

本邦の臨床診療における CTEPH に対するリオシグアトの安全性と有効性

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

本研究は本邦における多施設共同・前向き・非介入研究（ClinicalTrials.gov : NCT02117791）であり、2014 年 4 月の発売後にリオシグアトで治療された全ての CTEPH 患者を登録し、本邦の臨床診療における CTEPH に対するリオシグアトの安全性と有効性を評価した。

安全性は副作用の解析により評価した。有効性は、WHO FC の変化、6MWD、および血行動態を評価した。全体で 1,031 例が安全性解析の対象となり、うち 811 例（78.7%）が WHO FC II / III であった。リオシグアトの平均投与期間は 591.4 日（中央値 441.0 日）であった。

副作用発現率は 19.5%であり、種類別では低血圧（5.9%）、頭痛（3.0%）、めまい（1.9%）、および胃食道逆流性疾患（1.5%）であった。重篤な副作用の発現率は 2.1%であった。生存率は、1 年 97.0%、2 年 95.8%、3 年 94.4%であった。全体で 1027 例が有効性解析の対象となり、6MWD の有意な延長、および平均肺動脈圧と肺血管抵抗の有意な低下がみられた。

日本人 CTEPH 患者におけるリオシグアトのこれらの中間報告は、検証試験の結果と概ね一致した安全性プロファイルを示した。

A. 研究目的

2014 年 4 月の発売後に本邦でリオシグアトで治療された全ての CTEPH 患者でのリアルワールドでの安全性と有効性を評価する。

B. 研究方法

2014 年 4 月の発売後にリオシグアトで治療された全ての CTEPH 患者を登録し、本邦の臨床診療における CTEPH に対するリオシグアトの安全性と有効性を評価した。

安全性は副作用の解析により評価した。有効性は、WHO FC の変化、6MWD、および血行動態を評価した。

C. 研究結果

全体で 1,031 例が安全性解析の対象となり、うち 811 例（78.7%）が WHO FC II / III であった。リオシグアトの平均投与期間は 591.4 日（中央値 441.0 日）であった。副作用発現率は 19.5%であり、種類別では低血圧（5.9%）、頭痛（3.0%）、めまい（1.9%）、および胃食道逆流性疾患（1.5%）であった。重篤な副作用の発現率は 2.1%であった。生存率は、1 年 97.0%、2 年 95.8%、3 年 94.4%であった。全体で 1027 例が有効性解析の対象となり、6MWD の有意な延長、および平均肺動脈圧と肺血管抵抗の有意な低下がみられた。

D. 考察

日本人 CTEPH 患者におけるリオシグアトのこれらの中間報告は、検証試験の結果と概ね一致した安全性プロファイルを示した。

E. 結論

本研究は継続中であり、引き続きリオシグアトの実臨床における安全性と有効性に関する知見を提供する。

F. 研究発表

1. 論文

Tanabe N, Ogo T, Hatano M, Kigawa A, Sunaya T, Sato S. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. *Pulm Circ* 2020;10:204589402093898-9.

Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan

Nobuhiro Tanabe¹, Takeshi Ogo², Masaru Hatano³, Ayaka Kigawa⁴, Toshiyuki Sunaya⁵ and Shoichiro Sato⁶

¹Department of Respiriology, Chiba University, Chiba, Japan; ²Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; ³Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁴Medical Affairs Pulmonology and Cardiology, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan; ⁵Data Sciences and Analytics, Research and Development Japan, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan; ⁶Pharmacovigilance and Medical Governance, Medical Affairs, Bayer Yakuhin, Ltd, Osaka, Japan

Abstract

This multicenter, prospective, non-interventional study (ClinicalTrials.gov: NCT02117791) evaluated the safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese clinical practice, registering all patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with riociguat following its launch in Japan in April 2014. Safety was assessed by analyzing the adverse drug reactions. Effectiveness measurements included the assessment of change in World Health Organization functional class, six-minute walk test, and hemodynamics. Overall, 1031 patients were included in the safety analysis with 811 (78.7%) patients in World Health Organization functional class II/III. The mean treatment duration was 591.4 days (median 441.0 days). Adverse drug reactions were reported in 19.5% of patients, the most common being hypotension (5.9%), headache (3.0%), dizziness (1.9%), and gastroesophageal reflux disease (1.5%). Serious adverse drug reactions were reported in 2.1% of patients. Estimated survival was 97.0% at one year, 95.8% at two years, and 94.4% at three years. The effectiveness analysis ($n = 1027$) showed significant increases from baseline in six-minute walking distance, and significant reductions from baseline in mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance. These interim results of riociguat in Japanese patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension demonstrated a safety profile that was generally consistent with those of pivotal clinical studies. The study is ongoing, and will continue to provide insights into the safety and effectiveness of riociguat in real-world practice.

Keywords

riociguat, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, soluble guanylate cyclase, product surveillance, post-marketing

Date received: 31 January 2020; accepted: 22 May 2020

Pulmonary Circulation 2020; 10(3) 1–9

DOI: 10.1177/2045894020938986

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is characterized by obstruction of the pulmonary vasculature by organized thromboembolic material, as a consequence of major vessel thromboembolism, leading to increased pulmonary vascular resistance (PVR), progressive pulmonary hypertension (PH), and, potentially, death due to right heart failure.^{1–3} In addition to mechanical

obstruction of proximal arteries, some patients with CTEPH develop pulmonary small-vessel disease (microvasculopathy), similar to that observed in idiopathic pulmonary

Corresponding author:

Ayaka Kigawa, Medical Affairs Pulmonology and Cardiology, Medical Affairs, Bayer Yakuhin, Ltd, 4-9, Umeda 2-chome Kita-ku, Osaka 530-0001, Japan.
Email: ayaka.kigawa@bayer.com



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

© The Author(s) 2020.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
journals.sagepub.com/home/pul



