

2004年5月28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®とコディオバン®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。

■ ノバルティスの降圧剤ディオバン®とコディオバン® - 臨床上大きな意味をもつ血圧降下作用の新データが米国高血圧学会で発表

～ 治療が困難とされている患者群にも優れた降圧作用を示すコディオバン～

2004年5月21日、ニューヨーク発 - ノバルティスのコディオバン®（バルサルタンおよびヒドロクロロチアジドの配合剤）は、降圧治療が難しいとされているアフリカ系米国人患者群において、アムロジピンと同様に血圧を目標降圧レベルまで大きく引き下げながらも、副作用の発現頻度は低いことが明らかになりました。このことは、ディオバン®（バルサルタン）とコディオバン®の有効性を検討する新しい試験 - AADVANCE（African American Diovan（Valsartan）Amlodipine（Norvasc®*）Clinical Efficacy Trial）と呼ばれる試験により示され、その結果が、ニューヨークで開催された第19回米国高血圧学会（ASH）で発表されました。

世界では10億人が高血圧症に悩まされており、健康を脅かす大きなリスクとなっています。これは成人の4人に1人、世界人口の6分の1が高血圧症に罹患しているということを示します。遺伝的因子やそれ以外のさまざまな要因から、アフリカ系米国人の高血圧症治療は難しいとされています。糖尿病の合併症がある場合はさらに深刻です。新たな治療ガイドライン^{1,2}では、「アフリカ系米国人の大半は、健康のために望ましい値まで血圧を下げるためには複数の治療薬が必要」とされています。

心血管への保護作用は証明されているにもかかわらず、アンジオテンシン II 受容体ブロッカー（ARB）とアンジオテンシン交換酵素（ACE）阻害薬のようなレニンアンジオテンシン系（RAS）抑制薬はアフリカ系米国人の患者群にはあまり使用されておりません。「今回のAADVANCE試験やそれ以外の試験で得られた新しいデータは、これまで証明されてきたディオバンおよびコディオバンの広範な臨床効果、つまり、2桁レベルの降圧作用、優れた忍容性、患者の長期にわたる治療継続性、心保護作用を支持するものであり、ディオバンとコディオバンが心血管疾患分野の治療の新しい基準となることを示していると言えるでしょう」とノバルティス ファーマ社、開発部門責任者であるクルグ・ラインハルトは述べています。

コディオバンは、ノバルティスが開発した、有効性の高い降圧剤2種の配合剤として生まれた、利尿剤とディオバンを組み合わせた便利な1日1回服用タイプの錠剤です。世界の降圧剤分野で最も伸びているディオバンは、レニンアンジオテンシン系をブロックする作用があります。レニンアンジオテンシン系は血圧を調節するホルモンシステムであり、そのバランスによっては心臓や血管に有害な作用もあるとされています。ディオバンは血圧を強力に下げるだけでなく、降圧作用以外のプラス効果があることがわかっています。実際にディオバンは、ACE阻害薬と同様に、急性心筋梗塞後の患者に対して生存期間の延長効果やそれ以外のさまざまな効果が証明されています。適応症は高

*Norvasc® is a registered Trademark of Pfizer Inc.

高血圧症に留まらず、40 ヶ国以上で心不全患者（一般的な薬物療法 - 利尿剤、ジギタリス、ブロッカー / アンジオテンシン交換酵素（ACE）阻害薬のどちらか 1 つ - を受けている）の治療薬としても承認されています。

AADVANCE について

AADVANCE は、コディオバンとアムロジピン（カルシウムチャンネルブロッカー）の降圧効果の調査を目的とした前向き二重盲検無作為割付比較試験の略称です。この試験には軽度から中等度の高血圧症（180mmHg 収縮期血圧 140mmHg / 110mmHg 拡張期血圧 90mmHg）に悩むアフリカ系米国人 482 人が参加しています。最初の 2、3 週間はプラセボを投与し、その後ディオバン 160 mg 単独群とアムロジピン 5 mg 単独群に患者を無作為に分けて 2 週間投与を続け、次にディオバン群はコディオバン 160/ 12.5 mg に変更し、アムロジピンは 10 mg に増量してさらに 10 週間投与を行いました。AADVANCE 試験の結果として、コディオバンはアムロジピンと同程度の降圧作用（24 時間 ABPM 収縮期血圧の降圧平均値： - 15.9 ± 12.1 mmHg 対 - 14.5 ± 12.2 mmHg、拡張期血圧： - 10.2 ± 8.6 mmHg 対 - 9.1 ± 8.3 mmHg； $p < 0.0001$ ）があるうえに、末梢性浮腫（足の浮腫）（1.7% 対 5.8%； $p = 0.0309$ ）、関節の浮腫（0% 対 2.9%； $p = 0.0082$ ）が生じる可能性が有意に低いことが明らかになりました。これら以外の有害事象の発現率は 2 群ともほぼ同レベルでした。

