

# RAS抑制による厳格な降圧がもたらす臓器保護 ミカルディアスの大規模臨床試験ONTARGET

強力なAT1受容体遮断作用を有するミカルディアスは、長時間かつ安定した降圧効果を発揮し、臓器保護に好影響を及ぼすと考えられる。また、ミカルディアスはPPAR $\gamma$ 活性化作用を有することが報告されており、糖や脂質代謝に及ぼす影響が検討されている。海外では現在、こうした特性を有するミカルディアスの心血管イベント発症への影響を検討する大規模臨床試験ONTARGETプログラムが進行中である。本日は、循環器疾患、糖代謝や脂質代謝を総合的に研究されている島本和明先生、野出孝一先生をお招きし、ARBとACE阻害薬が臓器保護に及ぼす影響、ONTARGETプログラムに寄せる期待などについてお話を伺った。



島本 和明氏  
札幌医科大学内科学第二講座  
教授

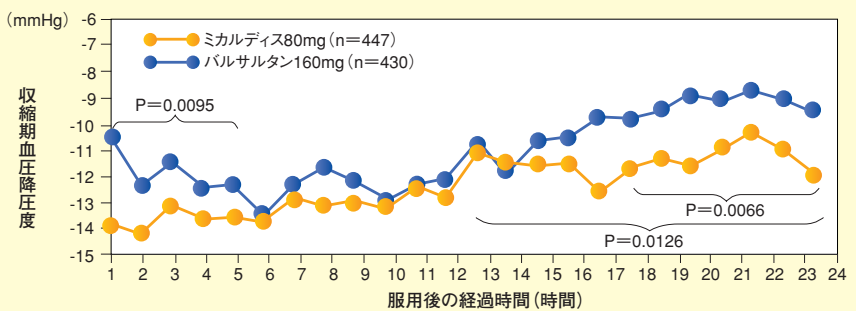


野出 孝一氏  
佐賀大学医学部内科学  
教授

## AT1受容体を遮断して強力な降圧効果を発揮するミカルディアス

島本:ミカルディアスは、AT1受容体に対する解離半減期が長く(図1)、血中半減期も長いことから、長時間にわたり強力かつ安定した降圧効果を発揮すると考えられます。海外で実施された他のARBとの無作為化比較対照試験では、服用後18時間以降においてもミカルディアスの降圧効果は持続すること、ミカルディアス群の血圧値は対照群に比べて有意に低くコントロールされていることが示されました(図2)。服用後18時間以降という時間帯は、降圧薬を朝1回服用することを考えると、心血管イベントの発症リスクの高い深夜から早朝の時間帯に相当します。こうした知見から、強力かつ長時間持続する降圧効果を有するミカルディアスには、心

図2 ミカルディアスの収縮期血圧降下度 (MICADO試験)



対 象: 軽症~中等症の高血圧患者877例  
投 与 方 法: ミカルディアス40~80mg/日 (447例)あるいはバルサルタン80~160mg/日 (430例)を8週間投与  
試験デザイン: ランダム化2重盲検試験  
検 定 法: ANCOVA

参考: 海外データ

Lacourciere Y, et al.; Blood Pressure Monitoring 9: 203-210, 2004

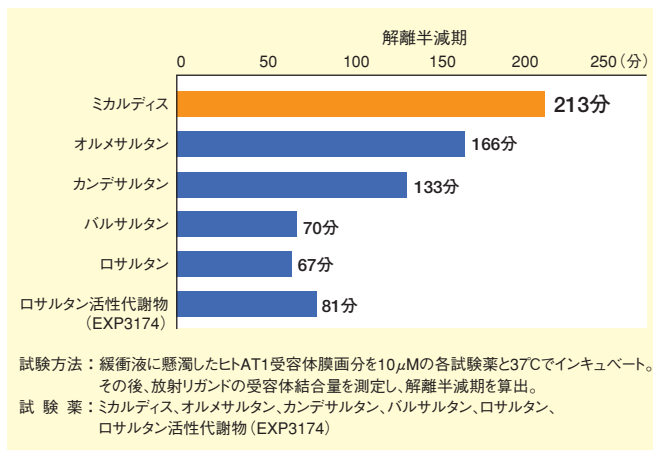
血管イベントの発症抑制が期待されます。

また最近では、ミカルディアスはAT1受容体遮断作用に加えて、PPAR $\gamma$ 活性化作用を有することが報告されました。ミカルディアスは2つの作用を介して、血圧を強力に低下させ、

