

2004年6月15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®の大規模臨床試験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。

大規模臨床試験「VALUE」結果発表

ディオバンの長期的心保護作用を確認

2004年6月14日 パリ発 ノバルティスは本日、パリで開催された欧州高血圧学会において、大規模臨床試験「VALUE」の結果を発表しました。発表内容は同時に Lancet 誌のオンライン版にも掲載されます。VALUE（Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial）は前向き二重盲検無作為化実薬対照比較試験で、脳卒中、冠状動脈性心疾患などの合併症、あるいは糖尿病などのリスクファクターを有する高血圧症患者 15,245 名を対象に、ディオバン（バルサルタン）を基本とした治療群（ディオバン群）とアムロジピンを基本とした治療群（アムロジピン群）に分けてその効果を比較調査した試験で、31 カ国、934 施設が参加して実施されました。この試験は、同レベルまで血圧を下げた場合、これらハイリスク患者で心疾患による死亡や発症率が、ディオバンがアムロジピンより効果があるか調べるようにデザインされています。

VALUE は、ディオバンの長期的な心保護作用をさらに強化し、また、心血管疾患のリスクが高い高血圧症患者において糖尿病発症を予防することが期待されます。この試験により、このハイリスク患者で血圧を積極的に下げると同様に心臓及び代謝系を保護する薬剤治療の必要性を明らかにしました。これら二つの薬剤投与群においては、主要評価項目である心血管イベントによる死亡率と発症率には差がないことが確認されました（ディオバン群 10.6% [n=810]、アムロジピン群 10.4% [n=789]；p=0.49）。心筋梗塞による死亡率については、ディオバン群とアムロジピン群に統計的な差は認められませんでした（それぞれ 0.86% [n=66] vs. 0.84% [n=64]；p=0.81）。また、原因を問わず、すべての死亡例の総数も、ディオバン群とアムロジピン群の統計的な差はありませんでした（ディオバン群 11.0% [n=841]、アムロジピン群 10.8% [n=818]；p=0.45）。両群とも血圧を効果的に下げました。試験デザインに沿わなかった降圧効果の差、とりわけ、試験初期で、アムロジピンが優れているという結果でしたが、主要評価項目である心疾患の発症率と死亡率については、統計的に有意な差は認められませんでした。しかしながら、デザインに沿わなかった降圧効果の差は、二次評価項目の解釈を難しくしています。

ディオバン群はアムロジピン群との比較で糖尿病の発症を 23%減少させました（13.1% [n=690] vs. 16.4% [n=845]；p<0.001）。VALUE の治験総括医師でミシガン大学の内科・生理学専門のステューボ・ジュリアス教授（Stevo Julius, MS, ScD, VALUE lead investigator and Professor, Internal Medicine and Physiology, Frederick G.L. Huetwell Professor of Hypertension, University of Michigan, Ann Arbor）は、「今までの高血圧症治療の試験では、糖尿病のリスクを増大させていた可能性があり、アムロジピンはグル

コース代謝においては影響無いと考えられています。この VALUE の結果は、先進国で糖尿病患者が増え続けるこの時代において、特に意義のあることだと言える」と語っています。

VALUE では、うっ血性心不全による入院の割合はディオバン群では 4.6% [n=354] で、アムロジピン群では 5.3% [n=400] (p=0.12、有意差なし) でした。脳卒中の比率はディオバン群で 4.2% [n=322] に対し、アムロジピン群は 3.7% [n=281] (p=0.08、有意差なし) でした。心筋梗塞の比率はディオバン群の 4.8% [n=369] に対し、アムロジピン群は 4.1% [n=313] (p=0.02) でした。副作用のため、アムロジピン群は (14.5%) デイオバン群 (13.4%) に比べ、より大勢の患者が試験を中断しましたが (p=0.045、有意差あり)、全体としては両群とも高い忍容性を示しました。

その他の大規模臨床試験に比べ VALUE では、よりよい血圧コントロールが達成されましたが、それでも、ハイリスクを有する患者の 40 %は、最初に設定した目標血圧値 (140/90 mmHg 以下) を達成できませんでした。このことは、ハイリスク患者の血圧を目標値までコントロールし、心血管イベントから守るためには、もっと積極的に早期から投与量の増加を行い、効果の知られている併用療法を行う必要があることを明らかにしています。

