

2003年11月11日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

ノバルティス（スイス）が発表しました、ディオバンに関するリリースの日本語訳をご参考までにお届けします。

## 最大規模試験「VALIANT」試験結果発表

- ・ ディオバン<sup>®</sup>は心筋梗塞後患者に対して、ACE 阻害剤カプトプリルと同等であると証明された唯一の ARB です
- ・ VALIANT 試験の結果は、心血管保護、降圧作用、忍容性そして患者の治療継続性等、心血管疾患治療におけるディオバンの位置付けをさらに強化するものです >

2003年11月10日、オーランド（フロリダ）発 - 本日、2003年米国心臓学会（AHA）学術集会で報告され、同時に *New England Journal of Medicine* に論文掲載となった、新しい大規模試験 VALIANT によると、世界降圧剤市場で伸長している高血圧症治療剤ディオバン<sup>®</sup>（バルサルタン）は、心筋梗塞後患者に対する生命予後を改善する治療剤として効果があることが明らかになりました。

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) は、心筋梗塞後患者を対象としたこれまで最大規模の長期試験です。この試験結果は、世界各国で増大している心筋梗塞後患者に対して、ディオバンが第一選択薬の一つとして、非常に有望であることを示しています。

「ディオバンが、VALIANT 試験の結果アンジオテンシン 受容体ブロッカー（ARB）として初めてでかつ唯一の心筋梗塞後患者に対する心保護作用を証明したことは大変喜ばしいことです。ディオバンが本来持つ優れた降圧作用や忍容性、そして長期間の患者治療継続性に、本試験の結果は、患者にとっても、医師にとっても、大変魅力的な治療薬となるでしょう」とノバルティス ファーマ社 開発部門の責任者であるユルグ・ラインハート（Joerg Reinhardt）は述べています。ノバルティスは近々、心筋梗塞後治療薬としての適応申請を行なう予定です。（主に欧米において）

VALIANT とこれまで集積してきた高血圧症におけるディオバンの臨床データをもとに、ノバルティスは、ディオバンの優れた降圧作用や良好な患者コンプライアンス、そしてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤をしのぐ血管保護作用の効果を検証すべく、臨床試験プログラムをさらに加速させる予定です。

「ディオバンは、今後の新しい標準治療薬となると私たちは信じています。また、それを成功させるべく全力をつくします」とユルグ・ラインハート（Joerg Reinhardt）は付け加えました。

VALIANT は、ディオバンと ACE 阻害剤であるカプトプリルを 1 対 1 で比較試験を実施し、臨床上の疑問に対し、あらたな回答を得ることができました。VALIANT は心筋梗塞後の最もリスクの高い患者 14,703 名を対象に、平均 2 年間にわたり実施された試験です。また、ディオバンと ACE 阻害剤との併用治療の効果についても試験しています。

VALIANT は、その結果から、心筋梗塞後患者に対して、カプトプリルの持つ生存期間の延長効果や、発作再発回数（再発作と心不全による入院）の減少効果について、ディオバンが同等であることを証明しました。ディオバンは、心筋梗塞後患者に対してすでにその効果が証明・確立されている ACE 阻害剤と、臨床的に厳密な比較試験の結果、その効能すべてにおいて同等性が証明された唯一の ARB です。両剤併用による試験結果では、更なる効果増強作用はありませんでした。

「VALIANT は、心筋梗塞後患者に対する治療を変える可能性を示した世界的規模で実施された大規模臨床試験です。われわれは、バルサルタンが ACE 阻害剤と同様に心筋梗塞後患者の生存期間を延長し、再発作を防ぎ、心不全による入院を減らすことができることを証明しました。このことは大変大きな意味を持っています。何故なら、リスクの高い心筋梗塞後患者の治療薬として、医師は新しい選択肢を得ることになるからです。」と、VALIANT の試験代表医師を務めている心臓病専門医マーク・プフアー教授（Mark Pfeffer, MD, PhD, cardiologist at Brigham and Women's Hospital, Boston）は述べました。

ディオバンは高血圧症治療薬の第一選択薬として 80 カ国以上で承認され、また心不全治療薬として 40 カ国以上で承認されています。これらの分野において最も広く処方されている高血圧症治療剤として世界で急成長しています。また、VALIANT において、心筋梗塞後のハイリスク患者の第一治療薬として効果があることが、さらに、証明されました。

VALIANT の共同代表医師は、ジョン・マクマリー教授（John McMurray, MD, Professor of Medical Cardiology and Honorary Consultant Cardiologist, Clinical Research Initiative in Heart Failure, University of Glasgow）です。また、データの解析は、ロバート・M・カリフ研究所長のもとデューク臨床調査研究所が実施しました（Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, under the direction of Robert M. Califf, MD, Director of the Institute and Associate Vice Chancellor for Clinical Research, Duke University Medical Center）。

### **ディオバン 心臓発作後の早死リスクを 25% 軽減**

VALIANT は、プラセボではなくすでに効果が確立された治療薬とディオバンとの比較試験として厳密に実施され、ディオバンがすべての原因による死亡率について、カプトプリルの持つ有効性と同等であることを統計的に証明できるように設計されました。有効性が証明された ACE 阻害剤とプラセボの試験を意図的にモデルとし、患者数や投薬量を定め、プラセボ分析を含む統計的比較が実施可能となるようにしました。

