

2008年11月17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) が発表しましたリリースの日本語訳 (要約) をご参考までにお届けします。

新しいクラスの直接的レニン阻害剤 (DRI) アリスキレン 65歳以上の患者さんにおいてACE阻害剤ラミプリルよりも 強い降圧効果を示す

- 新しく発表されたAGELESS試験のデータは、アリスキレンが65歳以上の患者さんの収縮期血圧をACE阻害剤のラミプリルよりもさらに2.3 mmHg低下させることを証明¹
- 60歳以上の人の7割は高血圧を有しており²、高血圧患者がますます増加する一方で加齢とともに治療は困難に³
- 研究結果によると、収縮期血圧が2 mmHg下がると脳卒中死リスクが10%低下し、心臓病死リスクは7%低下⁴
- 大規模臨床試験プログラムASPIRE HIGHERに含まれるAGELESS試験は、アリスキレンがラミプリルよりも有意に血圧を下げることを示す3つめの試験^{1,5,6}

2008年11月11日、バーゼル発 - 本日発表された新しい臨床データによると、新しいクラスの直接的レニン阻害剤 (Direct Renin Inhibitor:DRI) アリスキレン (製品名: 米国ではTektura[®]、それ以外ではRasilez[®]) が65歳以上の高血圧症の患者さんにおいて、アンジオテンシン変換酵素 (ACE: angiotensin-converting enzyme) 阻害剤のラミプリル (国内未発売) に比べ、有意な降圧効果を示すことが証明されました¹。

この臨床データはAGELESS試験で得られた結果であり、米国心臓協会 (AHA: American Heart Association) の2008年度学術集会で発表されたものです。それによると、アリスキレンは、65歳以上の患者さんにおいて、主要評価項目である12週間の治療後の収縮期血圧を、ACE阻害剤のラミプリルに比べてさらに2.3 mmHg低下させました¹。

60歳以上の人の7割は高血圧といわれており²、収縮期血圧の上昇は、高齢者において最も多くみられる難治性の高血圧です⁷。また、収縮期血圧の上昇は、脳卒中、心筋梗塞、心不全など心血管イベントのリスク上昇に関与しています⁸。

AGELESS試験の主執筆者であり、米ミネソタ大学ラスムッセン心臓血管病予防センターの研究ディレクターであるダニエル・デュプレズ (Daniel Duprez, lead author of the AGELESS study and Director of Research at the Rasmussen Center for Cardiovascular Disease Prevention, University of Minnesota) は次のように述べています。「加齢に伴い高血圧は増え、一方で治療は困難になっていきます。高齢者の数は今後30年間で倍増すると見込まれているので、アリスキレンのような高齢者を含む幅広い層の患者さんに効果を発揮する治療薬の存在が重要となります」。

AGELESS試験は65歳以上の収縮期高血圧の患者さん900名を対象に実施され、12週間の治療後、アリスキレン（1日150mgから300mgに増量）は収縮期血圧を13.6 mmHg低下させました。この降圧効果は、ラミプリル（1日5mgから10mgに増量）群の患者さんの収縮期血圧の低下（11.3 mmHg）に比べ強いものでした(p< 0.0001)。また、拡張期血圧においても同様の結果が得られました（アリスキレン群：4.8 mmHg、ラミプリル群：3.5 mmHg (p< 0.0001)）。この試験におけるアリスキレンの忍容性は良好で¹、最も多くみられた有害事象は、頭痛、めまい、下痢、上部呼吸器管感染症、咳、鼻咽頭炎および悪心でした。

ノバルティス ファーマ社のグローバル開発部門の責任者であるトレバー・ムンデル医学博士（Trevor Mundel, MD）は次のように述べています。「AGELESS試験はアリスキレンがACE阻害剤のラミプリルよりも有効な降圧効果を示すことを証明した3つめの試験です。アリスキレンは、さまざまな患者さんにおいて、24時間以上の降圧効果を持続します。大規模臨床プログラムのASPIRE HIGHERを通じ、特定の患者さんにおけるアリスキレンの有意な降圧効果をさらに証明するとともに、臓器保護作用の可能性についても検証したいと考えています」。

AGELESS試験は現在進行中の大規模臨床プログラムASPIRE HIGHERの一環として実施されました。ASPIRE HIGHERは、14の試験からなり、35,000名以上の患者さんを対象として世界中で行われている、心臓・腎臓の予後を確認するための最大規模の臨床プログラムです。ASPIRE HIGHERでは、特定の患者さんにおける試験に加え、アリスキレンの潜在的な心臓・腎臓の臓器保護作用についても検証が続けられています。