インスリン抵抗性や炎症、酸化ストレスなどにも好影響を及ぼすと考えられます(図3)。

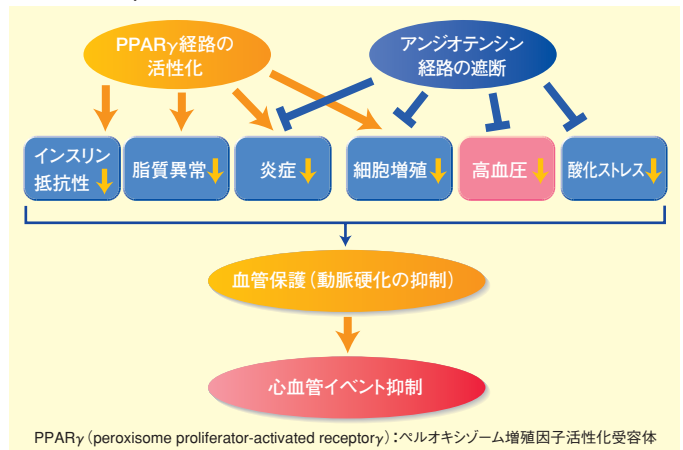
野出:ミカルディアスはAT1受容体遮断作用に加えて、PPAR $\gamma$ 活性化作用を有することが

図1 各種ARBのAT1受容体への結合解離半減期



Kakuta H, et al.; Int J Clin Pharm Res 25: 41-46, 2005

図3 PPAR $\gamma$ 活性化とAT1受容体遮断が及ぼす影響



# RAS抑制による厳格な降圧がもたらす臓器保護 ミカルディスの大規模臨床試験ONTARGET

他のARBとは異なります。そうした特性が臨床にどのような影響を及ぼすかを検討することが今後の課題だと思います。

**島本:** これまで、RAS抑制薬の心血管イベント抑制効果について、多くのエビデンスが集積されてきました。それらをどのように評価されていますか。

**野出:** 心不全患者においてACE阻害薬が総死亡を抑制したことから、RAS抑制薬が臓器保護に好影響を及ぼすことが明らかにされました。心不全に対しては降圧効果だけでなく、心筋リモデリングの抑制、NO産生亢進などが影響していると考えられます。また、RAS抑制は血管の動脈硬化、特に不安定プラークの進展や破綻、耐糖能異常の進展に予防的に働くことが報告されています。

最近では慢性腎疾患 (CKD) に注目が集まっていますが、CKD自体が動脈硬化の進展に関与している、あるいはCKDによって起こる酸化ストレスや炎症の増悪が血管障害に関与していることが分かってきました。ここにもRAS抑制薬が抑制的に作用することが報告されています。こうした知見の集積から、降圧が最も重要なポイントであることは大前提ですが、RAS抑制は糖代謝、腎機能、その上流にあるインスリン抵抗性、酸化ストレス、炎症などに好影響を及ぼすと考えられるようになってきました。そのため従来はRAS抑制薬の臓器保護は、心不全のような末期臓器障害が対象でしたが、最近ではごく早期の段階、すなわちインスリン抵抗性や耐糖能異常に注目が集まっています。

**島本:** 最近の大規模臨床試験ではRAS抑

制薬と他の降圧薬と比較することで、降圧薬の種類による臓器保護や代謝改善に対する作用の違いが明らかにされてきましたね。

**野出:** 今後はARBとACE阻害薬、ARB同士との比較を行う必要があると思っています。

## ミカルディスが高血圧患者の脂質代謝に及ぼす影響

**島本:** RAS抑制に関する野出先生のご研究をご紹介いただけますか。

**野出:** RAS抑制薬が糖代謝異常あるいはインスリン抵抗性に及ぼす影響、血管や心筋に対する影響については、かなり検討されてきたと思いますが、脂質に対する作用はあまり報告されていません。最近、われわれは実地医家の先生方と共同でSTAR試験という症例観察研究を行いました。高血圧患者にミカルディスを投与したところ、血圧は有意に低下し、TCおよびLDL-Cは有意に低下しましたが、血糖やTG、HDL-Cには有意な変動は認められませんでした。層別解析を行ったところ、TCが220mg/dL以上の症例、スタチン服用例、TCが220mg/dL以上かつ他のARBからの切替例ではTCの低下が認められました (図4)。また、TG高値例、空腹時血糖高値例ではミカルディス投与によってTG値、空腹時血糖値が有意に低下しました (図5)。代謝異常が認められる症例でのみ好影響が得られることが興味深いと思っています。また、スタチン併用例でTCの低下がみられた機序として、活性化されたPPAR $\gamma$ がLXR $\alpha$ を活性化させ、コレステロールの胆汁中への排泄を促進させた可能性

