

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の日本人患者におけるセレキシパグ：二重盲検多施設共同第 3 相試験

研究分担者 大郷剛

国立研究開発法人国立循環器病研究センター 肺循環科部長・医長

研究要旨

セレキシパグは、経口投与が可能な非プロスタノイド構造のプロスタサイクリン受容体(IP 受容体)作動薬である。本試験において、我々は日本人慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるセレキシパグの有効性及び安全性を検証した。

本試験は、第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。主要評価項目は、ベースラインから投与 20 週後までの肺血管抵抗の変化とした。

主解析は Full Analysis Set 集団 78 症例であった。安静時肺血管抵抗のベースラインからの変化量 (Mean±SD)は、投与 20 週後ではセレキシパグ投与群 $-98.2 \pm 111.3 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ 、プラセボ投与群 $-4.6 \pm 163.6 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ であった。安静時肺血管抵抗の投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は $-93.5(-156.8, -30.3) \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して安静時肺血管抵抗が有意に低下した($P=0.006$ 、Wilcoxon 順位和検定)。PVRI、心係数、全肺抵抗、SvO₂、Borg 呼吸困難指数も有意な改善が認められた。

セレキシパグは肺動脈内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者に対して肺血行動態を改善した。

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞し、その結果、肺循環に異常をきたし、肺動脈圧(PAP)や肺血管抵抗(PVR)が上昇し、右心不全に繋がる予後不良の疾患である。CTEPH の治療として、はじめに器質化した血栓を内膜と共に摘出する肺動脈内膜摘除術(PEA)の適応が検討、実施される。PEA は CTEPH に対する唯一の根治療法であるが PEA の適応とならない患者あるいは PEA 後に肺高血圧症が残存又は再発する患者も多く存在する。このような患者に対しては、バルーン肺動脈形成術(BPA)の適応が検討、実施されている。また、肺血管拡張薬が CTEPH に対して使用されているが、CTEPH を適応症とする薬剤は可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬であるリオシグアトのみであり、CTEPH に対する肺血管拡張薬の有効性を証明したランダム化比較対照試験は非常に少ない(2, 7, 10, 14, 15)。このような背景から、CTEPH に対する治療法のひとつとして、肺血管拡張薬の充実が望まれる。

セレキシパグは、経口投与が可能な非プロスタノイド構造の選択的プロスタサイクリン受容体(IP 受容体)作動薬であり、その特徴は、セレキシパグの活性代謝物である MRE-269 が IP 受容体への高い選択性を示すことである。PAH 患者を対象としたセレキシパグのプラセボ対照二重盲検国際共同第 III 相試験(GRIPHON 試験)において、morbidity/mortality イベント発生リスクを 40%抑制することが示された。日本人 CTEPH 患者を対象としたセレキシパグのプラセボ対照二重盲検第 II 相試験では、主要評価項目である PVR の有意な改善は認められなかったが、セレキシパグ投与群で肺血行動態の改善傾向が認められた。

本報では、セレキシパグの CTEPH に対する有効性及び安全性について検証することを目的に実施した日本人 CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検第 III 相試験 (NS304C-P3-1 試験) について報告する。本試験は BPA が日本において施行され始めてからの初の薬物治療のランダム化臨床試験であり、BPA 治療歴のある患者も本試験に組み入れられた。

B. 研究方法

肺換気/血流スキャン、肺血管造影及び胸部造影 CT のうち 2 つ以上の検査により肺血流部分の欠損を認め CTEPH と診断され、器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された、PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発した又は高リスク(合併症、高齢等)やその他の理由で PEA を施行しない 20 歳以上 85 歳以下の日本人患者を対象とした。治験薬投与開始前 30 日以内に実施した右心カテーテル検査による安静時肺血行動態をベースライン値とし、平均肺動脈圧(mPAP)が 25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧(PAWP)又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下、PVR が $360 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ を超えている患者を対象とした。妊婦、全肺気量(TLC)が TLC 予測値の 60%未満及び Child-Pugh クラス B 又は C の患者は除外した。

また、肺血行動態のベースライン測定日前 90 日以内にプロスタサイクリン(PGI₂)及びその誘導体の投与を受けた患者を除外した(ベラプロストナトリウムについては 1 週間)。

リオシグアト、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)、ホスホジエステラーゼ-5(PDE5)阻害薬又はカルシウム拮抗薬の併用は可能としたが、肺血行動態のベースライン値測定の 90 日以上前から一定の用法・用量で投与されていることを条件とした。PEA 及び/又は BPA を施行した患者は施行から肺血行動態のベースライン測定日までそれぞれ 180 日、90 日以上経過していることを条件とし、試験期間中の施行を禁止した。