「VALIANT はディオバンがカプトプリルの効果と同等（99.6%）であること。すなわち、すでに効果が確立されている治療法と同等の死亡率減少効果があることを証明しました。このことは、ディオバンによって、心筋梗塞後のハイリスク患者の早期死亡の可能性が 25%軽減される可能性があることを示唆しています」とマクマリー教授は述べています。ディオバンは米国で年間 30,000 人、欧州諸国では毎年 15,000 人から 20,000 人の命を救うこととなります。

VALIANT の結果は、年齢、性別、人種、合併症（例えば糖尿病）、ブロッカーを含むこれまで使用した治療薬などの要素も一切関係なく、すべてのエンドポイントと患者群で一貫しています。ディオバンと ACE 阻害剤の併用患者において、特に他の効果や傾向値はありませんでした。

VALIANT はまた、ディオバンが心筋梗塞後患者において、忍容性が良好であることを証明しました。副作用による投薬中止はバルサルタン群でもっとも低く、併用群で最も高いことが明らかになりました。低血圧と腎臓障害の副作用は少数でしたが、バルサルタンあるいはカプトプリルの単独群より、両剤併用群により多くみられました。少ないとはいえ血圧低下と腎臓機能低下の発生率は、カプトプリル群よりバルサルタン群の方が、やや高くみられました。しかし、服用量を減らすことによって、継続投薬が可能となり、治療をすることができました。カプトプリル群では、バルサルタン群に比べ、せきや発疹、味覚障害などの副作用による投薬中止患者が有意に多くみられました。

VALIANT は、24 カ国 931 施設で実施された前向き多国間無作為割付実薬対照平行群間比較試験です。対象は男女、18 歳以上（ただし、妊婦は除く）で、心筋梗塞がおきてから 12 時間から 10 日を経過しており、一過性の心臓停止もしくは心臓の異常音（左心室収縮機能障害）などの症状をもつ患者です。患者はディオバン単独もしくはカプトプリル単独のいずれか、あるいは両剤併用のほか、アスピリン、コレステロール低下剤（スタチン）や ブロッカーなど、すでに処方されている薬剤も継続服用しました。

規模と試験デザインの関係から、VALIANT のデータは今後何年間も心筋梗塞後患者のケアについての、有意義な調査結果をもたらす、と考えられます。第一次の調査結果報告に加えて、5 つの抄録が 2003 年米国心臓学会学術大会で発表されましたが、その内容は心筋梗塞後の病状悪化の要因や、最近の心筋梗塞の治療パターンといったものも含まれています。

### **心筋梗塞について**

心筋梗塞は今なお世界中で最大の死亡原因のひとつです。毎年、欧州諸国で 60 万人、米国では 110 万人が心筋梗塞に見舞われています。その最大の要因は高血圧症です。

救急救命室における心筋梗塞の治療法は進歩しているとはいえ、心筋梗塞の急性期を脱した患者は、永久に心臓障害をもち、発作再発、心不全、その他の致命的合併症を起こす非常に高いリスクにさらされています。最初の心筋梗塞から救命された患者の 3 人に一人は 1 年以内に死亡しています。

### **ディオバンの臨床試験登録患者は 5 万人以上**

ディオバンは世界で最も多くの臨床試験登録患者数をもつ薬のひとつであり、世界規模で臨床試験が行われている ARB です。ディオバンの臨床試験プログラムは 5 万人を対象としていますが、その中には、糖尿病患者 8 千人も含まれており、糖尿病前症（耐糖能障害）から心不全に至るまでの全心血管疾患にわたり、ディオバンの新しい適応の可能性を検証するための試験が実施されています。

Val-HeFT（Valsartan Heart Failure Trial）は心不全における領域最大規模の臨床試験です。ディオバンが 40 カ国で心不全の適応を取得するもととなった大規模試験です。次に結果が報告されるのは、VALUE（Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation）となります。これは、心血管イベントのリスクを 1 つ以上有する高血圧症患者 15,314 例を組み入れた試験です。

さらに継続中の試験としては、NAVIGATOR（Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research）で、9,150 例の糖尿病前症で心血管イベントのリスクのある患者を対象としています。ノバルティスはまた、VAL-MARC 調査も行っていますが、これは、ディオバンの CRP（c-reactive protein）への影響を 5,610 人の高血圧症患者を対象に実施しているものです。

上記の発表には、現時点での将来への予想と期待が一部含まれております。従って、その内容に関しては、また将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、将来の結果が現在の予想と異なる可能性があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form 20-F をご参照ください。

ノバルティスは、医薬品とコンシューマーヘルスにおける世界的リーダーです。ノバルティスグループ全体の 2002 年度の売り上げは 209 億ドル (約 2 兆 4,871 億円) で、純利益は 47 億ドル (約 5,593 億円)、研究開発への投資は約 28 億ドル (約 3,332 億円) でした。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは、約 78,200 人の社員を擁しており、世界 140 カ国以上で製品が販売されています。詳細はインターネットをご覧ください <http://www.novartis.com>