が考えられます。

次に、ミカルディスとアムロジピンのランダム化比較対照試験の結果を紹介します。CKDを伴う高血圧患者30例を対象に、ミカルディス40mg群とアムロジピン5mg群に無作為に割り付け、1年間追跡しました。両群の降圧効果は同等でしたが、ミカルディス群ではクレアチニンクリアランスが上昇し、尿中蛋白排泄量は著しく低下しました (図6)。また、ミカルディス群では動脈硬化の指標である脈波伝播速度 (PWV) と頸動脈IMTが有意に低下し (図7)、炎症マーカーであるIL-6、MMP-9も有意に低下しました。血清脂質についても、ミカルディス群ではTCおよびTGが有意に低下しました。

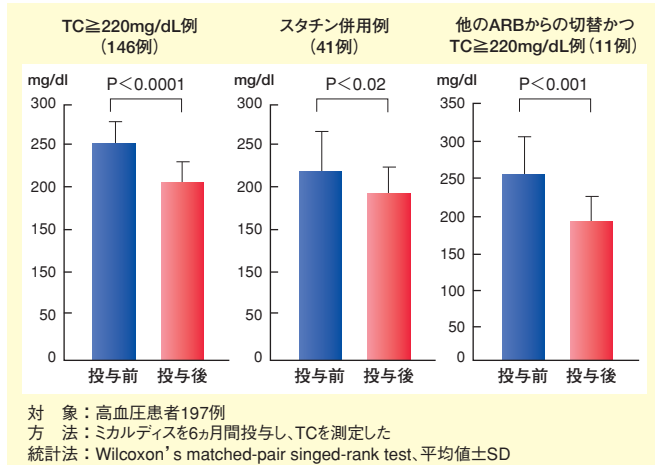
**島本:** これまでの報告では、ミカルディスはTGに好影響を及ぼすという報告が多かったと思います。先生のご検討ではLDL-Cも低下させる可能性があるというわけですね。

**野出:** 結果が異なるのは対象患者の背景が異なるからだだと思います。ミカルディスは糖尿病でHbA1c値が高い方ではHbA1cを、TGが高い方ではTGに好影響を及ぼします。STAR試験の対象は危険因子の集積はあっても比較的軽症の方が多くを占めています。