AGELESS試験のデータは、ASPIRE HIGHERに含まれる14試験のうち既に発表された3つの試験により得られた知見をさらに充実させるものです。最近*The New England Journal of Medicine*（ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌）に掲載されたAVOID試験では、すでに最大用量の標準治療を受けていた高血圧と腎障害を合併した2型糖尿病患者さんにおいて、アリスキレンにより、腎障害の重要な指標の一つである尿中アルブミンがさらに20%減少しました⁹。

最近*Circulation: Heart Failure*（サーキュレーション誌）に掲載されたALOFT試験の結果によると、アリスキレンを心不全の標準治療に加えることにより、心不全の重症度を示すマーカーである脳内ナトリウム利尿タンパク（BNP : brain natriuretic protein）がプラセボに比べて有意に約5倍低下しました¹⁰。ALLAY試験では、アリスキレンによって心血管イベントのリスク増大に関連のある左心室肥大（LVH: left ventricular hypertrophy）が減少することが示されました¹¹。またアリスキレンは、高血圧の患者さんにおけるLVHの標準治療薬であるアンジオテンシン受容体ブロッカー（ARB: angiotensin receptor blocker）のロサルタンと同程度に、LVHの減少に効果を示しました。アリスキレンとロサルタンの併用投与群においては、ロサルタン単独投与群よりもLVHの数値が大きく減少しましたが、統計的に有意ではありませんでした¹¹。

アリスキレンは2007年3月に米国においてTekturnaの製品名で、2007年8月には欧州でRasilezの製品名で承認され、現在では57ヵ国以上で承認されています。アリスキレンの初の配合剤であるTekturna HCT[®]は2008年1月に米国で、Rasilez HCT[®]は2008年10月にスイスで承認されました。また、この配合剤に関する欧州委員会の決定は2009年初めに行われる見込みです。

ノバルティスは心血管疾患や代謝性疾患を抱える何億人もの生活を改善することに力を注いでいます。両領域において約50年に及ぶ世界的リーダーとして、公衆衛生上の大きな問題となっている高血圧と糖尿病を治療するための革新的な医薬品と支援プログラムを提供しています。ノバルティスのポートフォリオには、世界で最も処方されているARB、初め

てかつ唯一の承認された直接的レニン阻害剤（DRI）、2つの代表的な高血圧治療薬による配合剤や新規DPP-4阻害剤が含まれています。ノバルティスは効果的な医薬品やプログラム、そして持続的な研究活動を通じて、心血管疾患と代謝性疾患の改善に向けた医師と患者さんの取り組みを支援しています。

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、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場合があることをご了解下さい。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Form20-Fをご参照下さい。

参考文献

1. Duprez DA et al. The AGELESS Study: The Effect of Aliskiren vs Ramipril Alone or in Combination with Hydrochlorothiazide and Amlodipine in Patients \geq 65 Years of Age with Systolic Hypertension. Oral Presentation at the American Heart Association 2008 Scientific Sessions.
2. Fagard RH. Epidemiology of Hypertension in the Elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:23–28.
3. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Older U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1056–1065.
4. Lewington S et al. Age-Specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality: A Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
5. Andersen K, Weinberger MH, Egan B et al. Comparative Efficacy and Safety of Aliskiren, An Oral Direct Renin Inhibitor, and Ramipril in Hypertension: A 6-month, Randomized, Double-Blind Trial. *J Hypertens* 2008;26:589-99.
6. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C et al. Efficacy and Safety of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren and Ramipril Alone or in Combination in Patients with Diabetes and Hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8:190-8.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertens* 2003;42:1206-1251.
8. Sander GE. Hypertension in the Elderly. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:469–476.
9. Parving H-H et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Eng J Med*. 2008;358:2433-46.
10. McMurray J, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients with Symptomatic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2008;1:17-24.
11. Solomon S, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, Either Alone or in Combination with Losartan, Compared to Losartan, on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The ALiskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Oral presentation at American College of Cardiology 57th Scientific Sessions 2008.

ノバルティスについて

ノバルティスは、ヘルスケア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2007年の売上高は381億米ドル（約4兆4,925億円）で、当期純利益は65億米ドル（約7,717億円）、研究開発費は64億米ドル（約7,552億円）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98,000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