対して何ら作用を及ぼさなかったことが明らかとなっているということでございます。

以上の三つの検討により、ラミプリル 0.125～0.25mg/kg（臨床適用量）での投与は心不全の犬の治療に対して安全性は高いと判断されたと結論しております。

動物用医薬品 要指示



バントップ®錠 1.25

バントップ®錠 2.5

バントップ®錠は犬の慢性心不全の改善に用いられる、新しい
世代のACE阻害薬です。有効成分のラミプリル
は、海外では人
体用に抗高血圧薬および心不全予防薬として用
いられ、動物
では犬のうっ血性心不全に広く使用されていま
す。

成分及び分量	バントップ®錠 1.25 1.25mg/錠 バントップ®錠 2.5 2.5mg/錠
効能又は効果	犬: 僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全の改善
包装	28錠、240錠
詳細情報	パンフレット(PDF; 357KB)

ONTARGET

ONgoing Telmisartan Alone and
in combination with Ramipril Global Endpoint Trial

**心血管イベント抑制を主要評価項目とした
ARB 史上最大規模の臨床試験**

目的

ONTARGET臨床試験プログラムは、ONTARGET試験とTRANSCEND試験の2つの臨床試験から構成され、心血管イベントの高いリスク患者を対象に、心血管イベント抑制効果を検討