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・ラインハルト (Joerg Reinhardt) は、次のように述べています。「Val-HeFT および VALIANT とともに VALUE は、心血管疾患のリスクが高い患者に対して、ディオバンの臨床効果を補強しました。さらに、ハイリスク高血圧症患者で、糖尿病の発症を抑えることが示されたことは、非常に喜ばしいことです。この臨床試験結果が、この発見によってもたらされる長期のベネフィットと臨床的意義については、2008 年に結果発表を予定している NAVIGATOR で検討中です。」

VALUE について

VALUE の対象となった高血圧症患者は 50 歳以上の男女で、心血管イベントのリスクを有するか心血管疾患を合併しているというように、リスク要因を少なくとも一つ以上有する患者です。患者の平均年齢は 67.2 歳です。試験開始時の患者の合併症およびその他のリスク要因には、冠状動脈性心疾患 (45.8%)、2 型糖尿病 (31.7%) および脳卒中あるいは一過性脳虚血発作 (19.8%) などがあります。

対象患者の大半の 92.3% は、試験開始前に何らかの降圧薬で治療を受けていました。患者は休薬期間を設けず、無作為に 1 日 1 回ディオバン 80 mg 投与群またはアムロジピン 5 mg 投与群に割付られました。血圧降下の目標値は 140/90 mmHg です。両群ともさらにコントロールが必要とされる場合には、血圧に応じてディオバン 160 mg (試験開始時の最大推奨用量) もしくはアムロジピン 10 mg まで追加投与されました。さらに目標値に達しない場合には、ヒドロクロロチアジドを最初は 12.5 mg、次に 25 mg 併用しました。もしさらに血圧を下げる必要がある場合には、医師は CCB (カルシウム拮抗剤) や ARB (アンジオテンシン 受容体ブロッカー) もしくは ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤を除いた、他の降圧剤をその裁量で投与することが認められていました。心不全あるいはその他特定の腎臓疾患をもつ患者さんの場合は、ACE 阻害剤の投与が許されました。増量の判断は担当医の判断に委ねられました。

最も多く報告された副作用は下肢の浮腫でしたが、その頻度はディオバン群では約半分でした(15% 対 33%)。アムロジピン群に比較して、ディオバン群でより多く報告された副作用はめまいと頭痛でした。

高血圧症について

高血圧症は全世界で 6 人に 1 人、10 億人の人が抱えている健康リスクの一つです。効果的な治療法があるにもかかわらず、残念ながら、高血圧症の 7 割は血圧を正しくコントロールされないままになっています。高血圧をコントロールしないと、心筋梗塞や心不全、その他致命的な病気を引き起こすことになりかねません。

ノバルティスは、心疾患リスクを有する高血圧症患者を対象とした、世界規模の前例のない臨床試験を実施しています。ディオバンを対象とした心血管疾患研究では、糖尿病患者 9,500 人を含む 5 万人という、世界最大規模の臨床試験を行っています。ノバルティスは今回の VALUE のほか、最近終了した心筋梗塞後患者を対象にした VALIANT、心不全患者を対象にした VAL-HeFT を実施しました。さらに現在進行中の試験では、高い心疾患リスクを有する糖尿病前症の患者を対象とした NAVIGATOR と、心疾患の炎症マーカーである CRP (C-Reactive protein) に対するディオバンの効果を調査する Val-MARC などがあります。

ディオバンは高血圧症の治療に処方されている医薬品のなかで、最も急速な成長を遂げている降圧剤で、高血圧症治療薬として世界 80 カ国以上で販売されています。このほか、40 カ国以上で心不全の治療薬として使用されています。VALIANT の結果を得てノバルティスは、リスクが非常に高い心筋梗塞後患者の治療薬としての適応拡大を世界各国の規制当局に申請中です。強力な二桁の降圧効果とすぐれた忍容性の他、患者の熱心さ、条件をきっちり守ることなどにより、ディオバンは降圧剤としてのみならず、心保護作用を有することが証明されました。

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確認ください。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 2003 年度の売り上げは 249 億ドル (約 2 兆 8,600 億円) で、純利益は 50 億ドル (約 5,770 億円)、研究開発への投資は約 38 億ドル (約 4,370 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 78,500 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>