各論　SSc-PAH

- Recommendation：2016 JDA, 2016 BCR, 2017 EULAR, 2018 Algorithm
- BREATHE (Bosentan), ARIES (Ambrisentan)
- SUPER (Sildenafil), AMBITION (Ambrisentan +Tadalafil)
- GRIPHON (Selexipag)
- PATENT (Riociguat)

ERA (エンドセリン受容体拮抗薬)

- **Ambrisentan** (ｳﾞｫﾘﾌﾞﾘｽ) 【GSK】
- **Bosentan** (ﾄﾗｸﾘｱ) 【ｱｸﾃﾘｵﾝ】
- **Macitentan** (ｵﾌﾟｽﾐｯﾄ) 【ｱｸﾃﾘｵﾝ】

PDE5i (フォスフォジエステラーゼ5阻害薬)

- **Sildenafil** (ﾚﾊﾞﾁｵ) 【ﾌｧｲｻﾞｰ】=[ﾊﾞｲｱｸﾞﾗ]
- **Tadalafil** (ｱﾄﾞｼﾙｶ) 【ｲｰﾗｲﾘﾘｰ】=[ｼｱﾘｽ]

PGI2 (プロスタグランジンI2誘導体)

- **Epoprostenol Na** (ﾌﾛｰﾗﾝ) 【GSK】
- **Beraprost Na** (ﾄﾞﾙﾅｰ/ﾌﾟﾛｻｲﾘﾝ) 【ｱｽﾃﾗｽ】
- **Beraprost Na** (ｹｱﾛｰﾄﾞLA/ﾍﾞﾗｻｽLA) 【ｱｽﾃﾗｽ/科研】
- **Iloprost** (ﾍﾞﾝﾃﾞｨﾋﾞｽ吸入液) 【ﾊﾞｲｴﾙ】

選択的プロスタサイクリン受容体作動薬

- **Selexipag**（ｳﾌﾟﾄﾗﾋﾞ）【ｱｸﾃﾘｵﾝ/日本新薬】

sGC (可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬)

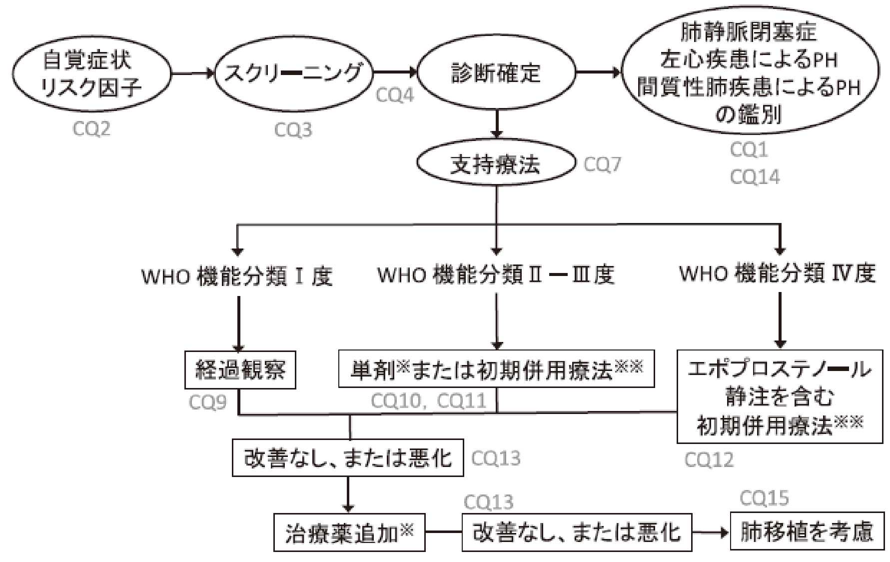
- **Riociguat** (ｱﾃﾞﾑﾊﾟｽ) 【ﾊﾞｲｴﾙ】

日本皮膚科学会ガイドライン(2016)