ONTARGET 試験の主要目的

ARB vs. ACE阻害薬

ミカルディス単独投与のラミプリル単独投与に対する非劣性の検討

ARB+ACE阻害薬 vs. ACE阻害薬

両剤併用投与のラミプリル単独投与に対する優越性の検討

TRANSCEND 試験の主要目的

ARB vs. プラセボ

ACE阻害薬に忍容性のない患者におけるミカルディス投与のプラセボに対する優越性の検討

試験概要

対象患者

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のいずれかを有する55歳以上の患者25,620例

対 象 国

世界40カ国 733施設

試 験 薬

ミカルディス 80mg
ラミプリル 10mg
ミカルディス 80mg＋ラミプリル 10mg

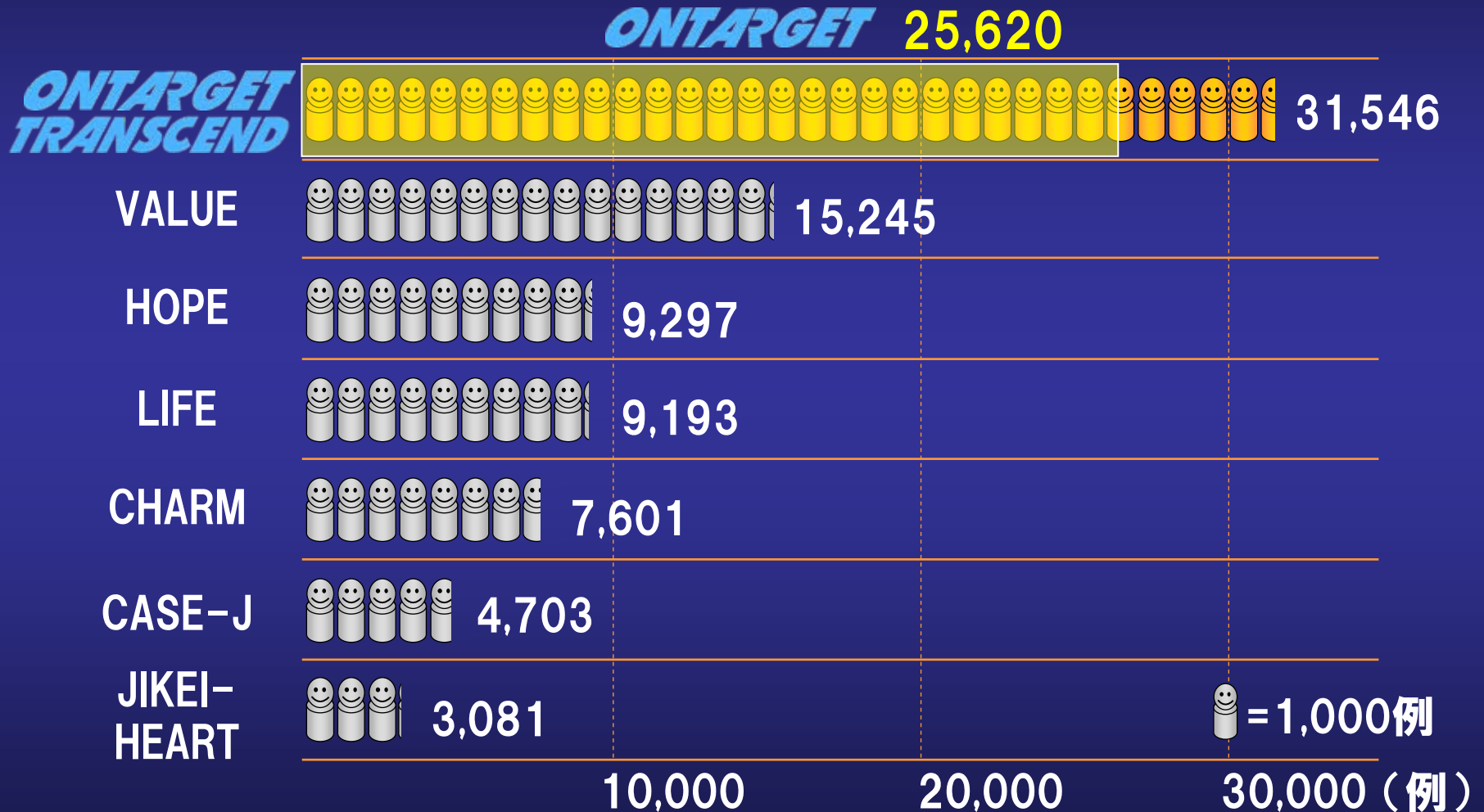
観察期間