本研究は、ヒトでの研究を監督する倫理委員会(参加施設または地域で実施された)が設定した倫理原則とヘルシンキ宣言に従って実施された。試験デザインは、施設の IRB に承認された。本試験組み入れ前にすべての被験者から文書にて同意を取得した。

本試験は、第 III 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。日本人 CTEPH 患者を対象としたセレキシパグのプラセボ対照二重盲検第 II 相試験の結果から、セレキシパグ群における PVR の変化量 (mean SD) $-104 \pm 191 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ 、プラセボ群における PVR の変化量 $26 \pm 180 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ を用い、有意水準両側 5%、検出力 80%としたとき、Wilcoxon 順位和検定で有意差を見出すために必要な被験者数は、1 群あたり 34 例、合計 68 例であり、解析除外割合を約 5%と仮定して目標症例数は 72 例とし、患者はセレキシパグ投与群又はプラセボ投与群にそれぞれ 1 : 1 に無作為に割り付けられた。

セレキシパグ 1 回 200 μg を 1 日 2 回投与から開始し、忍容性を勘案しながら 1,600 μg /回まで漸増した。増量幅は 200 μg /回とし、増量間隔は各用量とも 3 日間以上とした。12 週間以内に患者毎の最大耐用量を決定し、その後、8 週間は維持用量で投与を継続した(Figure 1)。肺血行動態は、横臥にてスワングアンツカテーテル法によって実施した。心拍出量(CO)の算出には、熱希釈法又は indirect Fick 法を用いて試験期間中は患者毎に同じ方法で実施した。

有効性主要評価項目は安静時 PVR のベースラインから投与 20 週後までの変化量とした。有効性副次評価項目は PVR 以外の肺血行動態、EQ-5D-5L の投与 20 週後の変化量、6 分間歩行距離(6MWD)、Borg 呼吸困難指数、NT-proBNP の Visit 毎の変化量、NYHA/WHO 機能分類クラスの Visit 毎の推移とした。有効性探索的評価項目は投与 20 週後までの臨床症状の悪化(死亡、CTEPH 関連の入院)とした。安全性評価項目は、Visit 毎の副作用、臨床検査値、バイタルサイン、心電図とした。本試験を完了した患者は、長期投与試験に参加可能であった。

有効性評価項目の主解析は Full Analysis Set (FAS)集団を対象とし、PVR、PVRI、混合静脈血酸素飽和度(SvO₂)、Borg 呼吸困難指数及び NT-pro-BNP の変化量を、Wilcoxon 順位和検定を用いてセレキシパグ投与群とプラセボ投与群で比較した。mPAP、CI、平均右房圧(mRAP)、全肺抵抗 (TRP)、6MWD、EQ-5D-5L については対応のない t 検定で比較した。NYHA/WHO 機能分類クラスの Visit 毎の推移は Fisher の直接確率計算法で比較した。主に試験途中で中止した患者が該当するが、投与 20 週後のデータが欠測した場合は、BOCF、LOCF 又は最悪値(死亡した場合)で補填し、終了時のデータとした。臨床症状の悪化は log rank 検定により

生存曲線の群間比較を行った。安全性評価項目は Safety analysis set (SAF) 集団を対象として解析した。有意差は、 $p < 0.05$ と定義した(両側検定)。すべての解析は、SAS (version 9.4)を用いた。

C. 研究結果

2016～2019年の間に同意取得した被験者 104 例が 61 施設で組み入れられ、そのうち 78 例(男性 20 例、女性 58 例)が治験薬を投与された。疾患分類のうち、器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者が最も多かった。約 60%の患者がリオシグアトを投与されており、治験薬投与期間中、用量は変更されなかった。

セレキシパグ投与群 39 例のうち 5 例(3 例; 有害事象の発現、2 例; 同意撤回)、プラセボ投与群 39 例のうち 4 例(4 例; 有害事象の発現)が中止した。

ベースラインから投与 20 週後の PVR の変動を Figure 3 に、肺血行動態パラメータ及びその他の有効性評価項目の変動の要約を Table 3 に、そして NYHA/WHO 機能分類クラスのスフトテーブルを Table 4 に示した。安静時 PVR のベースラインからの変化量(Mean \pm SD)は、投与 20 週後ではセレキシパグ投与群 -98.2 ± 111.3 dyn \cdot s/cm⁵、プラセボ投与群 -4.6 ± 163.6 dyn \cdot s/cm⁵ であった。安静時 PVR の投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は -93.5 (-156.8 , -30.3) dyn \cdot s/cm⁵ であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して安静時 PVR が有意に低下した($P=0.006$, Wilcoxon 順位和検定)。PVR について、性別、年齢、疾患分類、PEA、BPA 施行歴の有無、リオシグアト又は ERA 併用の有無、ベースライン時の PVR のいずれのサブグループ解析においても、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比べて PVR が低下する傾向が認められた。肺血管拡張薬を併用していない患者においては、セレキシパグ投与群 ($n=13$)の投与 20 週後の PVR のベースラインからの変化量(Mean \pm SD)は、 -113.2 ± 140.7 dyn \cdot s/cm⁵、プラセボ投与群($n=13$)では 29.1 ± 26.8 dyn \cdot s/cm⁵ であり、これらの値から算出したセレキシパグ投与 20 週後の治療効果[平均値の差(95%信頼区間)]は -140.1 (-264.7 , -15.4) dyn \cdot s/cm⁵ であった($P=0.026$, Wilcoxon 順位和検定)。セレキシパグの維持用量別解析では、維持用量が高い患者において、より PVR が低下する傾向が認められた。

