

新薬紹介総説



イルベサルタン／アムロジピン配合錠 (アイミクス[®] 配合錠) の 薬理作用および臨床効果

森 雅哉¹⁾, 高橋 紫乃²⁾

要約: アイミクス[®] 配合錠は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) であるイルベサルタン (以下, IRB) 100 mg とカルシウム拮抗薬 (CCB) であるアムロジピン (以下, AML) 5 mg または 10 mg を含有する高血圧症治療用配合錠である。CCB は主として L 型カルシウムチャンネル阻害作用による血管平滑筋の収縮抑制に基づく降圧効果を示す一方、圧受容器反射を介して交感神経系を活性化させる。その結果、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) が賦活され、強力な昇圧物質であるアンジオテンシン II の産生が増大する。一方、ARB はアンジオテンシン II の作用を受容体レベルで抑制することから、CCB と ARB の併用で各単剤を上回る降圧効果が期待される。高血圧自然発症ラットを用いて降圧作用を検討したところ、IRB と AML の併用投与により各単剤投与と比較して降圧作用が増強された。従って、CCB と ARB の併用は降圧作用増強の点において合理的なアプローチであることが明らかとなった。IRB 100 mg または AML 5 mg 単剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした後期第 II 相試験で、IRB/AML 併用群のトラフ時坐位収縮期血圧下降量は各単剤投与群に比べて有意に大きく、IRB と AML の併用の有用性が立証された。アイミクス[®] 配合錠の長期投与試験 (52 週) において、単剤で報告されている以外の新たな副作用は認められなかった。また、アイミクス[®] 配合錠 HD (100 mg/10 mg) の浮腫の発現割合はすでに報告されている AML 10 mg 単剤での発現割合より低かった。以上より、アイミクス[®] 配合錠は IRB または AML の単剤投与で効果不十分な患者の新たな治療選択肢として有用であると

考える。また、腎保護作用を有する IRB と脳・心保護作用を有する AML との配合錠であることから、多面的な効果も期待でき、降圧治療に寄与できるものと考ええる。

1. はじめに

1) 高血圧症の治療実態

高血圧症は最もよくみられる疾患のひとつで、本邦の患者数は約 4,000 万人と推定されており、国民の高齢化に伴い有病者数は今後も増加することが懸念されている (1)。高血圧症は自覚症状を伴わないことが多いが、心疾患や脳血管疾患の重要な危険因子であることが疫学研究の結果から明らかになっている。「健康日本 21」では収縮期血圧が 10 mmHg 上昇すれば冠動脈疾患発現の相対リスクが 15%、脳卒中発現の相対リスクが 15%~20% 上昇することが示され (2)、海外のメタアナリシスでも収縮期血圧が 10 mmHg 低下すれば冠動脈疾患発現割合が 20%、脳卒中発現割合が 32% 低下することが示されている (3)。これらは、血圧を低下させ長期間にわたり厳格に管理することが脳心血管イベントの発症を抑制するために重要であることを示している。

本態性高血圧症の発症、進展には複数の成因为関与していると考えられており、作用機序の異なる複数の降圧薬を組み合わせた降圧治療はより確実な血圧コントロールが期待できる治療法と考えられる。併用の組み合わせとしては、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬と利尿薬またはカルシウム拮抗薬 (CCB)、CCB と利尿薬、CCB (ジヒドロピリジン系)

キーワード: アイミクス配合錠, アムロジピンベシル酸塩, イルベサルタン, 高血圧

¹⁾ 大日本住友製薬株式会社 研究本部 薬理研究所 (〒554-0022 大阪市此花区春日出中 3-1-98)

E-mail: masaya-mori@ds-pharma.co.jp

²⁾ 大日本住友製薬株式会社 開発本部 開発企画部 (〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8)

E-mail: shino-takahashi@ds-pharma.co.jp

原稿受領日: 2013 年 3 月 5 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical properties of AIMIX[®] combination tablets LD&HD, fixed-dose combination of irbesartan and amlodipine besilate. Author: Masaya Mori, Shino Takahashi

と β 遮断薬が推奨されている(1). なかでもRAS抑制薬とCCBとの併用は, 作用機序の違いから個々の降圧効果を減じることなく, 有効性および安全性の点から合理的な組み合わせである. 脳心血管イベント発現リスクを3つ以上有する高血圧症患者19,257名を対象とした海外大規模試験で, RAS抑制薬のペリンドプリルとCCBのアムロジピンの併用療法が, β 遮断薬のアテノロールと降圧利尿薬のベンドロフルメチアジドの併用療法と比較して, 冠動脈疾患や脳卒中の発現, および死亡を有意に抑制したことが確認されている(4). アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)とCCBの併用処方比率は年々増加しており, 2012年1月~2012年12月のMedi-Trend((株)メディカルフロント)の処方データによれば, わが国の降圧薬服用患者の約35%がARBとCCBを併用している. 一方で, 本邦での高血圧患者の治療目標達成率は約50%に留まっている(5). その最大の理由は服薬コンプライアンスの不良と考えられている(6). 2剤を服用する場合には配合剤とすることにより利便性が向上し, アドヒアランス(治療継続)の改善が期待されることから(7), 2剤併用の「配合剤」が有用視され(8), ARBとCCBの配合錠が複数上市されるに至っている.