56ヶ月（4.7年）

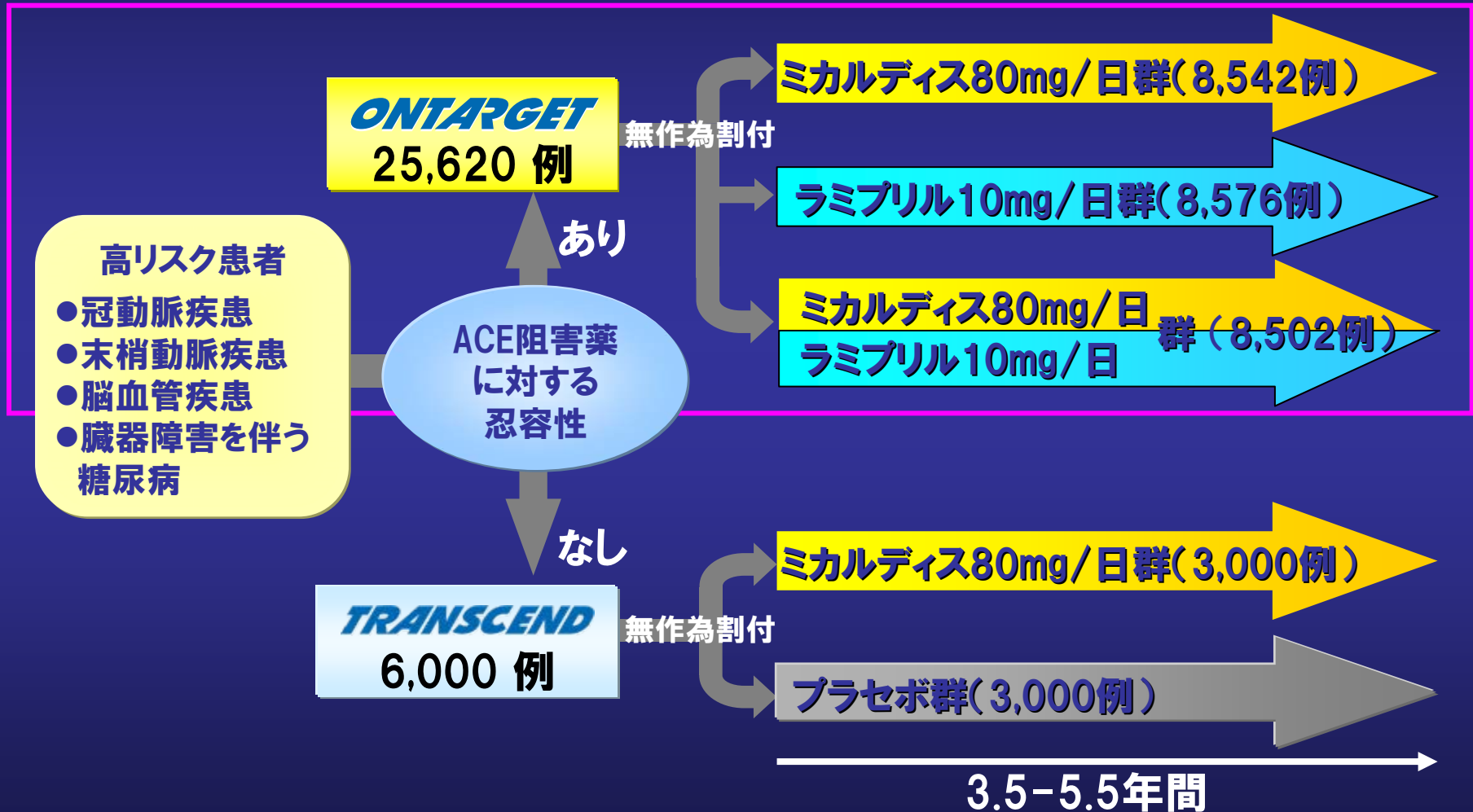
試験方法

無作為化2重盲検比較試験

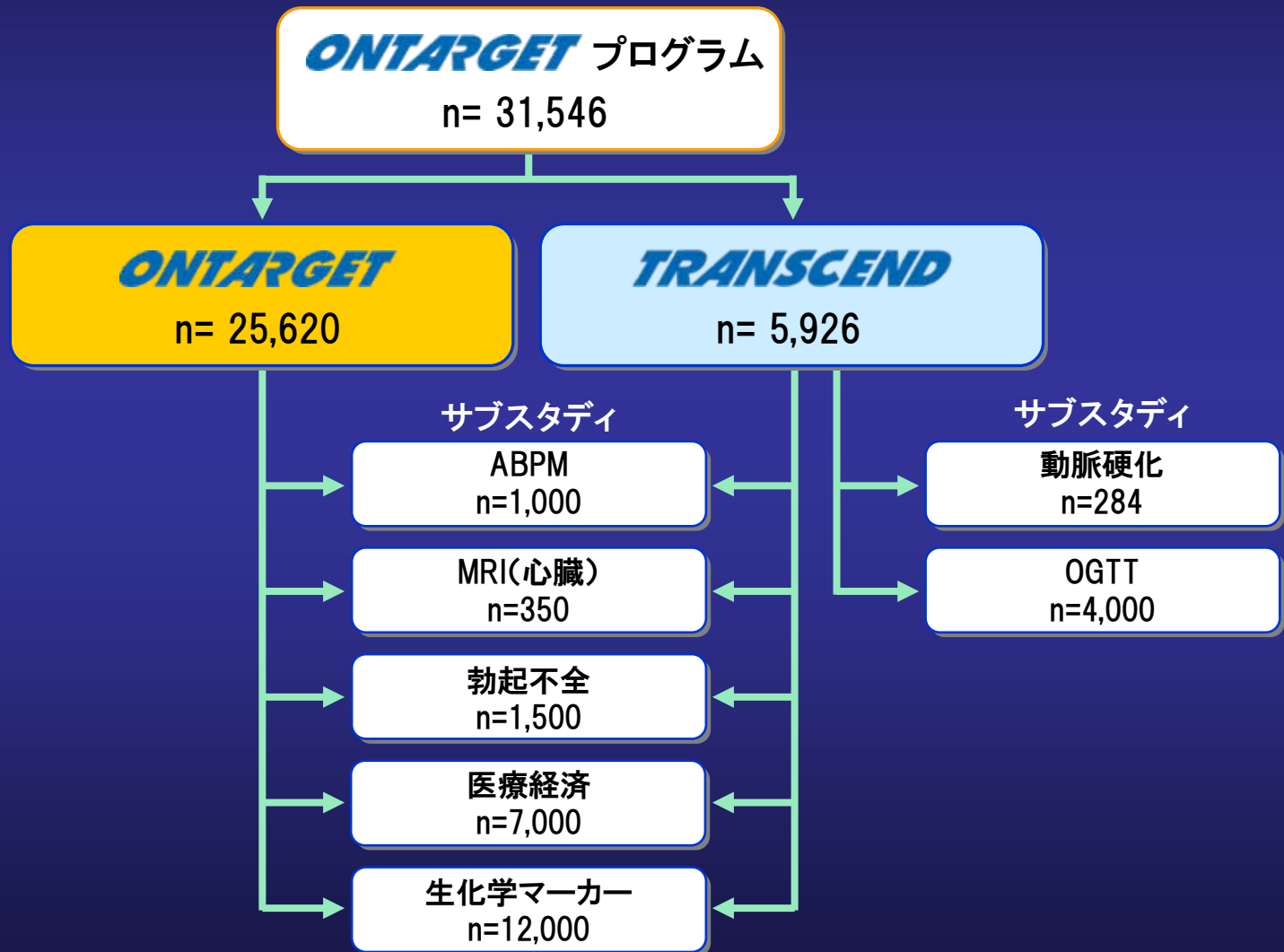
ARB史上最大規模の臨床試験



試験デザイン



サブスタディ



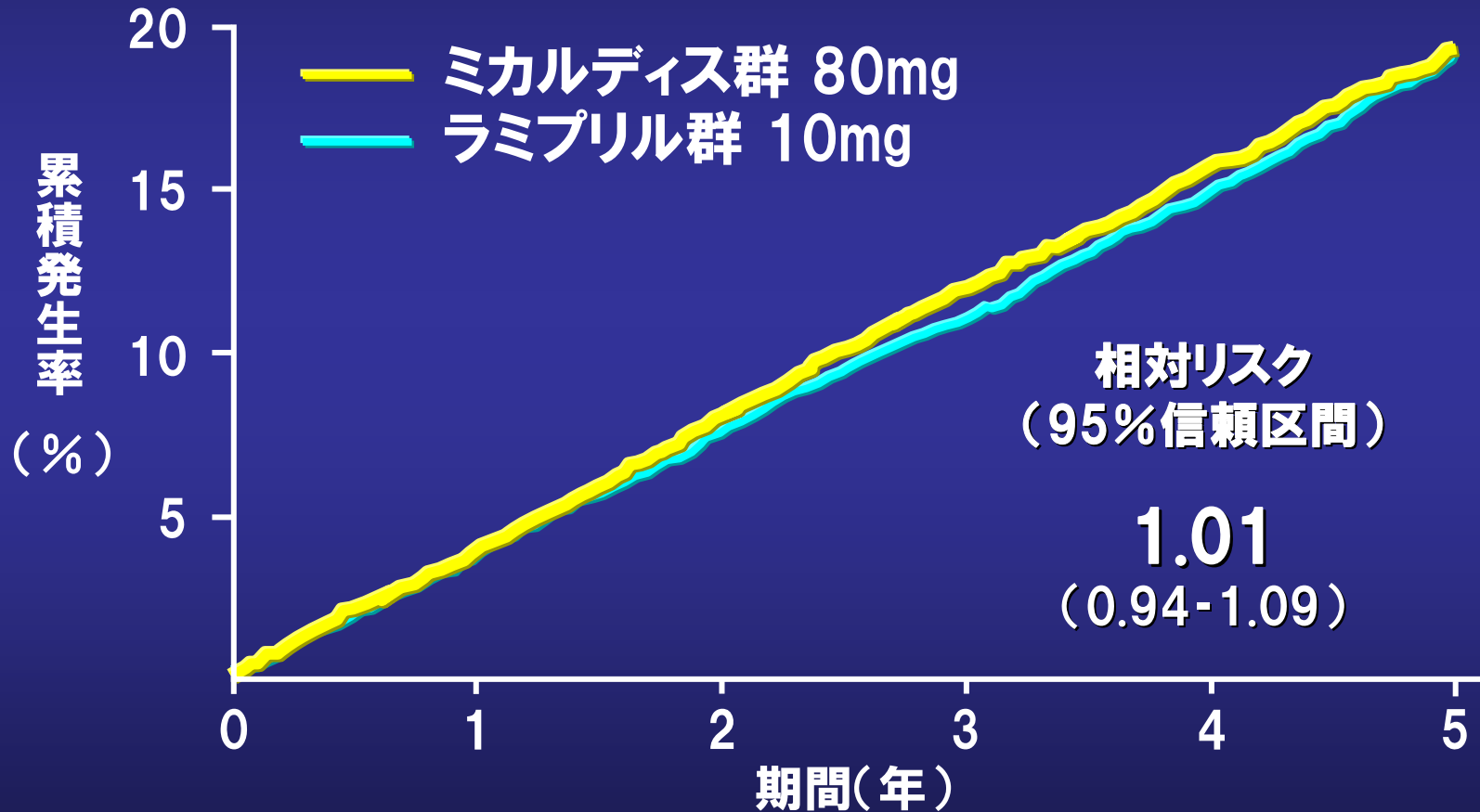
血圧の推移(単剤)

良好な血圧コントロールを実現

		ベースライン	6週後の 降圧度	試験期間中の 降圧度の差 (vs. ラミプリル)
ミカルディス 80mg	SBP (mmHg)	141.7±17.2	-7.5	-0.9
	DBP (mmHg)	82.1±10.4	-5.0	-0.6
ラミプリル 10mg	SBP (mmHg)	141.8±17.4	-6.4	
	DBP (mmHg)	82.1±10.4	-4.3	