これまでもいくつかの試験が、ディオバンとアムロジピンの成績について調査を行い、ディオバンの有効性、忍容性、そしてアムロジピンにはない効果を明らかにしています。その 1 つである高齢者の収縮期高血圧症患者を対象にした Val-Syst 試験では、ディオバンの有効性はアムロジピンとほぼ同等ながら、末梢性浮腫の発現率が低いことがわかっています（ $p < 0.0001$ ）³。

VALUE（Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial）でも、ディオバンを用いた治療とアムロジピンを用いた治療で、効果の違いの有無などの研究が進められています。ここでは、併発している疾患やリスク要因（糖尿病、脳卒中既往、高コレステロール血症、狭心症など）が少なくとも 1 つあるために、心血管イベントを生じるハイリスク高血圧症患者 15,313 人が登録されています。VALUE は、ハイリスク高血圧患者において、ディオバンと同等の血圧コントロールがされている対照群と比較して、ディオバンの心血管系保護作用（心臓発作、心不全、脳卒中など）を検出できるかを目的に設計されている試験です。VALUE の結果は第 14 回欧州高血圧学会（2004 年 6 月 14 日パリにて開催）で発表される予定です。

VALOR について

米国高血圧学会では AADVANCE のほかにも、ディオバンとコディオバンが高血圧症治療において主な選択薬である理由、つまり目標の収縮期血圧値に達するために複数の降圧剤を必要とする患者における併用療法の有効性を示す試験が、発表されています。VALOR と呼ばれる 8 週間にわたる多施設無作為割付二重盲検実薬比較試験は、患者 767 人を対象にカナダの 30 の施設で実施されました。ここでは、中等度から重度（200 mmHg 収縮期血圧 160 mmHg）の高血圧症患者に、まずディオバン 160 mg 単独療法を実施し、次にコディオバン 160/12.5 mg もしくは 160/25 mg の投与を行いました。試験開始時の収縮期血圧の平均値は 167.9 mmHg でした。ディオバン 160 mg 療法は優れた忍容性と高い降圧作用を示しました（平均変化値： - 20.7mmHg）。コディオバン 160/12.5 mg、160/25 mg 投与では、収縮期血圧における強い降圧作用（平均変化値： - 27.9mmHg と - 28.3mmHg）を示しながらも、コディオバン投与にともなう有害事象の増加は認められませんでした。

ABCD-2Vについて

AADVANCEやVALORだけではなく、米国高血圧学会ではABCD-2V試験のデータも発表されています。ABCD-2Vは2型糖尿病患者を対象にした前向き単一施設無作為割付試験です。2型糖尿病患者において、通常の血圧コントロールと積極的な血圧コントロールが、疾患の進行や合併症の発症に長期的にどのような影響を及ぼすかを検討しています。本試験では「積極的」血圧コントロール群（ディオバンと他の降圧剤投与によって拡張期血圧<75 mmHgを目標値とする）と「通常」血圧コントロール群（プラセボ投与、拡張期血圧<80-90 mmHgを目標値とする）に患者を無作為に分類しました。患者フォローアップ期間の平均値は1.9年となっています。平均血圧値は積極群で119±7.8/78±3.1 mmHg、通常群で124±6.8/81±4.1 mmHgでした。アルブミン尿が正常化した患者の割合は積極群（77.8%）が通常群（33.3%；p=0.046）より有意に高い結果となりました。クレアチニンクリアランスの変化には群間差は認められませんでした。

AADVANCE、VALOR、VALUE、ABCD-2Vは、世界最大規模の心血管系研究プログラムの1つであるディオバン臨床試験プログラムの一環として実施されています。このプログラムでは、心血管疾患分野におけるディオバンの新しい適応の可能性を検証する大規模な治験が進んでおり、糖尿病患者9,500人を含む5万人以上の患者が登録・参加しています。既に終了しているディオバン臨床試験としては、急性心筋梗塞後患者を対象としたVALIANT、心不全患者を対象としたVal-HeFTがあります。進行中もしくは近々データ発表があるものとしては、VALUE、心血管疾患リスクが高い糖尿病予備軍が参加しているNAVIGATOR、心疾患炎症マーカーであるCRP（c-reactive protein）へのディオバンの影響を検討するVal-MARCがあります。

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>

以上

-
1. The Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JNC7-EXPRESS.
 2. Hypertension in African Americans Working Group. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. Arch Intern Med. 2003.
 3. Malacco E. The efficacy and safety of valsartan-based versus amlodipine-based treatment in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Val-Syst study. (Abstract presented at the American Society of Hypertension 18th Annual Meeting and Exposition, May 2003)