2) アイミクス[®] 配合錠の開発コンセプト

アイミクス[®] 配合錠は, ARBであるイルベサルタン(以下, IRB)とCCBであるアムロジピン(以下, AML)を含有する高血圧症治療用配合錠である(図1).

CCBは主としてL型カルシウムチャネル阻害作用による血管平滑筋の収縮抑制に基づいて強い降圧効果を示す一方, 急激な血管拡張作用を示した場合圧受容器反射を介した交感神経系の活性化を引き起こす(9). その結果, 頻脈が起こるとともにRASが賦活され, 強力な昇圧物質であるアンジオテンシンIIの産生が増大する. また, CCBを投与すると動脈拡張作用に伴って末梢での体液の浸出が亢進するため, 末梢性浮腫が発現する場合がある. AMLは米国のPfizer社が創製し

たジヒドロピリジン系CCBで, 消失半減期が長く, 1日1回の服用により24時間安定した降圧・抗狭心症効果を示す. また, 急激な血管拡張作用を示さないため圧受容器反射を介した頻脈が起こりにくい特性を有している. 現在, 高血圧症および狭心症の治療薬として100ヵ国以上で承認されている. 大規模試験であるASCOT-BPLA(4), CAMELOT(10)およびCAPARES(11)をはじめとする多くの臨床試験で心血管系疾患の予防に有用であることが示されている. 本邦でも1993年に高血圧症および狭心症の適応で承認され, 現在では高血圧症には1日1回2.5~5mg(最大10mg), 狭心症には1日1回5mg経口投与の用法・用量にて使用されている.

ARBはアンジオテンシンIIの作用を受容体レベルで遮断することにより, 強い降圧作用を示す. アンジオテンシンIIの受容体には主要なものとしてAT₁受容体およびAT₂受容体がある. AT₁受容体の刺激は血管収縮作用や血管平滑筋細胞増殖, 心筋細胞肥大, ナトリウム貯留ホルモンであるアルドステロン分泌の亢進等の生理機能を示し, AT₂受容体の刺激はAT₁受容体とほぼ反対の生理機能を示す(12). 心血管系にはAT₁受容体が豊富に存在しており, アンジオテンシンIIは昇圧物質として働く. ARBは動脈のみならず静脈の拡張作用も有するため, ARBをCCBと併用することで毛細血管内腔血圧の正常化とそれに伴う末梢での浸出体液の減少により末梢性浮腫の発現を抑制することが期待される(13,14). IRBはフランスのSanofi社が創製した非ペプチド性ARBであり, 選択的にAT₁受容体を遮断することにより血管収縮およびアルドステロンの遊離を抑制し, 降圧作用を発現する. AMLと同様に消失半減期が長く, 1日1回の服用で降圧作用が24時間持続する. 有害事象の種類や発現頻度にプラセボと差がないことや薬物相互作用が少ない降圧薬として, 80ヵ国以上で市販されている. さらに, EUや米国では糖尿病性腎症(2型糖尿病を合併する高血

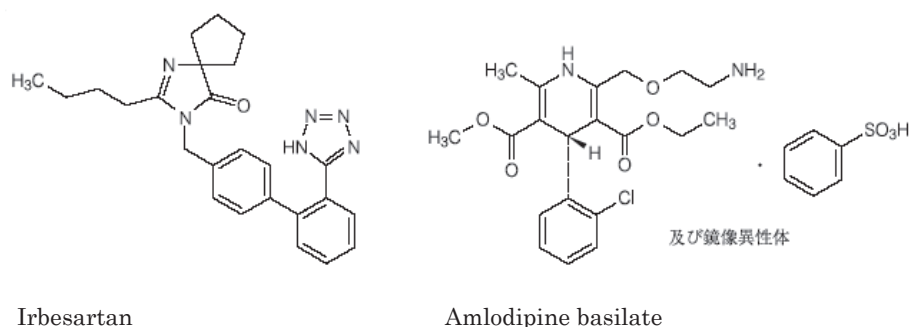


図1 イルベサルタンとアムロジピンの構造



圧症での腎症)の適応を世界に先駆けて取得した。大規模試験であるIDNT(15)やIRMA2(16)で糖尿病性腎症の進展予防および発症予防にも効果を有していることが証明されている。本邦では高血圧症の適応で2008年4月に承認され、1日1回50~100mg(最大200mg)経口投与の用法・用量にて使用されている。