主要評価項目 ミカルディスはラミプリルと同等である

複合心血管イベント*の発症

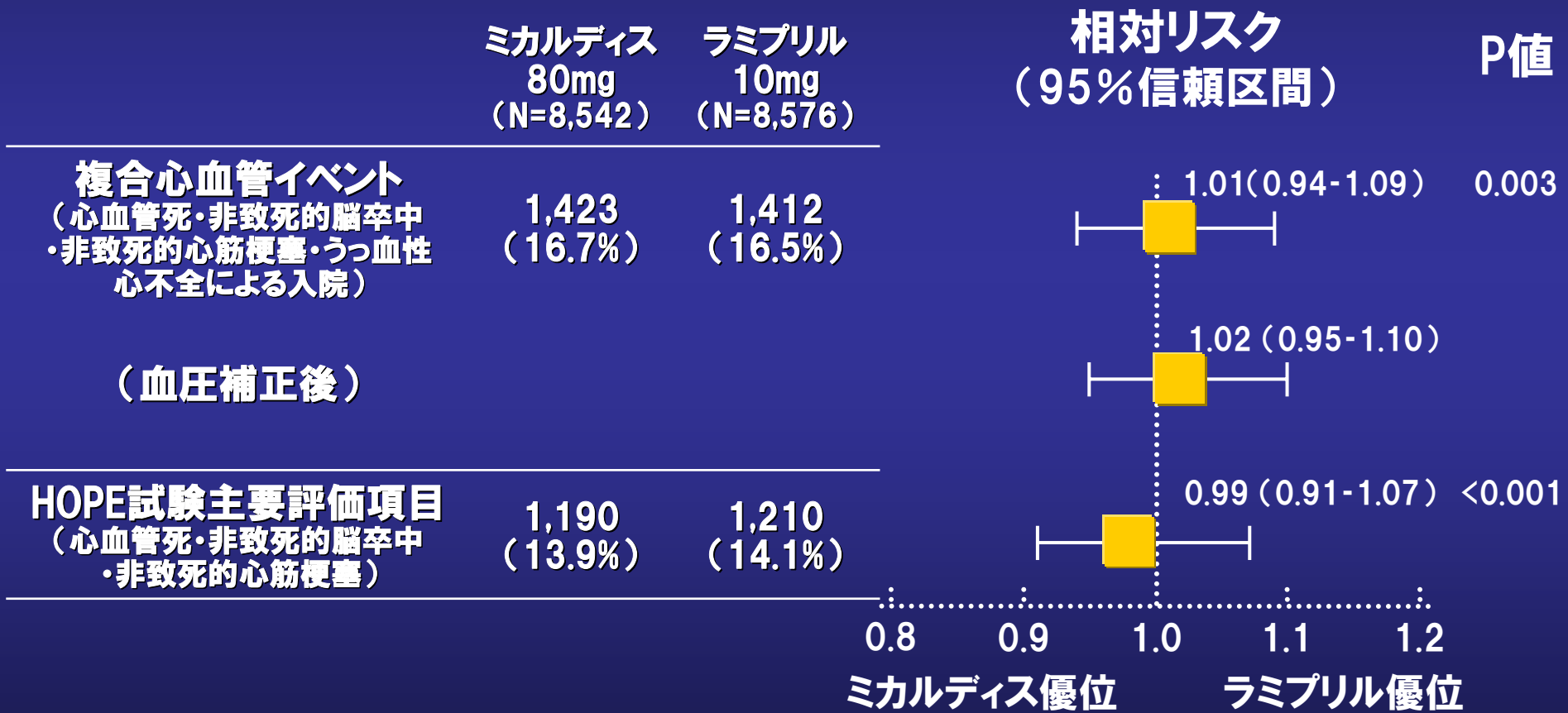


* 心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、うっ血性心不全による入院

The ONTARGET Investigators: N Engl J Med 358: 1547-1559, 2008

HATORI CLINIC

主要評価項目 血圧補正を行っても同等を証明

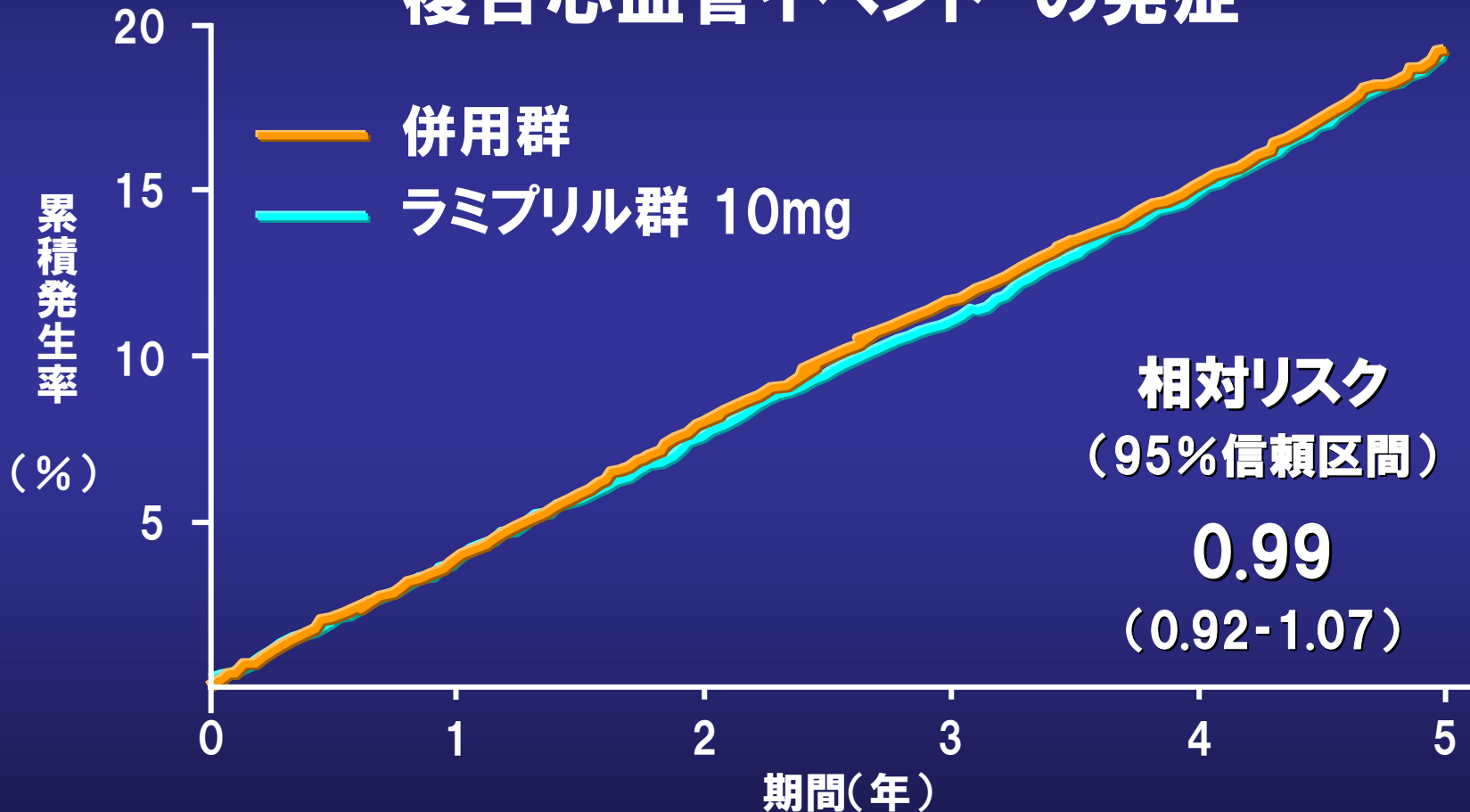


血圧の推移(併用)

		ベースライン	6週後の 降圧度	試験期間中の 降圧度の差 (vs. ラミプリル)
併用	SBP(mmHg)	141.9±17.6	-9.8	-2.4
	DBP(mmHg)	82.1±10.4	-6.3	-1.4
ラミプリル 10mg	SBP(mmHg)	141.8±17.4	-6.4	
	DBP(mmHg)	82.1±10.4	-4.3	