**島本:** LDL-C代謝にPPAR $\gamma$ 活性化に関連している可能性は興味深いですね。ミカルディスはTG高値例ではTGを、LDL-C高値例ではLDL-Cを低下させ、2種類の脂質に対して好影響を及ぼすことは魅力的な特徴です。

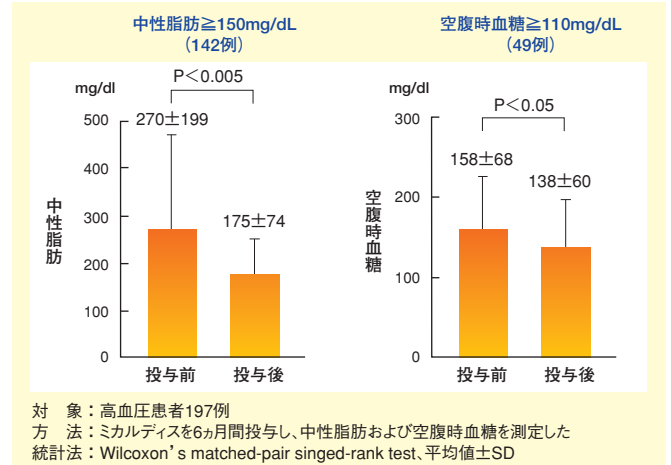
**野出:** 脂質代謝に対する作用はARBには認

図4 ミカルディスがTCに及ぼす影響



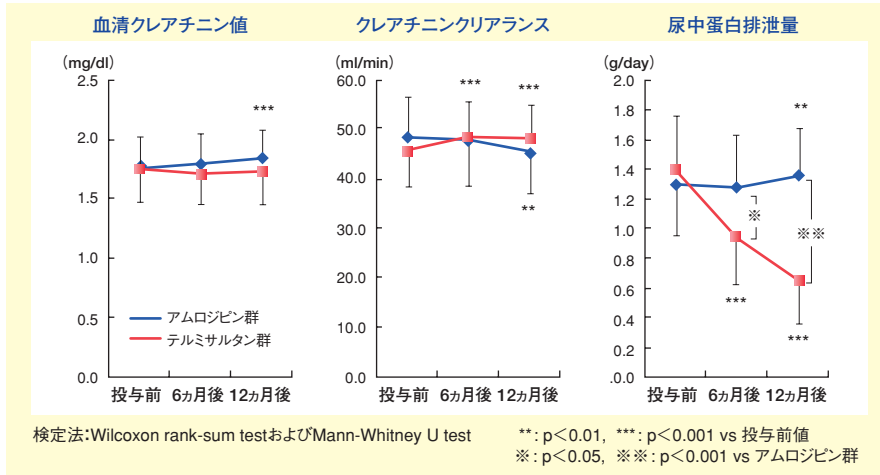
Inoue T, et al. Horm Metab Res; 39:1-5,2007

図5 ミカルディスの中性脂肪、空腹時血糖に対する影響



Inoue T, et al. Horm Metab Res; 39:1-5,2007

図6 血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス、尿中蛋白排泄量の変化



Nakamura T, et al. Hypertens Res; in press

められますが、ミカルデイスの場合にはそれが顕著だと思えます。

**島本:** CKD患者を対象とした検討でも、腎機能、動脈硬化に好影響が認められていますね。

**野出:** CKDが心腎連関で動脈硬化に関与するという事は疫学的にも分かっています。しかし、腎機能障害が動脈硬化の進展にどこまで関与しているのかを証明するのは難しいと思います。結果的には、ミカルデイスの投与によってIMTが退縮し、平行して蛋白尿が低下していますが、そこにはPPAR $\gamma$ 活性化を介したプラーク進展抑制であるとか、炎症抑制も影響していると考えられます。

**島本:** 腎機能を改善することで、心血管イベントが抑制できるのであれば、そうした作用を有する薬剤を積極的に選択することになりますね。

**ミカルデイスの ONTARGET試験に期待する**

**島本:** 海外では現在、ミカルデイスの心血管イベントの高リスク患者3万例を対象にミカルデイスの大規模臨床試験ONTARGETプログラムが進行中です。ミカルデイスとACE阻害薬の単独投与、さらには両者の併用投与時の心血管イベント発症抑制への影響を検討する、ARBの試験としては史上最大規模の大規模臨床試験です。野出先生、ONTARGET試験のどのような点にご興味をお持ちですか。

**野出:** まず、対象例数が3万例という大規模

な臨床試験であること、ARBとACE阻害薬との比較、さらには併用の効果を検討していることに注目しています。ミカルデイスの降圧効果は強力ですから、欧州で最も汎用されているACE阻害薬ラミプリルとの比較は楽しみです。ラミプリルと同等という結果が得られれば大きな意味があると思います。それに加えて、PPAR $\gamma$ 活性化作用が、インスリン抵抗性、糖代謝、脂質代謝異常に対してどのような影響を及ぼすのかにも注目しています。また、ARBとACE阻害薬の併用によって主要エンドポイントに改善が認められれば、日常診療における降圧薬の選択肢が変わってくる可能性があります。

**島本:** ARBとACE阻害薬の併用は、腎障害で蛋白尿の多い症例、心不全で治療抵抗性の症例などではすでに行われているのではないのでしょうか。

**野出:** 一部の専門医は実地臨床でも併用を

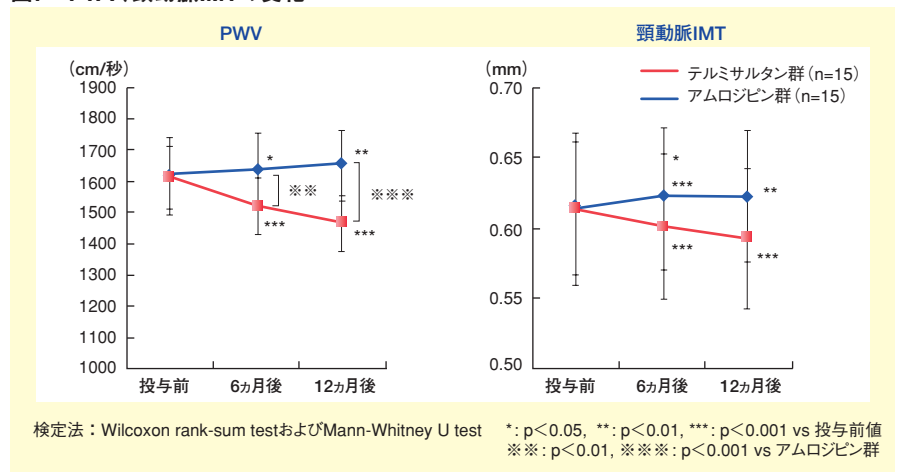
試みていると思います。しかし、CKDでも心不全でも、サブ解析でACE阻害薬とARBの併用効果を示した試験はありますが、主要エンドポイントとして検討した試験はONTARGETが初めてです。私は心不全に注目していますが、併用療法の成績が良ければ心不全の新しい治療法が提示されたことになると思います。また、慢性心不全の予後にはインスリン抵抗性が影響を及ぼしていると考えられます。ミカルデイスはPPAR $\gamma$ 活性化作用を介して、インスリン抵抗性、血管内皮機能に好影響を及ぼし、心不全の予後に影響を及ぼす可能性があります。他にもサブスタディとして炎症マーカー、血清脂質など検討される予定ですから、これらの指標にARBとACE阻害薬がどのような影響を及ぼすのか非常に楽しみです。