CI については、投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は 0.487 (0.262 , 0.711) L/min/m² であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に上昇した($P < 0.001$, 対応のない t 検定)。SvO₂ については、投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は 2.58 (0.30 , 4.87)% であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に上昇した($P=0.029$, Wilcoxon 順位和検定)。Borg 呼吸困難指数については、投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差(95%信頼区間)は -0.85 (-1.58 , -0.11) であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に低下した($P=0.036$, Wilcoxon 順位和検定)。一方、mRAP、mPAP、6MWD、NT-proBNP 及び EQ-5D-5L のベースラインから投与 20 週後までの変化量については、群間で有意差は認められなかった。WHO 機能分類クラスについては、大半の症例が投与 20 週後まで不変であった。臨床症状の悪化はセレキシパグ投与群で 1 例、プラセボ群で 1 例認められた。

セレキシパグ投与群及びプラセボ投与群において 10%以上に発現した副作用(因果関係なしを除く)を Table 5 に示した。副作用は、セレキシパグ投与群で 39 例中 35 例(89.7%)、プラセボ投与群で 39 例中 20 例(51.3%)に認められた。10%以上に発現した副作用は、セレキシパグ投与群で、頭痛(53.8%)、下痢(41.0%)、悪心(33.3%)、倦怠感(23.1%)、顎痛及び食欲減退(20.5%)、筋肉痛及び嘔吐(15.4%)、関節痛(10.3%)であった。これらの副作用は一般的に PGI₂ 製剤を用いた際にみられるものであり、多くは対症療法を実施することで中止することなく軽快又は回復した。

重篤な有害事象はセレキシパグ投与群で心房頻脈、右室不全が各 1 例(2.6%)、プラセボ群で心肺停止、結腸癌、喀血が各 1 例(2.6%)認められた。セレキシパグ投与群で発現した心房頻脈は中等度で、治験薬との因果関係は否定されなかった。右室不全は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。

D. 考察

本研究で、主要評価項目である安静時 PVR の投与 20 週後までの変化量のプラセボ投与群との平均値の差 (95%信頼区間)は-93.5(-156.8, -30.3) $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ であり、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比較して安静時 PVR が有意に低下した($P=0.006$, Wilcoxon 順位和検定)。副次評価項目である PVRI、CI、TPR、 SvO_2 及び Borg 呼吸困難指数も有意に改善した。また、セレキシパグを最大で 1 回 1600 μg 、1 日 2 回投与した時の忍容性が認められた。

PEA は CTEPH の唯一の根治療法であるが、CTEPH 患者のうち、PEA が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に肺高血圧症が残存した患者が相当な割合で存在することが報告されている (10-12)。このような患者に対しては、肺血管拡張薬による薬物療法、または、BPA による治療が行われている (1)。本試験は BPA が施行され始めてからの初の薬物治療のランダム化臨床試験であり、BPA 治療歴のある患者及び肺血管拡張薬を併用している患者を組み入れて有効性を証明した最初の試験である。

本試験では PVR を主要評価項目とした。CTEPH 患者への治療介入による PVR の低下が予後の改善に繋がることを示唆した報告は多く、特に、PVR を 500 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ 未満に低下させることは意義があると考えられる (27, 28)。本試験のセレキシパグ投与群ではベースライン時 $523.4\pm 132.8 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ から投与 20 週時には 500 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ 未満である $425.3\pm 158.6 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ まで低下した。以上より、CTEPH 患者にセレキシパグを投与することは PVR の低下を介して予後の改善につながる可能性があり、この PVR 低下の効果は臨床的意義を有すると考えられる。