主要評価項目（併用）
結果は同等であった

複合心血管イベント*の発症



* 心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、うっ血性心不全による入院

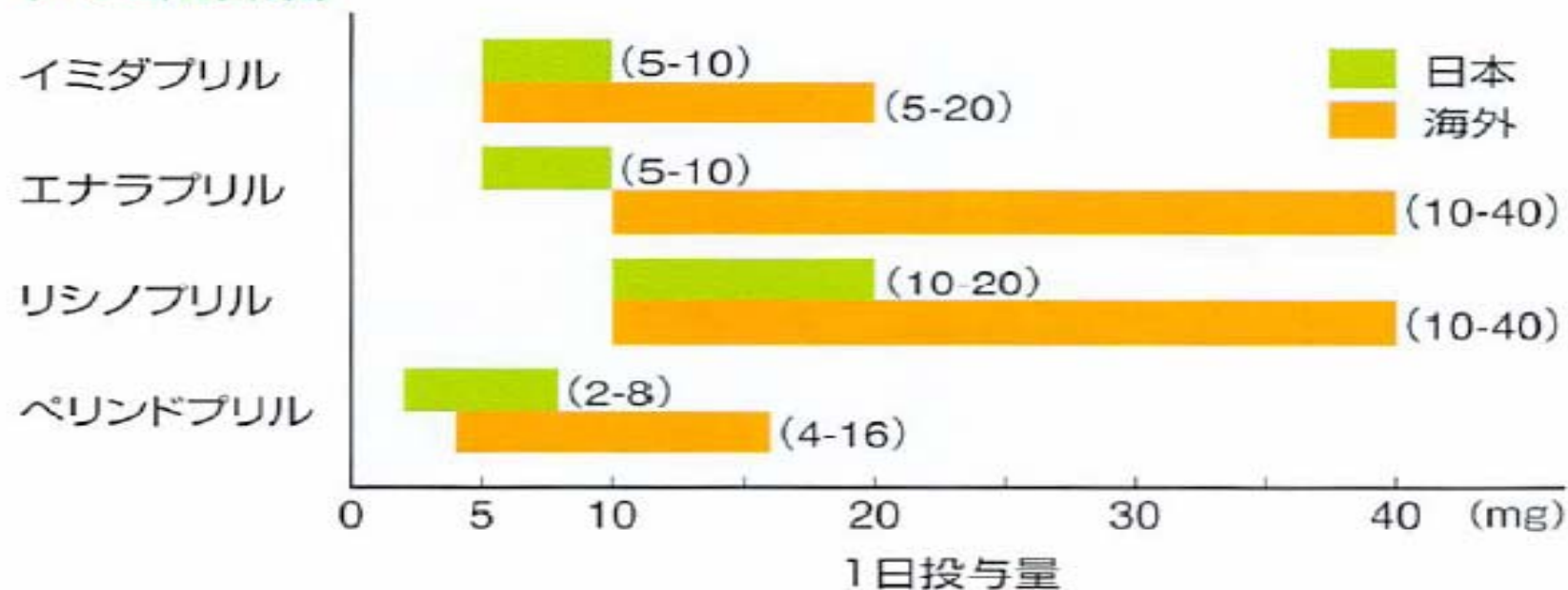
服薬中止の理由(併用)

有害事象	併用 (N=8,502)	ラミプリル 10mg (N=8,576)	P値
低血圧 (Hypotensive symptoms)	406	149	<0.001
失神 (Syncope)	29	15	0.03
咳嗽 (Cough)	392	360	0.19
下痢 (Diarrhea)	39	12	<0.001
血管性浮腫 (Angioedema)	18	25	0.30
腎機能異常 (Renal impairment)	94	60	<0.001

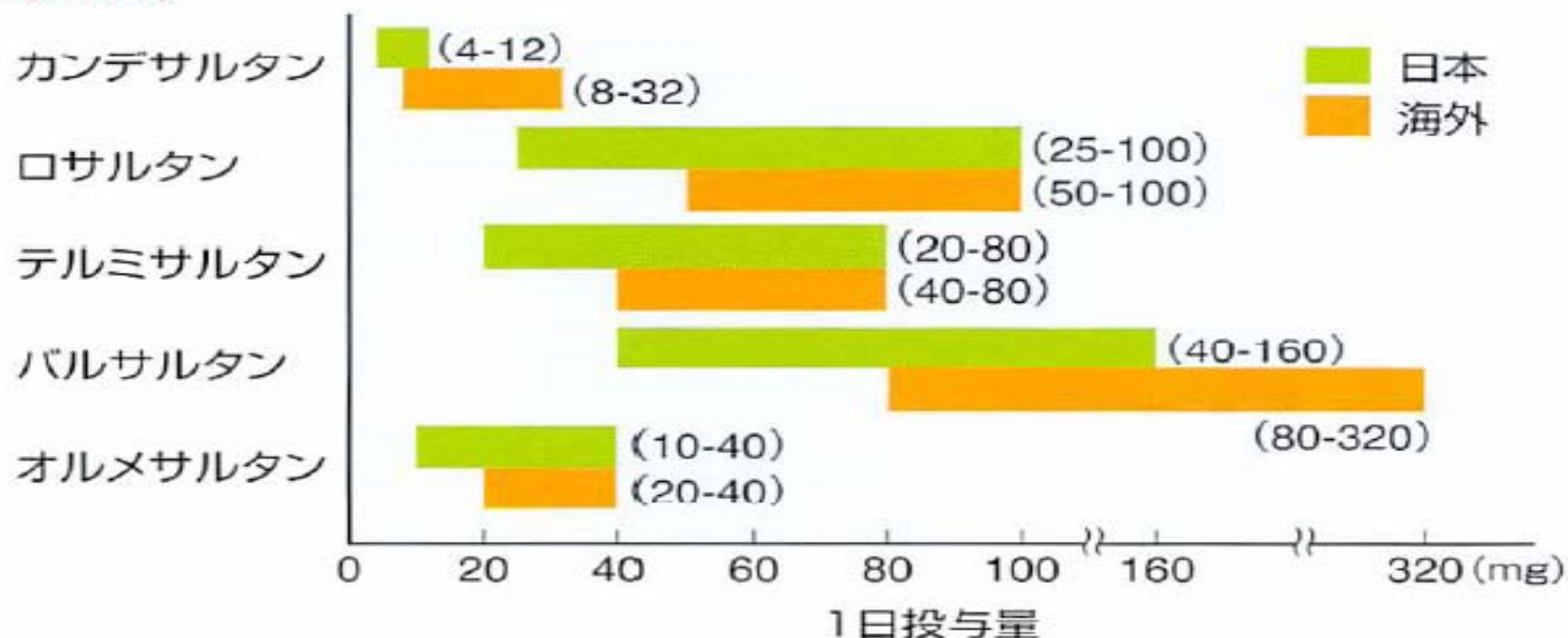
ONTARGET試験のポイント

1. ARB史上最大規模のエビデンスである。
2. ミカルディスは、世界で最も使用経験がある強力なACE阻害薬であるラミプリルと同等の心血管イベント抑制効果を初めて証明した。
3. ミカルディスはラミプリルと比較して高い忍容性が認められた。
4. ミカルディスはラミプリルと同等の心筋梗塞抑制効果を証明した。BPLTTCなどで示されていた冠動脈疾患患者へのARB投与の懸念をミカルディスは払拭した。

