

やくほう紙

第64号 <11月発行>
2013年(平成25年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 池谷 絵美

イトラ®配合錠LD/HD
—長時間作用型ARB/利尿薬合剤—

はじめに

現在高血圧の患者数は約4000万人と推定されています¹⁾。高血圧には「2分の1の法則」と呼ばれるものがあります。高血圧の患者の中で自分が高血圧だと気付いている人は全体の2分の1、病院で治療を受けている人はその中の2分の1、目標まで血圧がコントロールされている人はさらにその2分の1というものです。つまり、高血圧の患者のうち血圧がコントロール出来ているのはわずかに全体の8分の1に過ぎないのです²⁾。

高血圧は症状がないにもかかわらず、放っておくと寿命を縮めることになることから「サイレントキラー：静かなる殺人者」と呼ばれています³⁾。血圧が高いまま放置しておくと、いろいろな臓器障害(合併症)が起こります。たとえば心臓に負担がかかると狭心症や心筋梗塞などを起こしやすくなります。

高血圧そのものは死亡原因にはなりません。が、血圧が高いことによって起こるさまざまな合併症によって寿命を縮めてしまう疾患といえます。

高血圧

・病型

高血圧の病型は本態性高血圧と二次性高血圧に分類されます。全体の9割以上が本態性高血圧であり、遺伝的素因や食事やストレスなど様々な生活習慣が絡み合って生じると考えられています。二次性高血圧は原因となる疾患が明確であるものを指します。原因となる病気には、腎臓の疾患(糸球体腎炎、糖尿病性腎症)や内分泌の異常(原発性アルドステロン症)などがあります。二次性高血圧の場合には、原因となる疾患の治療が大切です⁴⁾。

・分類

表1 成人における血圧値(mmHg)の分類

分類	成人における診察室血圧値の分類	
	収縮期血圧	拡張期血圧
正常域血圧	至適血圧	<120 かつ <80
	正常血圧	120-129 かつ/または 80-84
	正常高値血圧	130-139 かつ/または 85-89
高血圧	I度高血圧	140-159 かつ/または 90-99
	II度高血圧	160-179 かつ/または 100-109
(孤立性)収縮期高血圧	III度高血圧	≥180 かつ/または ≥110
		≥140 かつ <90

文献(5)より引用

表2 診察室血圧に基づいた脳心血管リスクの層別化

リスク層 (血圧以外の予後影響因子)	血圧分類		
	I度高血圧 140-159/ 90-99mmHg	II度高血圧 160-179/ 100-109mmHg	III度高血圧 ≥180/ ≥110mmHg
リスク第一層 (予後影響因子がない)	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の1-2個の危険因子、3項目を満たすMetSのいずれかがある)	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病、CKD、臓器障害/心血管病、4項目を満たすMetS、3個以上の危険因子のいずれかがある)	高リスク	高リスク	高リスク

MetS: メタボリックシンドローム

文献(5)より引用

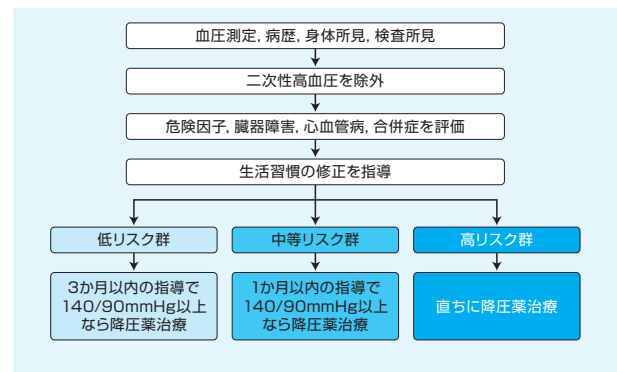


図1 初診時の高血圧管理計画

文献(5)より引用

血圧値により至適血圧、正常血圧、正常高値血圧、I度高血圧、II度高血圧、III度高血圧、(孤立性)収縮期高血圧に分類されます(表1)⁵⁾。

また、高血圧治療ガイドライン2014(案)(JSH2014(案))には血圧に基づいた脳心血管リスク層別化も掲載されています⁵⁾。血圧分類のほか、血圧以外のリスク要因、例えば喫煙、糖尿病、脂質異常症、肥満、慢性腎臓病、高齢、メタボリックシンドローム(MetS)などの有無により低リスク、中等リスク、高リスクに分類されます(表2)⁵⁾。

