



Poster 1027-195

1日1回投与型カルベジロールは 高血圧治療に有効である

Once-Daily Carvedilol is Effective in Treating Hypertension



Michael A. Weber
GlaxoSmithKline, USA

長時間持続型降圧薬の利点

長時間持続型の薬剤は、血中濃度を治療域に維持し、安定した薬効を持続させるという点で有用性が高い。降圧薬の例を挙げると、短時間作用型のニフェジピン(Ca拮抗薬)の投与は血圧を大きく変動させ、高血圧患者の予後を改善しない、あるいは悪化させると考えられていたが、剤形の改良により開発された長時間作用型のニフェジピン徐放錠では、そのような問題が解決され、β遮断薬など、他の薬剤に劣らない高血圧の予後改善効果を示すと考えられている。

また、長時間持続型薬剤の重要な利点として、内服のコンプライアンスが良好となることが挙げられる。とくに高血圧など生活習慣病で薬物治療を受ける患者には高齢者が多いため内服治療のコンプライアンスが悪い場合も多く、コンプライアンスは1日の内服回数や処方薬剤数の増加に応じて悪化する。長時間持続型の降圧薬により、これら2つの問題は改善され、患者はより良い降圧治療を受けることができる。

カルベジロールの徐放錠の効果を24時間 装着型血圧計を用いた無作為化試験で評価

Dr. Michael A. Weberらは、1日1回の投与量として20mg、40mg、80mgの3種類の用量のカルベジロール徐放錠*とプラセボの4群に割り付ける多施設共同二重盲検無作為化試験により、カルベジロール

徐放錠の効果と用量依存性を検討した。

対象症例の適格基準は、日中12時間の拡張期平均血圧が90mmHg以上かつ109mmHg以下とし、他の薬剤との併用も可とした。対象者は、2～4週間の導入/休薬期間の後、4群に振り分けられて6週間の内服治療を受け、治療開始1日前と治療期間終了(漸減開始)1日前に24時間装着型血圧計による血圧測定を行った(図1)。

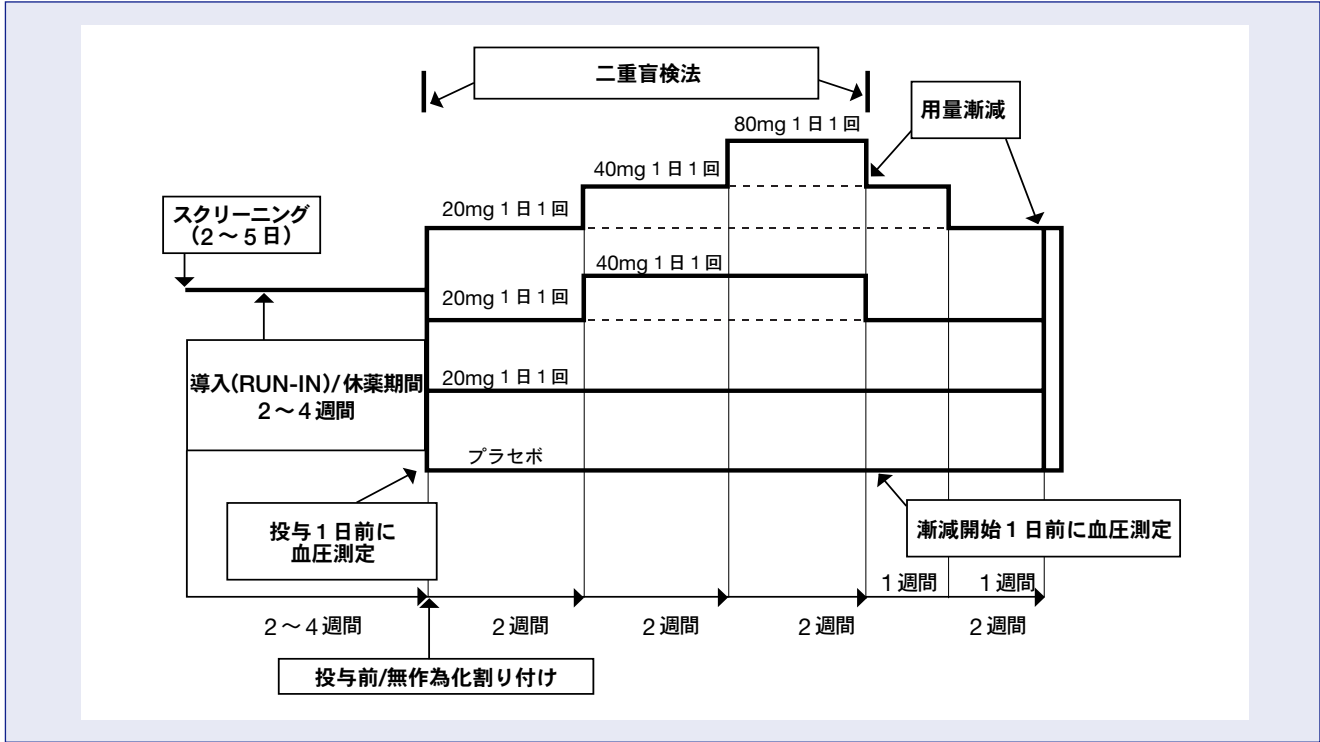
試験参加者のうち41%は治療期間中も他剤併用による降圧治療を受けていた。治療前後での平均拡張期血圧は、カルベジロール徐放錠20mg、40mg、80mgの各用量投与群で、それぞれ-4.4mmHg、-7.9mmHg、-9.6mmHg、平均収縮期血圧は、-6.8mmHg、-10.1mmHg、-12.5mmHgとプラセボ群に比し有意に低下し(図2)、また、用量依存性も認められた。プラセボ群では平均拡張期血圧が0.4mmHg、平均収縮期血圧が0.6mmHg低下したのみであった。薬効は、最終の内服後20～24時間後まで続いており、この時点での平均拡張期血圧は、治療前値に比べ、カルベジロール徐放錠20mg、40mg、80mgの各用量投与群で、それぞれ-2.8mmHg、-5.1mmHg、-7.3mmHg低下していた。