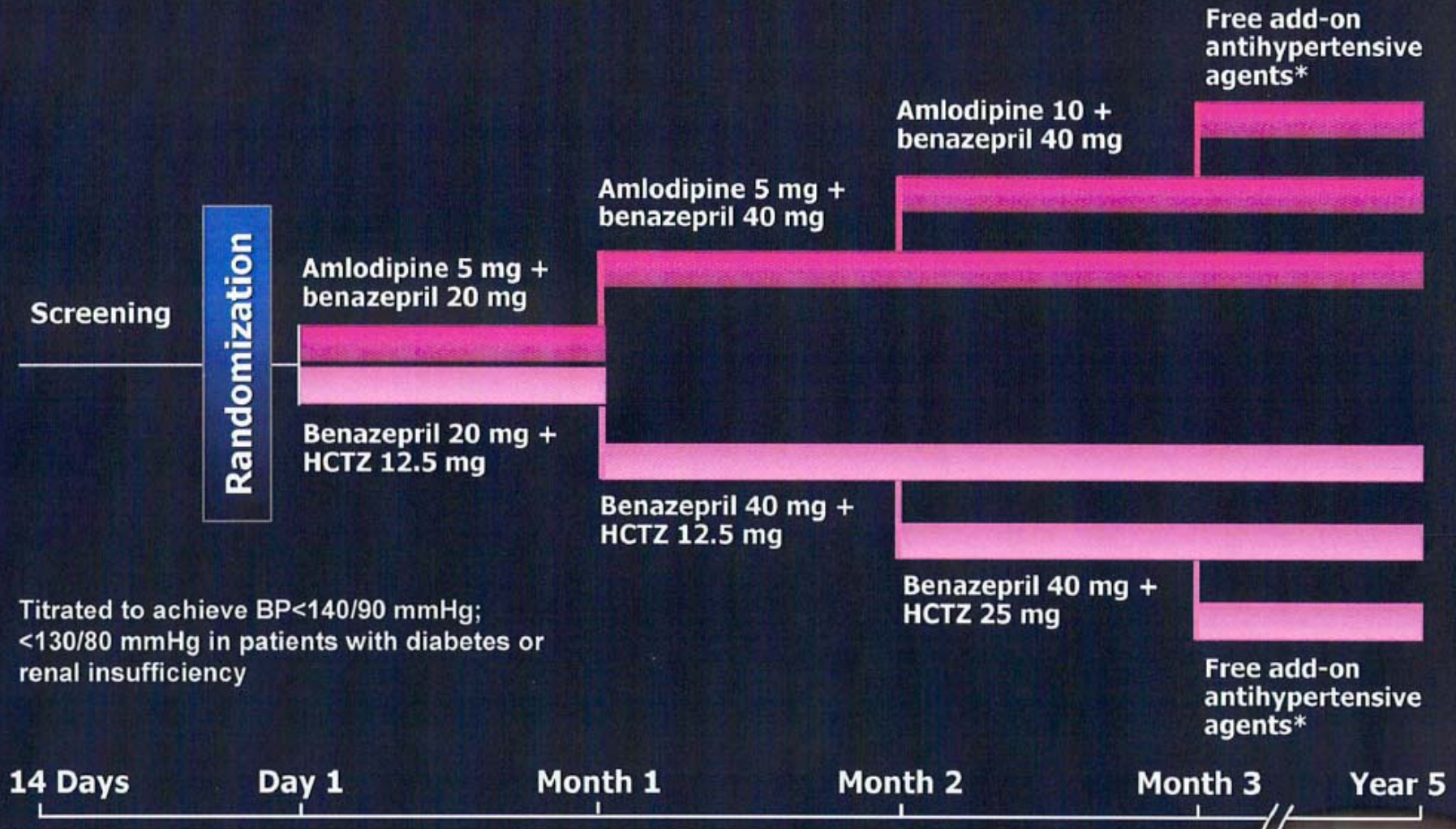
〈ACE阻害薬〉



〈ARB〉



ACCOMPLISH: Design



*Beta blockers; alpha blockers; clonidine; (loop diuretics).

Jamerson KA et al. *Am J Hypertens*. 2003;16(part2)193A



Conclusions

ACCOMPLISH achieved exceptional BP control with combination therapy providing a new option for cardiovascular risk reduction to millions of patients with hypertension.

The results of ACCOMPLISH provide compelling evidence for initial combination therapy with ACEI / CCB and challenge current diuretic-based guidelines.



国際規模の多施設共同プラセボ対象二重盲検比較試験

●症例選定基準：

80歳以上
収縮期血圧：160-199mmHg
かつ拡張期血圧：＜110 mmHg
インフォームドコンセントの取得

●症例除外基準：

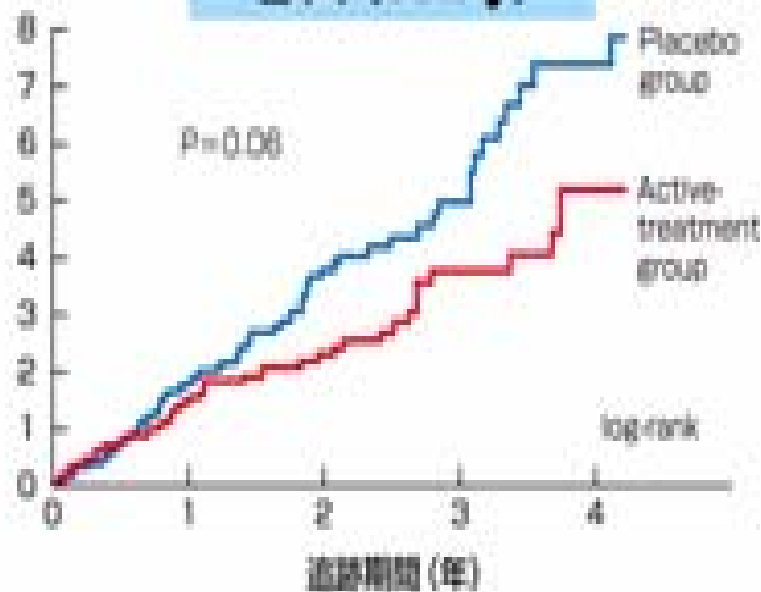
立位収縮期血圧＜140mmHg
発症6ヶ月以内の脳卒中
認知症
日常看護が必要な症例