このリスク層別化により、降圧薬の治療開始時期が決定されます(図1)⁵⁾。

降圧薬

現在日本で使用されている主な薬剤には、カルシウム (Ca) 拮抗薬、レニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、利尿薬 (サイアザイド系、カリウム保持性利尿薬、ループ利尿薬)、β遮断薬 (αβ遮断薬を含む)、α遮断薬、中枢性交感神経抑制薬 (メチルドパ、クロニジンなど) があります。積極的な適応がある場合や禁忌、もしくは慎重投与となる病態や合併症の有無に応じて、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、β遮断薬の中から選択されます(表3)⁵⁾。

JSH2014 (案) では、降圧目標の達成のためには多くの場合2、3剤の併用が必要となり、その際少量の利尿薬を積極的に併用すべきであるとしています。適切な2剤の併用として、RA系阻害薬+利尿薬、Ca拮抗薬+利尿薬、RA系阻害薬+Ca拮抗薬が推奨されています。

さらに2剤の併用に対して、合剤により処方単純化することはアドヒアランスの改善、血圧コントロールの改善に有効であるとされています。

イルトラ®配合錠

イルトラ®配合錠は、ARBである「イルベサルタン」とサイアザイド系利尿薬「トリクロルメチアジド」との配合剤であり、2013

表3 主要降圧薬の積極的な適応

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
頸脈 (非ジドロヒリジン系)	●			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
CKD (蛋白尿+)		●		
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS*3		●		
骨粗鬆症			● (サイアザイド系)	
誤嚥性肺炎		● (ACE阻害薬)		

*1 少量から開始し、注意深く漸増する、*2 冠縮性狭心症には注意、*3 メタボリックシンドローム

文献(5)より引用

年9月塩野義製薬より発売された薬剤です。本薬は2規格が承認されており、1錠中のトリクロルメチアジドを一定量 (1mg) とし、これにARBのイルベサルタンを100mg加えた「LD」と、200mg加えた「HD」があります。

ARBとサイアザイド系利尿薬との配合剤としては5番目となる製剤ですが、サイアザイド系利尿薬としてトリクロルメチアジドを配合したのは、本薬が日本初となります。

ARBと少量の利尿薬の組合せは、JSH2014 (案) において、降圧効果の相乗作用のみならず、お互いの副作用を相殺できる可能性があるものとして推奨されています。例えばARBは利尿薬による代謝系副作用 (脂質代謝障害、高血糖、インスリン感受性の低下、高尿酸血症、低カリウム血症) を軽減することが期待できます⁶⁾。

イルベサルタンは血中半減期が長く、1日1回の投与で24時間降圧効果が持続する、長時間作用型のARBであり、軽症から重症の高血圧症まで優れた降圧効果が認められています。また、IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)⁷⁾ やIRMA 2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study)⁸⁾ という、海外での大規模臨床試験により腎保護作用が実証され、早期腎症から顕性腎症までの幅広いステージにおいてエビデンスを有するARBとして知られています。降圧効果に加えて、選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor : PPAR-γ)^{注1)} 活性化作用を有するため、インスリン抵抗性を改善する効果も期待できます⁵⁾。

(注1) PPAR-γ: 核内受容体タンパク質であり、転写因子としても機能します。主に脂肪細胞に分布して脂肪細胞分化などに関与するほか、マクロファージや血管内皮細胞などにも発現がみられます。インスリン抵抗性改善薬の標的分子でもあります。