以上より、CCBとARBは作用機序の違いから有効性および安全性の点で合理的な組み合わせであり、なかでもAMLとIRBは持続的で優れた降圧作用を持ち、腎、脳、心保護作用の豊富なエビデンスを持つことから、多面的な効果も期待できる組み合わせであると考えた。また配合剤とすることで利便性が向上し、アドヒアランスの改善の点で有用であると考えた。本稿ではアイミクス配合錠の薬理作用および臨床成績を紹介する。

2. 薬理作用

以下にIRBならびにAMLの薬理作用およびIRBとAML併用時の薬理作用について述べる。

1) IRBの薬理作用

IRBの薬理作用の概要を以下に述べる。詳細は、有吉らの総説を参照されたい(17)。AT₁受容体を主に発現しているヒトの大動脈平滑筋ならびにラットの大動脈平滑筋、肝、およびAT₁受容体とAT₂受容体を共に発現している副腎皮質の細胞膜標本を用いて、¹²⁵I-アンジオテンシンIIの受容体への結合に対するIRBの阻害様式について検討した。ヒトの大動脈平滑筋ならびにラットの大動脈平滑筋、肝および副腎皮質(AT₂受容体拮抗薬存在下)の細胞膜標本における¹²⁵I-アンジオテンシンIIの受容体への結合に対するIRBの50%抑制濃度(IC₅₀)は、それぞれ0.8、1.6、1.3および1.2nmol/Lであった(18-21)。またラット肝細胞膜を用いたIRBの阻害様式をScatchard plot解析した結果、その阻害様式は競合的であることが示された(20)。さらに、ラット副腎皮質の細胞膜標本においてdithiothreitol処置によりAT₁受容体を不活化した標本のAT₂受容体におけるIRBのIC₅₀値は、10μmol/L以上であった(21)。これらの結果から、IRBは選択的AT₁受容体拮抗薬であると考えられる。

ウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンIIの濃度依存性収縮に対するIRBの抑制作用について検討したところ、IRBのpA₂値は8.64であり、最大反応も抑制した(22)。脳脊髄穿刺ラットを用いてアンジオテンシンII(0.003~300μg/kg, i.v.)により惹起した昇圧反応に対するIRB(0.3~10mg/kg)単回静脈内投与の作用について検討したところ、IRBは用量反応曲線を右方向

へ移動させ、最大反応を低下させた(23)。これらの結果からIRBはinsurmountableな拮抗作用を示すと考えられる。

IRBの降圧作用について各種動物モデルを用いて検討した(24-26)。IRBは、血漿および血管壁のレニン-アンジオテンシン(RA)系の活性が亢進しているフロセミド処置(高レニン正常血圧)サルにおいて0.3~3mg/kgで、2腎1クリップ型腎性高血圧ラット(2K-1C RHR)において10mg/kgで、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットにおいて3~100mg/kgで、それぞれ単回経口投与により用量依存的に持続的な降圧作用を示した。一方、血漿レニン活性の低い酢酸デオキシコルチコステロン/食塩高血圧ラット(DOCA/salt高血圧ラット)において、IRB30mg/kgの経口投与は血圧に影響を及ぼさなかった。これらの結果は、IRBの降圧作用にアンジオテンシンII受容体拮抗作用が寄与していることを示している。

さらにBonnetらは、高血圧自然発症ラット(SHR)にストレプトゾトシンを処置して高血糖を惹起した糖尿病・高血圧ラットを用い、IRBの腎保護作用を検討している(27)。IRB15mg/kgを32週間投与したところ、尿中アルブミン排泄量の増加が有意に抑制された。この時、腎糸球体上皮細胞のスリット膜を形成する主要構成タンパク質のネフリンは、mRNAおよびタンパクレベルにおいて、その発現量の減少が有意に抑制された。これらの結果から、IRB投与によりネフリンの発現が回復し、スリット膜機能が正常化することにより尿中へのアルブミン排泄が抑制されると考えられる。

2) AMLの薬理作用

AMLの薬理作用の概要を以下に述べる。電位依存性Caチャンネルに対する遮断作用の指標としてイヌ摘出大腿動脈標本のK⁺収縮に対するIC₅₀値を、また受容体作動性Caチャンネルに対する遮断作用の指標としてイヌ摘出大腿動脈標本のノルエピネフリン収縮に対するIC₅₀値を用いてその比率を算出した。その結果、AMLは受容体作動性Caチャンネルより電位依存性Caチャンネルに対し、約846倍選択的に作用し、AMLの電位依存性Caチャンネルに対する選択性は、ニフェジピン(以下、NIF)より約17倍高かった(28)。