●一次エンドポイント：

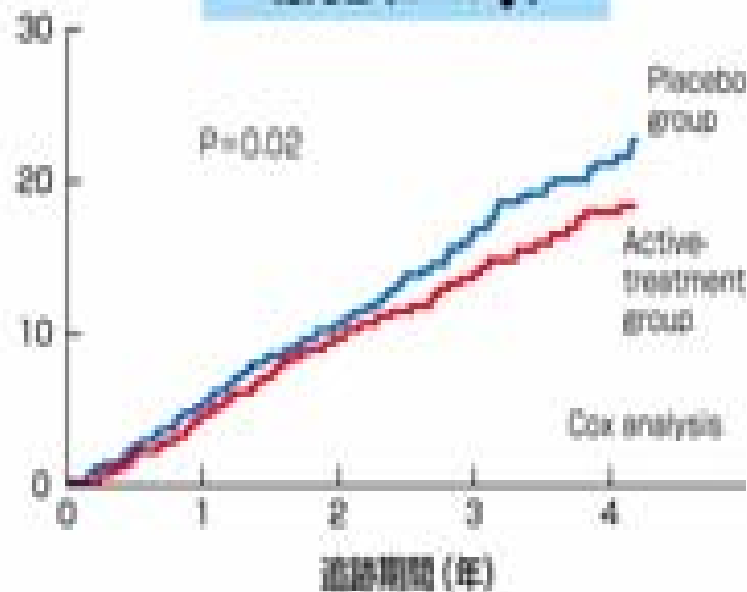
脳卒中（致死性&非致死性）



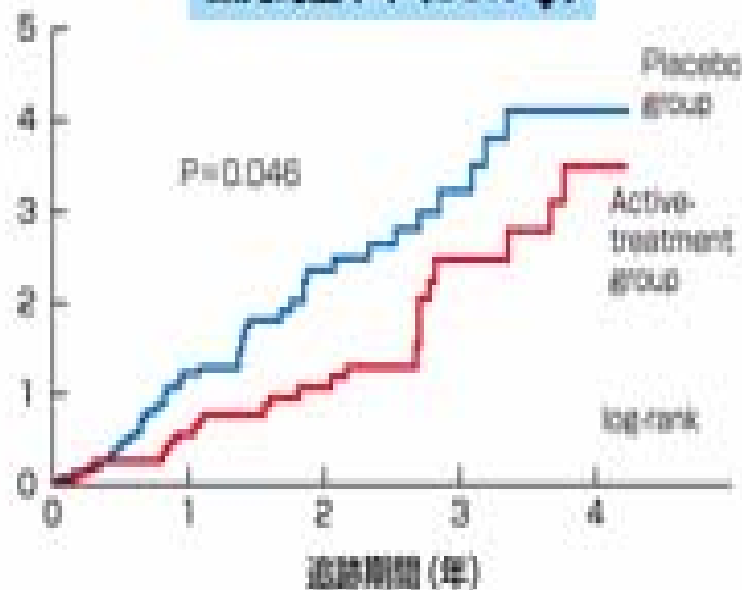
脳卒中 (30% ↓)



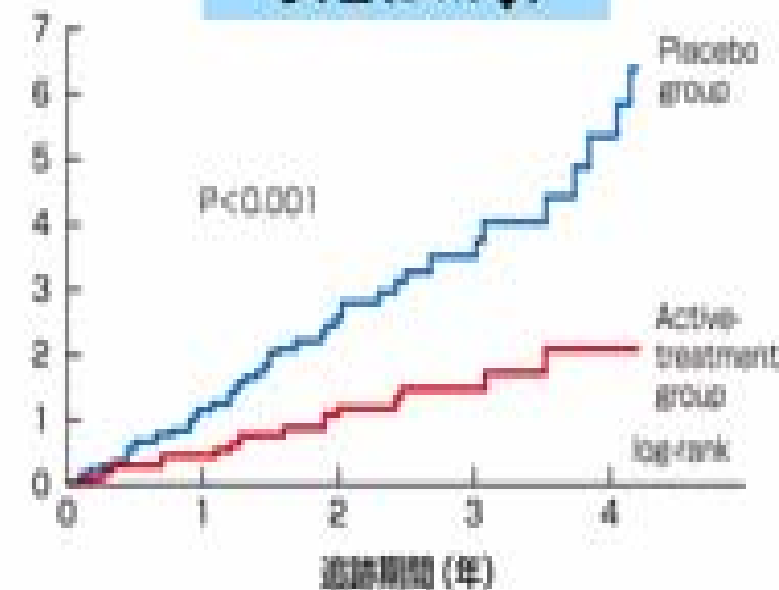
総死亡 (21% ↓)



致死性脳卒中 (39% ↓)



心不全 (64% ↓)



すべての適応を持つACE阻害薬

～JNC-7より～

推奨薬剤 積極適応	利尿薬	β 遮断薬	ACE	ARB	CCB	アルドステロン拮抗薬
心不全	●	●	●	●		●
心筋梗塞の既往		●	●			●
冠動脈疾患の高リスク	●	●	●		●	
糖尿病	●	●	●	●	●	
慢性腎疾患			●	●		
脳卒中の再発予防	●		●			

すべての適応を持つACEI ARB

～JNC-7よりJNC-8へ～

推奨薬剤 積極適応	利尿薬	β遮断薬	ACE	ARB	CCB	アルドステロ ン拮抗薬
心不全	●	●	●	●		●
心筋梗塞の既往		●	●	ONTARG ET		●
冠動脈疾患の高リスク	●	●	●	ONTARG ET	●	
糖尿病	●	●	●	●	●	
慢性腎疾患			●	●		
脳卒中の再発予防	●		●	PRoFESS		

日本人本態性高血圧患者における、低用量利尿薬使用の糖尿病新規発症リスクを評価するランダム化臨床試験

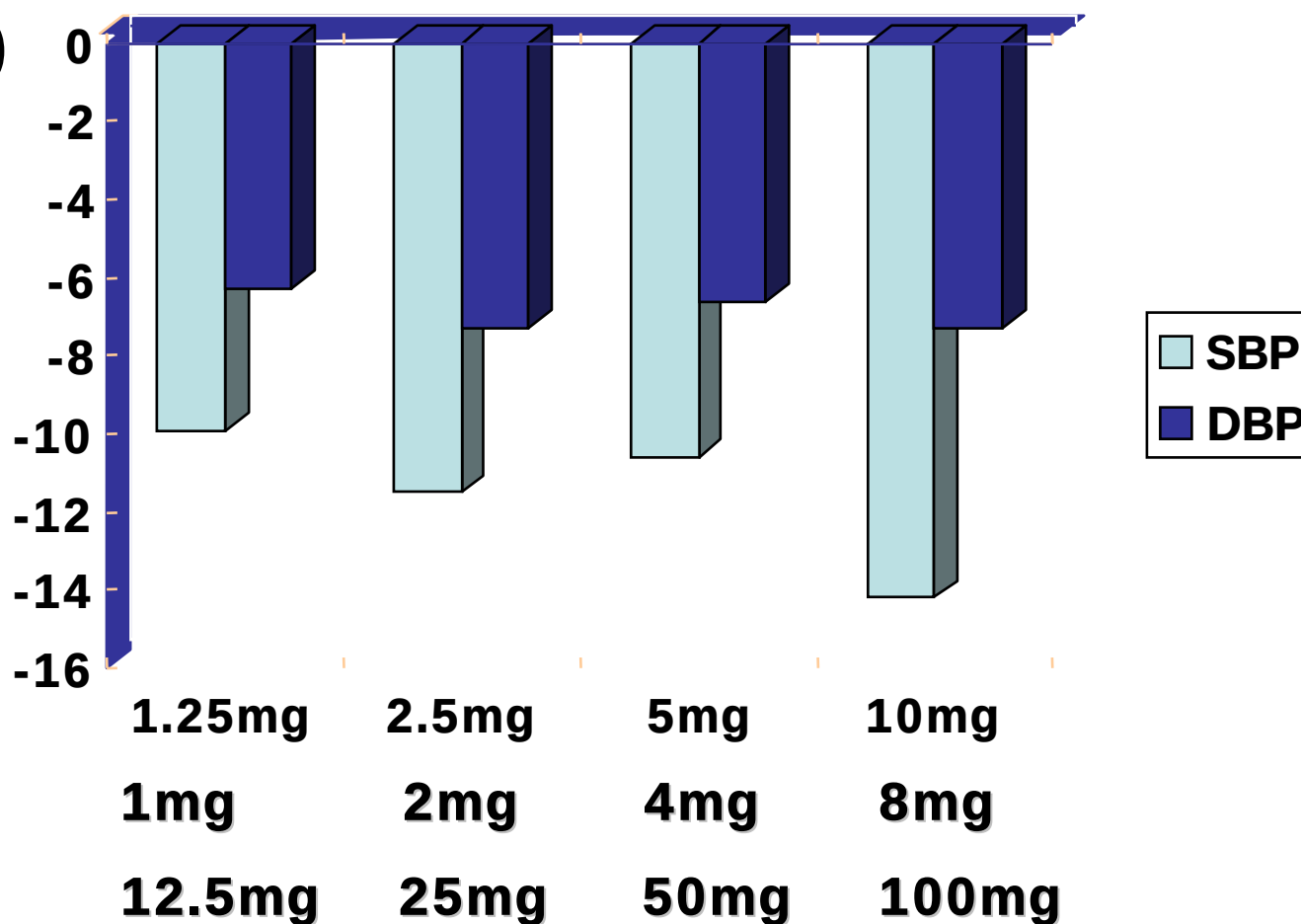
Diuretics in the management of essential hypertension (DIME) study