トリクロルメチアジドは、腎臓に働きかけ、尿量を増加させることにより体内の余分な水分とナトリウムを排泄するため、浮腫や高血圧に対する臨床効果が認められています。

また、サイアザイド系利尿薬はHYVET

表4 8週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量の比較（効果不十分例対象試験）

		イルベサルタン 100mg群(n=133)	100mg/0.5mg群 (n=131)	イルトラ配合錠 LD群(n=131)
変化量 ^{注3}	調整平均（標準誤差）	-4.96(0.79)	-6.24 (0.79)	-8.85 (0.77)
イルベサルタン 100mg群との比較	調整平均の差（標準誤差）	-	-1.28 (1.01)	-3.90 (1.01)
	差の95%信頼区間	-	-3.27, 0.71	-5.88, -1.91
	p値 ^{a)}	-	0.2076	0.0001*
	閉検定手順での有意差 ^{注4}	-	非有意	有意
100mg/0.5mg群との 比較	調整平均の差（標準誤差）	-	-	-2.61 (1.01)
	差の95%信頼区間	-	-	-4.61, -0.62
	p値 ^{a)}	-	-	0.0102*

注3：割付時からの変化量 単位：mmHg
 注4：検定の繰り返しによる多重性を調整するために、まずイルトラ配合錠LD群とイルベサルタン100mg群とを比較し、この比較で統計的に有意な差が認められた場合に限り、イルベサルタン100mg群に対する100mg/0.5mg群の優越性を検討することとされた。
 a)：MMRM法(Mixed-effects model repeated measures approach：繰り返し測定値に関する混合効果モデル)による解析、*：有意差あり(p < 0.05)

文献(13)より引用改変

表5 8週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量の比較（優越性検証試験）

		イルベサルタン 200mg群(n=141)	イルトラ配合錠 LD群(n=139)	イルトラ配合錠 HD群(n=140)
変化量 ^{注3}	調整平均（標準誤差）	-11.43(0.79)	-13.12(0.80)	-14.79 (0.79)
イルベサルタン 200mg群との比較	調整平均の差（標準誤差）	-	-	-3.36 (1.07)
	差の95%信頼区間	-	-	-5.46, -1.25
	p値 ^{a)}	-	-	0.0018*
イルトラ配合錠LD群との 比較	調整平均の差（標準誤差）	-	-	-1.67 (1.08)
	差の95%信頼区間	-	-	-3.79, 0.45

注3：割付時からの変化量 単位：mmHg
 a)：MMRM法による解析、*：有意差あり(p < 0.05)

文献(13)より引用改変

(Hypertension in the Very Elderly Trial)⁹⁾において脳卒中発症率・死亡率が有意に低下すること、SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)¹⁰⁾、ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)¹¹⁾において心血管疾患抑制効果に優れることなど、多くの大規模臨床試験でその臨床効果が再評価されています。なかでもトリクロルメチアジドはNICS-EH (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives)¹²⁾において高血圧治療の第一選択薬の一つであるCa拮抗薬（ニカルジピン）との比較試験が行われ、降圧効果および脳・心血管合併症予防効果が同等であることが示されました。

国内第Ⅲ相試験

イルトラ[®]配合錠は以下の3つの国内第Ⅲ相試験が実施されました。

- ・イルベサルタン100mg 効果不十分例対象試験

イルベサルタン 100mg 単剤投与で降圧効

果が不十分な本態性高血圧患者を対象に、イルベサルタン/トリクロルメチアジド 100mg/0.5mg 配合錠（以下100mg/0.5mg群）、同100mg/1mg 配合錠（以下、イルトラ[®]配合錠LD群）投与時の有効性および安全性を、イルベサルタン100mg 単剤投与群を対照として検討しました。

その結果、主要評価項目である8週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧^{注2)} 変化量はイルトラ[®]配合錠LD群がイルベサルタン100mg群および100mg/0.5mg群に比べて有意に大きいという結果になりました。また、100mg/0.5mg群はイルベサルタン100mg群と有意な差が認められませんでした（表4）¹³⁾。

（注2）トラフ時坐位拡張期血圧：薬剤投与直前（トラフ時）における座った状態での血圧の値です。降圧薬の効果を評価するための臨床試験の評価項目はこの値を用いるべきであるとされています¹⁴⁾。