ラット摘出大動脈のK⁺(50mM)収縮に対するAMLおよびNIFの抑制作用を検討したところ、NIFの抑制作用は適用1時間以内にほぼ最大に達するのに対し、AMLでは2時間後に抑制作用が最大となった(28)。標本洗浄後のK⁺収縮は、NIFでは2時間後にほぼ完全に回復したのに対し、AMLでは4時間後においても著明な抑制が認められた。これらの結果から、

AMLの作用発現および洗浄後の作用消失はNIFに比べ明らかに緩徐であり, AMLの薬理作用の持続性が示唆される。

AMLの降圧作用について各種動物モデルを用いて検討した(29)。SHRにAML 1~10 mg/kgを経口投与したところ, 血圧低下は投与4~6時間後に最大となり, 10 mg/kgでは24時間後でも血圧低下が認められた。一方, NIF 1~10 mg/kgを経口投与したところ, 血圧低下は投与1時間後に最大となり, 投与8時間後には投与前の血圧に回復した。AMLが血圧を30 mmHg低下させる用量(ED₃₀)は2.3 mg/kgであり, その効力はNIFと同等(2.7 mg/kg)であった。2K-1C RHRおよびDOCA/salt高血圧ラットにおいても, AMLは持続的な降圧作用を示し, ED₃₀はそれぞれ2.4および2.2 mg/kgであった。AMLはいずれの高血圧モデル動物においても同等の降圧作用を示したことから, 高血圧の成因に関わらず降圧作用を示すと考えられる。

3) IRBとAML併用時の薬理作用

雄性SHRを用いて, AMLおよびIRBを単独または併用投与した時の降圧作用を検討した。AML 5 mg/kgおよびIRB 20 mg/kgを単独または併用により1日1回7日間反復経口投与し, 収縮期血圧と心拍数をtail-cuff法により非観血的に測定し, 投与7日目の投与後5時間の収縮期血圧について統計解析による有意差検定を実施した。

媒体群, AML群, IRB群および併用群の投与1日目投与前の収縮期血圧は, それぞれ192±4 mmHg(平均値±標準誤差), 199±3 mmHg, 193±4 mmHgおよび200±4 mmHgであり, 各群の収縮期血圧に差は無かった。投与7日目の投与後5時間において, AML群, IRB群および併用群の収縮期血圧は, それぞれ132±3 mmHg, 161±6 mmHgおよび115±4 mmHgであり, 媒体群の収縮期血圧196±3 mmHgと比較しいずれの群においても有意な低下が認められた(図2)。さらに, 併用群の収縮期血圧は, AML群, IRB群のいずれの群に対しても有意な低下が認められ(図2), AMLとIRBの各単剤投与と比較して併用投与により降圧作用が増強された。この時, 媒体群, AML群, IRB群および併用群の心拍数は, それぞれ347±11 beats/min, 414±15 beats/min, 357±18 beats/minおよび394±15 beats/minであり, AML群および併用群において心拍数が上昇する傾向を示したが, 併用投与による増強は認められなかった。これらの結果から, IRBとAMLの併用は, 心拍数への影響を低く抑えながら降圧効果を増強することが示唆される。

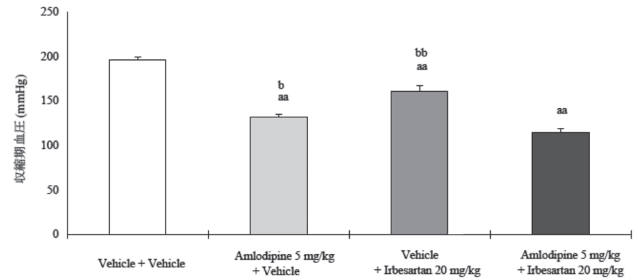


図2 SHRにAML, IRBおよびこれらの併用を7日間反復経口投与したときの投与7日目5時間後における収縮期血圧値は8匹の平均(mmHg)±標準誤差で示す。Vehicle+Vehicle群に対するDunnett型多重比較検定(^{aa}P<0.01)。Vehicle+Vehicle群を除く3群におけるAmlodipine 5 mg/kg+Irbesartan 20 mg/kg群に対するDunnett型多重比較検定(^bP<0.05, ^{bb}P<0.01)。

3. 臨床試験成績

アイミクス配合錠の開発にあたっては, 日本人の本態性高血圧症患者を対象に後期第Ⅱ相試験計2試験, 長期投与試験1試験を実施した。以下に各試験について述べる。

1) 後期第Ⅱ相試験 (I試験およびA試験)