他の肺血管拡張薬とセレキシパグを併用した患者と比較してセレキシパグ単剤の治療だった患者において PVR の低下は大きく、有意に低下した($P=0.026$, Wilcoxon 順位和検定)。このことから、リオシグアトと同様、CTEPH 患者に対する薬物療法の第一選択になる可能性が示唆された。さらに、PEA、BPA 施行歴の有無、リオシグアト又は ERA 併用の有無、のサブグループ解析の結果いずれにおいても、セレキシパグ投与群ではプラセボ投与群と比べて PVR は改善傾向を示した。現在の臨床現場において、PEA、BPA が施行され、リオシグアト等の肺血管拡張薬が投与される CTEPH 患者が多いが、こうした既存の治療を実施している CTEPH 患者に対してもセレキシパグを add-on することで、更なる PVR の低下に繋がる可能性が示唆された。

一方、副次評価項目である mPAP 及び 6MWD は、プラセボ投与群と比較してセレキシパグ投与群における有意な改善は認められなかった。この要因として、日本国内での限られた症例数であったことと、本試験では、BPA 治療後の患者及びリオシグアト、ERA 及び PDE5 阻害剤を併用する患者の参加が可能であったため、mPAP がすでにある程度低下し、運動耐用能が比較的保たれている患者が多かったことが考えられた。実際に、本試験の mPAP 及び 6MWD のベースラインの平均値を他の CTEPH を対象とした臨床試験と比較しても症状が改善された症例が多く組み入れられたことが明らかだった (online supplementary Table S2) 29-31)。また、本試験では、セレキシパグ投与による脈拍数の変化はほとんど認められなかったことから、CI の有意な上昇は心拍数の増加によるものではなく、一回拍出量の増加によるものと考えられた。したがって、mPAP においては、セレキシパグ投与によって肺動脈平滑筋が弛緩し PVR が低下したが、それに起因して右心の負荷が減少し、一回拍出量が増加したこともプラセボに対する優越性を示すことが困難であった一因と推測された。6MWD においては、ESC/ERS ガイドラインにおいて治療目標が $> 440\text{m}$ であること、ベースライン時において 6MWD が長い患者においては天井効果があることが報告されていることから、プラセボに対する治療効果を示すことは困難であったと推測された。なお、本試験での 6MWD 終了後における労作時の息切れ及び呼吸困難の評価のために実施した Borg 呼吸困難指数は有意に低下したため、6MWD の延長は認められなかったものの、呼吸苦が低減した状態で同程度の距離を歩行することができた可能性が示唆された。

安全性においては、PGI2 製剤に特徴的な有害事象の発現率が高く、安全性プロファイルは PAH を対象とした他の試験と同様であった。重篤な有害事象は少なく、多くが軽度又は中等度であった。発現時投与量別解析により 400~800 $\mu\text{g}/\text{日}$ で最も有害事象の発現率が高く、有害事象の多くが用量調節期間に発現したものだ

た。投与量の増加に伴って発現率が上昇する有害事象はなかった。低血圧に関連する有害事象の発現率はセレキシパグ投与群で 7.7%認められたが、いずれも軽度でセレキシパグの投与を変更せずに回復した。甲状腺機能異常に関連した有害事象は認められなかった。以上より、セレキシパグは CTEPH 患者において最大 1600 µg/回投与まで安全性及び十分な忍容性が認められた。

本試験は、投与期間 20 週と、一般の臨床現場と比較して投与期間が短く、日本人患者 78 例のみの成績となる。また、重度の閉塞性肺疾患及拘束性肺疾患、狭心症及び間欠性跛行等、特に 6 分間歩行試験に支障となる疾患を合併している患者、中等度以上の腎障害患者及び肝障害患者、妊婦は除外した。市販後はこのような患者にも投与される可能性があるがデータがないため、Study limitations と考えられる。

E. 結論

セレキシパグは忍容性及び安全性に問題なく、PEA 不能と判断された CTEPH 患者や PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発した CTEPH 患者の肺血行動態を改善した。これは、セレキシパグの投与により CTEPH 患者の予後改善につながる可能性があり、臨床的意義を有すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. November 2021. doi:10.1183/13993003.01694-2021.



Early View

Original research article

Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Takeshi Ogo, Hiroto Shimokawahara, Hideyuki Kinoshita, Seiichiro Sakao, Kohtaro Abe, Satoaki Matoba, Hirohiko Motoki, Noriaki Takama, Junya Ako, Yasuhiro Ikeda, Shuji Joho, Hisataka Maki, Takahiro Saeiki, Teruyasu Sugano, Ichizo Tsujino, Koichiro Yoshioka, Naoki Shiota, Shinichi Tanaka, Chieko Yamamoto, Nobuhiro Tanabe, Koichiro Tatsumi,

Please cite this article as: Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, *et al*. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01694-2021>).

This manuscript has recently been accepted for publication in the *European Respiratory Journal*. It is published here in its accepted form prior to copyediting and typesetting by our production team. After these production processes are complete and the authors have approved the resulting proofs, the article will move to the latest issue of the ERJ online.

Copyright ©The authors 2021. For reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org