**島本:** 最近、心筋梗塞に対してはACE阻害薬の方がARBよりも優位だとするメタ解析の結果が報告されていますが、この点についてはいかがですか。

**野出:** 一部の循環器専門医は心筋梗塞や心不全にはACE阻害薬だというこだわりを持っていると思います。ですから、心筋梗塞や心不全、さらには心血管死で、ARBとACE阻害薬は同等である、あるいは併用効果があるという結果が得られると大きなインパクトがあると思います。

**島本:** 先生がご指摘された観点に、ONTARGET試験は重要な知見を与えてくれると期待できますね。本日は貴重なお話をありがとうございました。

図7 PWV、頸動脈IMTの変化



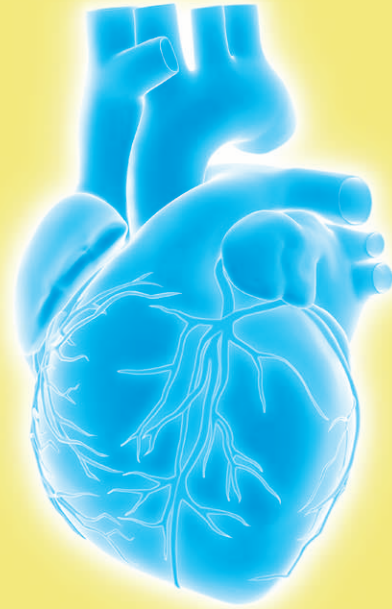
Nakamura T, et al. Hypertens Res; in press



**しっかり降圧、  
朝まで持続。**  
早朝リスクに、ミカルディス。

高血圧治療の Next Stage へ。

**PROFESS  
INNOVATION  
ONTARGET  
DETAIL  
TRENDY  
PRISMA**



**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者

**【効能・効果】** 高血圧症

**【用法・用量】** 通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は1日1回40mgとする。

**【使用上の注意】(抜粋)**

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 (2) 高カリウム血症の患者 (3) 肝障害のある患者 (4) 重篤な腎障害のある患者 (5) 脳血管障害のある患者 (6) 高齢者
- 2. 重要な基本的注意 (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。(3) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。また、増量する場合は徐々に行うこと。1) 血液透析中の患者2) 利尿降圧剤投与中の患者3) 厳重な減塩療法中の患者(4) 降圧作用に基づきめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。(6) 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用 本剤は、主としてUGT 酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、本剤は肝代謝酵素P-450では代謝されない。【併用注意】(併用に注意すること) ジゴキシン、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン・トリウムテレン等)、カリウム補給剤、リチウム製剤(炭酸リチウム)、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、COX-2選択的阻害剤

4. 副作用 ミカルディスカプセルの国内における臨床試験では、593例中134例(22.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はめまい17/593例(2.9%)、ALT(GPT)上昇15/552例(2.7%)、眠気13/593例(2.2%)等であった。

(1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。1) 血管浮腫(0.1%未満): 顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。2) 高カリウム血症(頻度不明): 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。3) 腎機能障害(頻度不明): 腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。4) ショック(頻度不明)、失神、意識消失(0.1%): ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。6) 低血糖(頻度不明): 低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

■その他の使用上の注意等につきましては  
製品添付文書をご参照ください。



胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー(テルミサルタン) (薬価基準収載)

**ミカルディス錠** 20mg 40mg

指定医薬品、処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること) Micardis®Tablets

発売 アステラス製薬株式会社  
東京都板橋区蓮根3-17-1

【資料請求先】本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11

製造販売 日本ペーリンガーインゲルハム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先:メディカルアフェアーズ部Oセンターグループ