IRB 100 mgまたはAML 5 mg単剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象にIRBとAMLを8週間併用投与した際の臨床効果を検討する目的で多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 並行群間比較試験を2試験(IRBベース試験:以下I試験, AMLベース試験:以下A試験)実施した(30)。スクリーニング期(SC期, 8~10週間)および二重盲検期(DB期, 8週間)の2つの期間を設定し, SC期の血圧値が移行基準を満たした被験者のみDB期に移行した。I試験ではSC期にIRB 100 mg+AMLプラセボを投与し, DB期への移行時にIRB 100 mg+AMLプラセボ群(I100群), IRB 100 mg+AML 2.5 mg群(I100+A2.5群), IRB 100 mg+AML 5 mg群(I100+A5群), IRB 100 mg+AML 10 mg群(I100+A10群)のいずれかに割り付けた。A試験ではSC期にIRBプラセボ+AML 5 mgを投与し, DB期への移行時にIRBプラセボ+AML 5 mg群(A5群), IRB 50 mg+AML 5 mg群(I50+A5群), IRB 100 mg+AML 5 mg群(I100+A5群), IRB 200 mg+AML 5 mg群(I200+A5群)のいずれかに割り付けた。

有効性の主要評価項目はトラフ時坐位収縮期血圧(SBP)のベースラインから最終評価時までの変化量とした。副次評価項目として, トラフ時坐位拡張期血圧(DBP)のベースラインから最終評価時までの変化量, 降圧目標値達成割合(トラフ時坐位血圧が64歳以下では130/85 mmHg未満, 65歳以上では140/90

mmHg 未満に低下した被験者の割合), および 140/90 mmHg 達成割合 (トラフ時坐位血圧 140/90 mmHg 未満に低下した被験者の割合) を評価した。

主要評価項目である最終評価時トラフ時坐位 SBP 変化量の結果を図 3 に示した。I 試験および A 試験とも併用群の SBP 変化量はいずれも単剤投与群より有意に大きかった。I 試験では AML 10 mg を追加した群で, AML 非投与群と比較して約 20 mmHg の SBP 低下を認めた。各併用群で比較すると, AML の用量が増えるにつれて SBP 変化量は大きくなり, すべての用量群間で有意な差を認めた。一方, A 試験では IRB の用量の違いにかかわらず, IRB 投与群でほぼ同様に非 IRB 投与群と比べて 5~10 mmHg 程度の SBP の低下を認めた。副次評価項目である DBP 変化量も SBP の結果と同様であった。両試験共に併用投与群の降圧目標値達成割合, 140/90 mmHg 達成割合は単剤投与群に比べ有意に高く, 特に I100+A10 群ではそれぞれ 52.6% と 83.6% とすべての併用群の中で最も高い達成

割合を示した (表 1)。

副作用の発現割合はいずれの試験でも各併用群と単剤投与群でほぼ同程度であった。AML 10 mg を投与した場合の主な副作用である浮腫は, I 試験で I100 群に浮腫 1 名, A 試験で I200+A5 群に末梢性浮腫 1 名が発現したのみであった。

以上より, IRB と AML の併用投与は, 各単剤で効果不十分な本態性高血圧患者に対して各単剤を上回る降圧効果が得られ, その安全性は各単剤投与の範囲内であると考えられた。特に, IRB 100 mg+AML 5 mg および IRB 100 mg+AML 10 mg 併用投与は, 高い降圧効果を得られることから, 脳心血管イベント抑制が期待できると考えられた。

2) 長期投与試験

IRB 100 mg, AML 5 mg または AML 10 mg 単剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象にアイミクス® 配合錠 LD (IRB/AML として 100 mg/5 mg) および HD (IRB/AML として 100 mg/10 mg) を 52 週