問題となる有害事象は認められなかった

試験期間中に認められた有害事象の大部分は軽度であり、その主なものは頭痛と眩暈であったが、いずれもプラセボ群とカルベジロール徐放錠群(3群を複

*本邦において、カルベジロール徐放錠は発売されておりません。

図1 試験デザイン

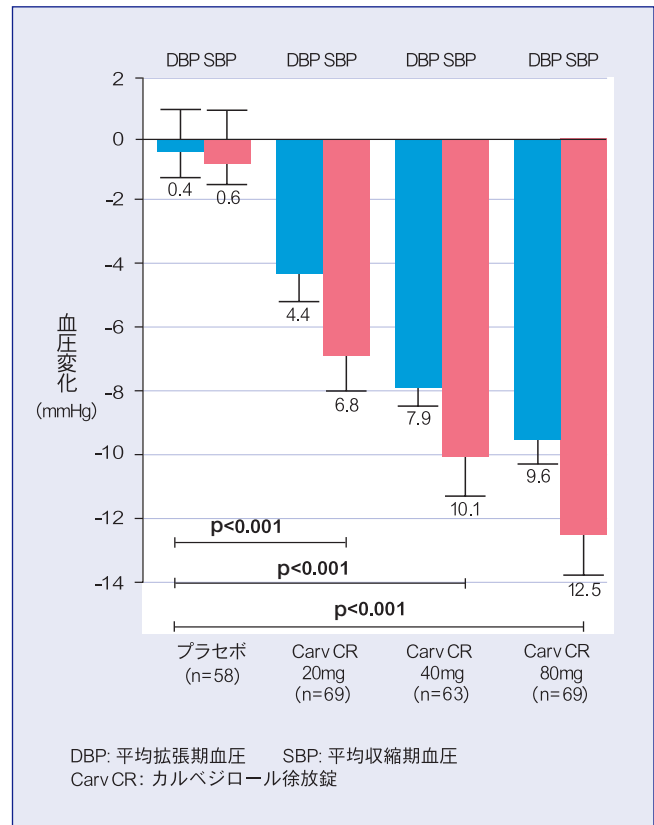


合)とで、その発現頻度に差がなかった(頭痛:プラセボ群 6%, カルベジロール徐放錠群 6%, 眩暈: プラセボ 1%, カルベジロール徐放錠群 2%)。さらに、薬剤中止を要した有害事象についても、プラセボ群、カルベジロール徐放錠投与群ともに3%程度に留まっており、両群間で差を認めなかった。重篤な有害事象としては、プラセボ群で高血圧緊急症が1例、カルベジロール徐放錠20mg群で肺炎が1例、カルベジロール徐放錠40mg群で心筋梗塞の発症が1例それぞれ認められたが、いずれも投与薬剤と直接の因果関係はないものと考えられた(表)。以上の結果より、カルベジロール徐放錠の短期的な安全性には問題がないものと考えられる。

今後、高血圧でのイベント抑制効果、心不全での有用性評価や日本人での臨床試験が求められる

本研究の結果によって、カルベジロール徐放錠の高血圧患者における効果と安全性が確認されたことは、

図2 24時間血圧の変化



高血圧患者の治療に関する1つの朗報といえる。今回の試験はあくまで高血圧患者における降圧効果をみた試験であるため、その効果が実際のイベント抑制に結びつくのかは今後の検討を要する。予後の改善という点では、わが国でも心不全の治療に関して保険償還されているカルベジロールが徐放錠となった場合に、高血圧患者よりも圧倒的に予後の悪い心不全患者に対する治療効果がより高まるのかという点には非常に関心が集まるところではないだろうか。従来の剤形のカルベジロールでも、心不全患者に対する治療効果という点で、他のβ遮断薬を凌ぐ臨床のエビデンスを有しており、わが国でも欧米でも心不全患者に対して処方されることが多い。心不全患者におけるカルベジロール徐放錠の治療効果と安全性の確認と、その後の無作為化臨床試験

による予後改善効果の評価には大きな期待が寄せられる。現在に至るまで、β遮断薬の心不全患者に対する治療効果発現機序は明らかにされておらず、また、薬剤の血中濃度の安定した維持が心不全のβ遮断薬治療においてどれほどの重要性をもつのかも明らかでないため、剤形の違いが治療効果に影響する可能性は十分にある。

さらにもう1点、わが国で保険診療下で使用しているカルベジロールの投与量は本研究での低用量群に該当し、中等量と高用量はわが国の通常量を超える。このため、本試験で認められたカルベジロール徐放錠の安全性と用量依存性が日本人でも同様に認められるとは限らず、日本人への治療効果を判定するためには、より低用量に用量を振った日本人での研究が必要と思われる。

表 投与中止の原因となった有害事象

| 有害事象 | 被験者 n (%) | | | |
|----------|-----------|--------------|--------------|--------------|
| | プラセボ群 | カルベジロール徐放錠 | | |
| | n=84 | 20mg n=87 | 40mg n=78 | 80mg n=88 |
| すべての有害事象 | 3 (4) | 1 (1) | 3 (4) | 3 (3) |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) |
| 非心原性胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| 末梢浮腫 | 0 | 0 | 1 (1) | 0 |
| 高血圧 | 2 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧緊急症 | 1 (1)* | 0 | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (1)* | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 (1)* | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| タンパク尿 | 0 | 0 | 1 (1) | 0 |

* 重篤な有害事象とみなされた。

(1) Legal Notice

TTMed-Cardiovascular Diseases 日本語版における、第 55 回米国心臓学会議 (55th American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 'ACC.06') 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. 第一製薬株式会社によって支援されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみ利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
 2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありませんが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
 3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 55 回米国心臓学会議 (ACC.06) において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国心臓学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
 4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメント及びグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正及び変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
 5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれらに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
 6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
 7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
 8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判する。
- 55th American College of Cardiology Annual Scientific Sessions (ACC.06) Express Reports in TTMed-Cardiovascular Diseases Japanese Edition ('Express Reports') is governed by the following terms and conditions ('Terms and Conditions'):
 1. Access and use of the Express Reports, an educational service sponsored by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
 2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
 3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of ACC.06. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American College of Cardiology.
 4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the program(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
 5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
 6. The Express Reports are protected by copyright under international law. copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
 7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
 8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.