The DIME Study Group & 日本高血圧学会

利尿薬の降圧効果は用量依存性がない

Bendrofliazideの用量と血圧低下

血圧の低下
(mmHg)



フルイトラン

1mg

2mg

4mg

8mg

HCTZ

12.5mg

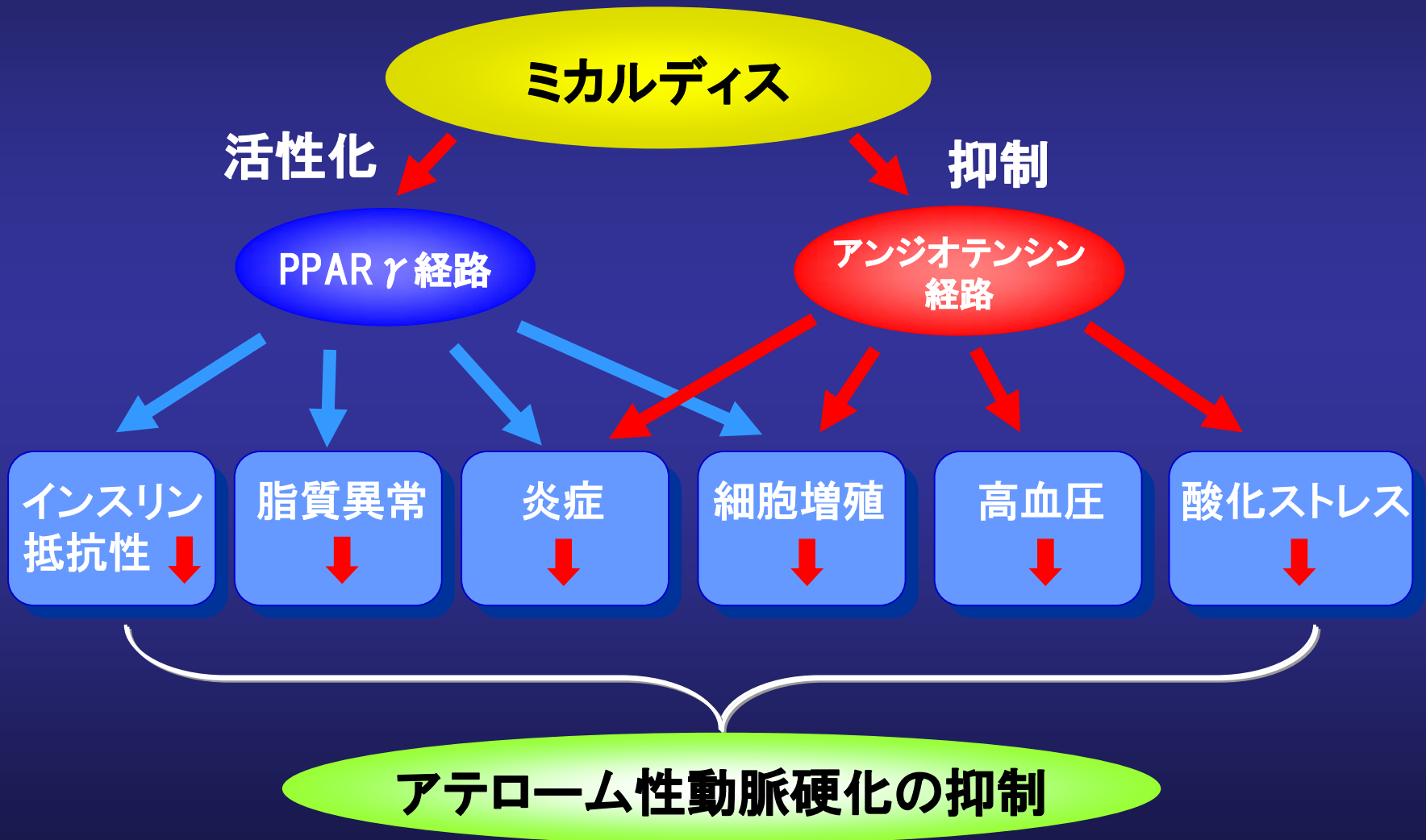
25mg

50mg

100mg

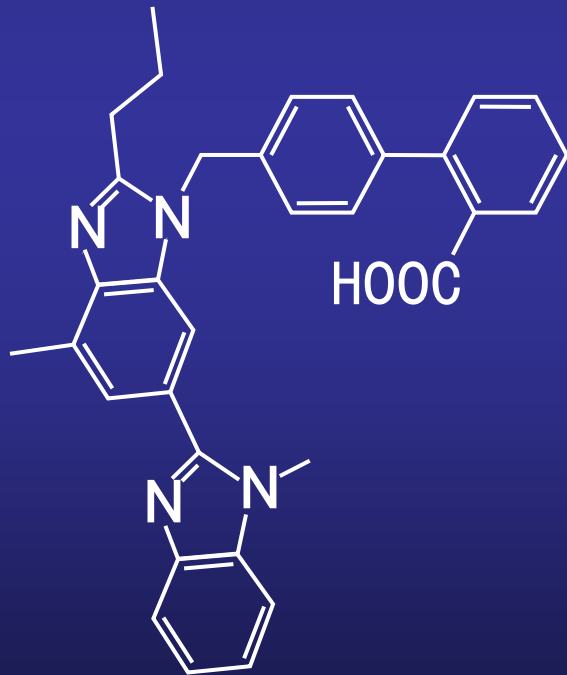
HATORI CLINIC

ミカルデイスのDual Benefit



ミカルディスとピオグリタゾンの分子構造類似性

AT₁受容体拮抗薬
ミカルディス



PPAR γ アゴニスト
ピオグリタゾン