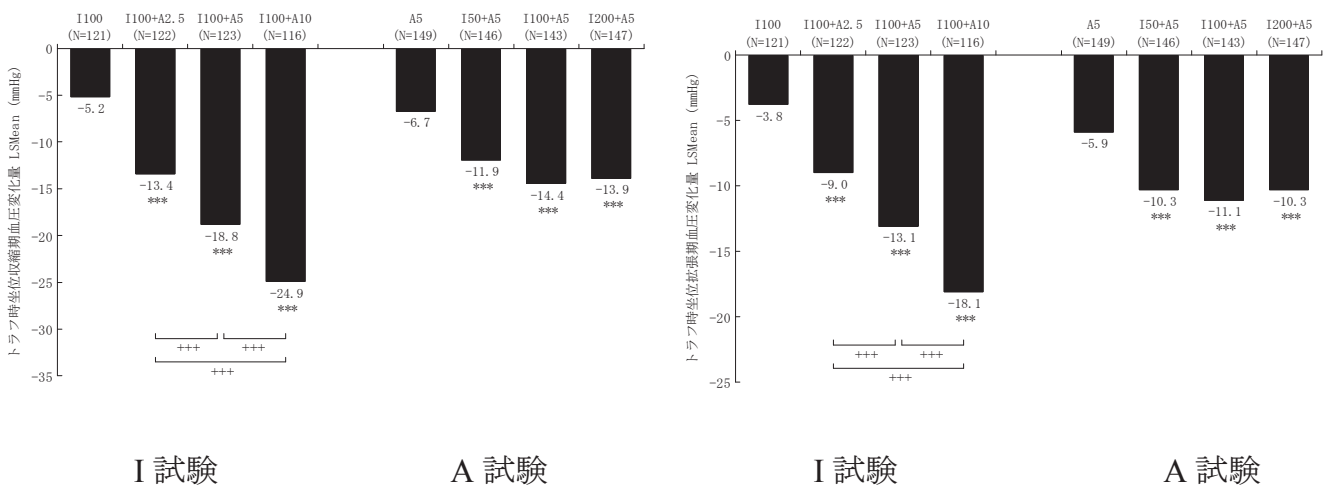


図 3 最終評価時のトラフ時坐位血圧変化量

群を主効果, ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて算出した。単剤投与群との比較: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。併用群間の比較: + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$, +++ $P < 0.001$ 。I100 は IRB 100 mg+AML プラセボ群, I100+A2.5 は IRB 100 mg+AML 2.5 mg 群, I100+A5 は IRB 100 mg+AML 5 mg 群, I100+A10 は IRB 100 mg+AML 10 mg 群を示す。A5 は IRB プラセボ+AML 5 mg 群, I50+A5 は IRB 50 mg+AML 5 mg 群, I100+A5 は IRB 100 mg+AML 5 mg 群, I200+A5 は IRB 200 mg+AML 5 mg 群を示す。(文献 30 を改変)

表 1 最終評価時の血圧コントロール割合

項目	後期第 II 相試験 (I)				後期第 II 相試験 (A)			
	I100	I100+A2.5	I100+A5	I100+A10	A5	I50+A5	I100+A5	I200+A5
	N = 121	N = 122	N = 123	N = 116	N = 149	N = 146	N = 143	N = 147
降圧目標値達成割合	11 (9.1)	21 (17.2)	50 (40.7)	61 (52.6)	22 (14.8)	40 (27.4)	57 (39.9)	48 (32.7)
140/90 mmHg 達成割合	27 (22.3)	53 (43.4)	74 (60.2)	97 (83.6)	48 (32.2)	70 (47.9)	82 (57.3)	82 (55.8)

n (%)

間投与した際の臨床効果を検討する多施設共同、無対照、非盲検試験を実施した(31)。スクリーニング期(SC期, 5~8週間)および治療期(52週間)の2つの期間を設定し, SC期の血圧値が移行基準を満たした被験者のみ治療期に移行した。SC期はIRB 100 mg, AML 5 mg または AML 10 mg のうちいずれかを1日1回, 朝食後に投与した。治療期開始から8週間は, SC期にIRB 100 mg あるいは AML 5 mg を投与された被験者にはLD錠を投与し, SC期にAML 10 mg を投与された被験者にはHD錠を投与した。治療期開始9週以降は降圧効果および安全性を考慮してLD錠もしくは

はHD錠への変更を可能とした。安全性に問題がなく, トラフ時坐位のSBPが140 mmHg以上またはDBPが90 mmHg以上の場合, LD錠投与中の被験者はHD錠に変更し, HD錠投与中の被験者は降圧利尿薬1剤のみの追加投与を可とした。

治療期に移行した被験者のうち, 90%以上が規定期間の投与を終了した。SC期投与薬剤別のトラフ時坐位血圧の平均値の推移を図4に示した。SC期投与薬剤に関わらず治療期以降投与2週後から速やかな血圧低下を示し, 用量固定期間(投与8週後まで)終了後の投与12週以降もさらなる血圧低下を示し, 52週後