- ・イルベサルタン200mg 配合錠の優越性検証試験

一方、イルトラ[®]配合錠HDの第Ⅲ相臨床試験では、本態性高血圧患者を対象にイルトラ[®]配合錠HDのイルベサルタン200mg 単剤

に対する優越性を検証しました。

その結果、主要評価項目である治療期8週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量はイルトラ®配合錠HD群がイルベサルタン200mg群より有意に大きく、優越性が確認されました(表5)¹³⁾。

・長期投与試験

また長期投与試験では、本態性高血圧患者を対象に、イルトラ®配合錠LD又はHDを1日1回52週間投与した時、耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持されることが確認されました。さらに、長期間投与しても利尿薬の副作用である代謝系への悪影響は少なく、臨床的に重要な問題は認められませんでした¹⁵⁾。

副作用

承認時における副作用は、安全性評価対象例562例中81例(14.4%)に認められました。主な副作用は、血中尿酸値上昇32例(5.7%)、ALT(GPT)上昇9例(1.6%)、高尿酸血症5例(0.9%)でした。

使用上の注意

原則として、イルベサルタン100mgで効

果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロロールメチアジド100mg/1mgの投与を、イルベサルタン200mg、又はイルベサルタン/トリクロロールメチアジド100mg/1mgで効果不十分な場合にイルベサルタン/トリクロロールメチアジド200mg/1mgの投与を検討することとなっています。

使用に際しては、同系統の薬剤と同様、「過度の血圧低下の危険性があるので、高血圧治療の第一選択薬としないこと」に十分に注意する必要があります。また、使用する患者選択を慎重に行うとともに、薬剤投与中はARBおよび利尿薬による副作用に注意しなければいけません。

おわりに

近年、1剤で降圧薬の併用療法を可能にする配合剤が広く使用されていますが、ARB/利尿薬配合錠はその薬理作用や食塩感受性高血圧への有用性から、日本人の高血圧に対し大きなベネフィットが期待できます。

こうした状況を背景に開発されたイルトラ®配合錠は国内第Ⅲ相臨床試験により、本態性高血圧症患者における有効性と安全性が確認された有用な薬剤であるといえます。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1)厚生労働省平成18年国民健康・栄養調査(2)朝日新聞デジタル：2012年11月9日 治療抵抗性高血圧 <http://www.asahi.com/area/aomori/articles/MTW20121109020530001.html> (3)厚生労働省 ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/seikatu/kouketuatu/about.html> (4)國府 達郎ほか：実地診療における高血圧治療の手引き：28-29(1991) 医薬ジャーナル社 (5)日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2014(案)(2014) (6)佐藤伸之ほか：Progress in Medicine 31(1)：13-19(2011) (7)Lewis EJ et al：N Engl J Med 345：851-860(2001) (8)Parving HH et al：N Engl J Med 345：870-878(2001) (9)Beckett NS, et al.：N Engl J Med 358：1887-1898(2008) (10)Perry HM, et al.：JAMA 284：465-471(2000) (11)Curt D. Furberg, et al.：JAMA 288：2981-2997(2002) (12)蔵本築ほか：Hypertension 34：1129-1133(1999) (13)塩野義製薬：イルトラ配合錠 インタビューフォーム：12-14(2013) (14)厚生労働省医薬局審査管理課長 医薬審発第0128001号：降圧薬の臨床評価に関する原則について(2002) (15)荻原俊男ほか：血圧20(8)：788-802(2013)

Kenz 速乾性 **ジェルケアフリー**® 医薬部外品

手に優しい
ヒアルロン酸配合、
ゲルタイプの
手指消毒剤です。

火気厳禁

しっかり消毒。でも手が荒れにくい。

ココが違います!

1. 広い抗微生物スペクトル、迅速な殺菌効果。
2. ゲルタイプなので、液の飛散やこぼれ落ちがありません。
3. 手荒れ防止のため、保湿剤としてヒアルロン酸ナトリウム、グリセリンを配合しています。
4. ベタつきやヨレ(薬剤揮発後の不揮発性成分)が少ない良好な使用感です。
5. 減容ボトル採用によりゴミが削減できます。

お問合せ先：(株)スズケン ケンツ事業部 TEL052-950-6325