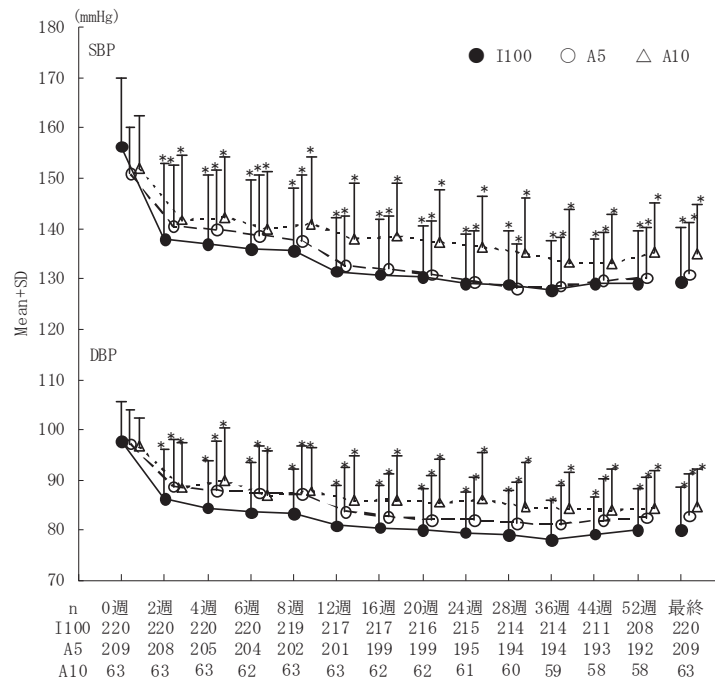


図4 SC期投与薬剤別のトラフ時坐位血圧の平均値の推移

* $P < 0.0001$ (対応のある t 検定)。I100はSC期にIRB 100 mgを投与された被験者, A5はSC期にAML 5 mgを投与された被験者, A10はSC期にAML 10 mgを投与された被験者を示す。(文献31を改変)

表2 副作用の発現状況

	全体	発現時投与量	
	N = 496	LD (100/5) N = 434	HD (100/10) N = 306
全事象	84 (16.9)	32 (7.4)	56 (18.3)
末梢性浮腫	9 (1.8)	2 (0.5)	8 (2.6)
浮動性めまい	5 (1.0)	1 (0.2)	5 (1.6)
肝機能異常	5 (1.0)	2 (0.5)	3 (1.0)
貧血	4 (0.8)	0	4 (1.3)
逆流性食道炎	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)
腫瘍マーカー上昇	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)

n (%). 発現時投与量: 当該投与量を1回以上投与された被験者を解析対象Nとした。同一被験者が同一事象を異なる投与量で複数回発現した場合, 投与量ごとにカウントした。



表3 臨床検査値の推移の層別解析

項目	区分	n	ベースライン	最終評価時	変化量	P値
UACR (mg/g Cr)	全体	494	106.7±319.7	81.5±316.5	-25.1±185.3	P=0.003
	10未満	84	7.7±1.5	9.5±16.0	1.8±15.9	P=0.300
	10以上 30未満	226	17.5±5.7	15.3±12.2	-2.2±11.5	P=0.004
	30以上	184	261.3±486.8	195.8±498.6	-65.5±299.3	P=0.003
尿酸 (mg/dL)	全体	494	5.85±1.34	5.70±1.35	-0.15±1.01	P<0.001
	7.0未満	396	5.39±1.03	5.37±1.18	-0.02±0.93	P=0.705
	7.0以上	98	7.72±0.63	7.02±1.20	-0.69±1.14	P<0.001

Mean±SD. P値：対応のあるt検定. (文献31から転載)

表4 ベースラインのUACR 30 mg/g・Cr以上の被験者での血圧値およびUACRの推移

SC期投与量	項目	n	ベースライン	最終評価時	変化量	P値
I100	SBP (mmHg)	75	161.0±15.7	131.0±11.8	-30.0±14.2	P<0.001
	DBP (mmHg)	75	98.8±8.3	79.5±8.0	-19.4±8.6	P<0.001
	UACR (mg/g Cr)	75	201.6±342.2	190.7±506.7	-10.9±254.0	P=0.712
A5	SBP (mmHg)	74	153.2±10.0	132.2±11.6	-21.0±12.7	P<0.001
	DBP (mmHg)	74	98.5±7.4	82.8±8.8	-15.7±7.7	P<0.001
	UACR (mg/g Cr)	74	280.4±573.2	173.8±508.9	-106.6±351.7	P=0.011
A10	SBP (mmHg)	35	153.1±11.7	135.7±10.1	-17.5±11.6	P<0.001
	DBP (mmHg)	35	97.3±6.1	85.0±7.6	-12.3±5.9	P<0.001
	UACR (mg/g Cr)	35	349.1±546.6	253.2±467.7	-95.9±255.1	P=0.033

Mean±SD. P値：対応のあるt検定. (文献31から転載)

まで良好な血圧を維持した。降圧目標値達成割合はSC期投与薬剤I100, A5, A10の順に55.9%, 39.7%, 27.0%, 140/90 mmHg達成割合は76.4%, 73.2%, 58.7%であった。

副作用の発現割合は16.9%であった。治療期以降に3例以上に発現した副作用を表2に示した。主な副作用は末梢性浮腫、浮動性めまい、肝機能異常といずれもIRB単剤およびAML単剤で知られているものであり、新たな副作用は認められなかった。また、投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなる副作用はなく、投与3ヵ月以降に新たに発現した副作用もなかった。

臨床検査値に関して層別解析した結果、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)および尿酸のベースライン値が高い集団(それぞれ、UACR:30 mg/g・Cr以上、尿酸:7.0 mg/dL以上)で、最終評価時にそれぞれの値が有意に低下し、改善が認められた(表3)。AML 5 mgあるいはAML 10 mgを配合錠に切り替えたときのUACRの低下量は、IRB 100 mgを配合錠に切り替えたときより有意に大きく、これは血圧下降度とは独立していた(表4)。

以上より、アイミクス®配合錠LDおよびHDをIRB

100 mg, AML 5 mg またはAML 10 mg 単剤投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者に52週間投与したときの安全性は、各単剤投与の範囲内であると考えられた。また、本剤はUACRおよび尿酸のベースライン値が高い集団でUACRおよび尿酸の改善作用が認められたことから、腎保護作用および心血管疾患発症リスク低減作用も期待できると考えられた。

4. おわりに

アイミクス®配合錠はIRBおよびAML単剤投与で降圧効果不十分な患者に対して本剤は新たな副作用を引き起こすことなく降圧効果を増強した。ARBとCCBの配合錠が複数上市されているが、アイミクス®配合錠HDはAMLの最大用量10 mgを含む国内初の配合錠である。アイミクス®配合錠HDは、LD錠またはAML 10 mgで降圧効果不十分な高血圧症患者に対しても良好な降圧効果を維持し、その浮腫の発現割合はAML 10 mg単剤投与より低かったことから、より重症な高血圧症患者に対しても有用な薬剤と考えられる。また腎保護作用のエビデンスを有するIRBと脳心保護作用の豊富なエビデンスを有するAMLとの配合錠であることから、多面的な効果も期待される。

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. ライフサイエンス出版; 2009.
- 2) 健康日本 21 企画検討会. 21 世紀における国民健康づくり運動(健康日本 21)について, 2000.
- 3) Law MR, et al. *BMJ*. 2009;338:b1665-b1683.
- 4) Dahlöf B, et al. *Lancet*. 2005;366:895-906.
- 5) Ohkubo T, et al. *Hypertens Res*. 2004;27:755-763.
- 6) 芦田映直. *日本臨床*. 2006;64 (suppl 6):29-32.
- 7) Chobanian AV, et al. *JAMA*. 2003;289:2534-2573.
- 8) 芦田映直. *日本臨床*. 2006;64 (suppl 6):276-280.
- 9) Hasso S. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;10:869-872.
- 10) Nissen SE, et al. *JAMA*. 2004;292:2217-2225.
- 11) Jørgensen B, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:592-599.
- 12) 松原弘明. 第 3 版アンジオテンシン II 受容体拮抗薬. 医薬ジャーナル社; 2002;76-85.
- 13) Philipp T, et al. *Clin Ther*. 2007;29:563-580.
- 14) Chrysant SG, et al. *Clin Ther*. 2008;30:587-604.
- 15) Edmond JL, et al. *N Engl J Med*. 2001;345:851-860.
- 16) Perving HH, et al. *N Engl J Med*. 2001;345:870-878.
- 17) 有吉祐亮, 他. *日薬理誌*. 2009;133:275-280.
- 18) 社内資料. アンジオテンシン II 受容体(ヒト)に対するイルベサルタンの阻害作用.
- 19) 社内資料. アンジオテンシン II 受容体(ラット)に対するイルベサルタンの阻害作用.
- 20) 社内資料. アンジオテンシン II 受容体に対するイルベサルタンの拮抗様式の検討.
- 21) 社内資料. アンジオテンシン II 受容体サブタイプに対するイルベサルタンの選択性.
- 22) Cazaubon C, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;265:826-834.
- 23) Christophe B, et al. *Eur J Pharmacol*. 1995;281:161-171.
- 24) Lacour C, et al. *J Hypertens*. 1993;11:1187-1194.
- 25) Lacour C, et al. *Eur J Pharmacol*. 1994;264:307-316.
- 26) Shimamura T, et al. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26:27-42.
- 27) Bonnet F, et al. *Diabetologia*. 2001;44:874-877.
- 28) 山中教造, 他. *日薬理誌*. 1991;97:167-178.
- 29) 山中教造, 他. *日薬理誌*. 1991;97:115-126.
- 30) 島田和幸, 他. *血圧*. 2011;18:1231-1243.
- 31) 島田和幸, 他. *血圧*. 2012;19:1022-1034.