表 11　Clinical Question のまとめ

	Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1	全身性強皮症（SSc）における肺高血圧症（PH）の成因と頻度は？	なし	SSc に合併する PH には肺動脈性肺高血圧症（PAH），左心疾患による PH（PVH），間質性肺疾患による PH（ILD-PH）がある．PAH は SSc 患者の約 10% に合併し，SSc-PAH，PVH，ILD-PH の比は 10：10：2.5 ～ 3 程度である．
CQ2	全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症（SSc-PAH）をきたすリスク因子は何か？	1C	lcSSc，抗セントロメア抗体，抗 U1RNP 抗体が PAH のリスク因子となるが，すべての SSc 患者で年 1 回の定期的なスクリーニングを推奨する．
CQ3	SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？	1C	身体所見（毛細血管拡張），血清学的検査（血清 BNP もしくは NT-proBNP 高値，血清尿酸値高値），心電図（右軸偏位），呼吸機能検査（%FVC/%DLCO 高値），心エコーが有用であり，その施行を推奨する．
CQ4	右心カテーテルを施行する基準は？	TRV>3.4m/s もしくは RVSP>50mmHg の場合＝2A TRV≦3.4m/s もしくは RVSP ≦50mmHg の場合＝2B	心エコーにて三尖弁逆流速度（TRV）が 3.4m/s を超える，もしくは推定右室収縮期圧（RVSP）が 50mmHg を超える場合には PH である可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する．TRV≦3.4m/s もしくは RVSP≦50mmHg の場合には，その他に PH を疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する．
CQ5	全身性強皮症に伴う PH の中で，肺静脈閉塞症（PVOD）様病変の合併頻度は？その鑑別法は？	2C	重症の SSc-PAH には約半数で PVOD 様病変を合併している可能性がある．確定診断は組織学的検査によるが，胸部 CT で小葉間隔壁の肥厚，小葉中心性のすりガラス影，縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うことを提案する．
CQ6	全身性強皮症に伴う PAH の予後を規定する因子は？	年齢，心係数（CI）＝1C 性別，サブタイプ，WHOFC，肺血管抵抗（PVR）＝2C	年齢及び心係数が SSc-PAH の予後規定因子であるため，これらの因子を考慮することを推奨する．性別（男性），サブタイプ（限局皮膚硬化型），WHOFC，肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため，これらの因子も考慮することを提案する．
CQ7	SSc-PAH に対して支持療法は必要か？	2C	右心不全に対する利尿剤投与，PaO_2 60mmHg を維持するための酸素療法を行うことを提案する．
CQ8	全身性強皮症に伴う PH に免疫抑制療法は有用か？	2C	SSc-PAH に対して免疫抑制療法は行わないことを提案する．
CQ9	肺動脈圧が境界域高値（21 ～ 24mmHg），あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対して薬剤介入するべきか？	なし	肺動脈圧が境界域（21 ～ 24mmHg），あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない．
CQ10	WHO 機能分類（FC）II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？	ERA，PDE5 阻害薬，sGC 刺激薬＝1B ベラプロスト徐放剤＝2C ベラプロスト通常錠＝2D	エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（リオシグアト）を WHOFC II度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する．また，ベラプロスト及びその徐放剤を WHOFC II度の SSc-PAH に対して使用することを提案する．
CQ11	WHO 機能分類III度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？	ERA，PDE5 阻害薬，リオシグアト，エポプロステノール静注，トレプロスティニル皮下注，イロプロスト吸入＝1B ベラプロスト，トレプロスティニル静注＝2B 初期併用療法＝2A	ERA（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），PDE5 阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），リオシグアト，エポプロステノール静注，トレプロスティニル皮下注，イロプロスト吸入を WHOFC III度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する．
CQ12	WHO 機能分類IV度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？	エポプロステノール静注＝1A 初期併用療法＝2A ERA（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），PDE5 阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），リオシグアト，トレプロスティニル皮下注及び静注，イロプロスト吸入＝2C	WHOFC IV度の SSc-PAH に対してはエポプロステノール静注を推奨する．ERA（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），PDE5 阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），リオシグアト，トレプロスティニル皮下注及び静注，イロプロスト吸入，これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する．
CQ13	SSc-PAH の治療目標は？	1C	WHOFC I 度ないし II度，心エコー上右室機能の正常化，右心カテーテルにて右房圧<8mmHg 及び心係数>2.5 ～ 3.0L/min/m^2，6 分間歩行距離>380 ～ 440m，BNP もしくは NT-proBNP 正常化を目標とすることを推奨する．
CQ14	間質性肺病変に伴う PH（ILD-PH）の場合に肺血管拡張薬を使用するべきか？	2C	ILD に伴う PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する．
CQ15	SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？	2C	難治性 SSc-PAH や ILD に対しては肺移植の適応を評価することを提案する．
CQ16	SSc-PAH に対してイマチニブは有用か？	2B	イマチニブは難治性 PAH に有用である場合があるが，安全性の観点から投与しないことを提案する．
CQ17	SSc-PAH に対してリツキシマブは有用か？	なし	SSc-PAH に対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない．

図 10　肺高血圧症の診療アルゴリズム



※　プロスタサイクリン誘導体（ベラプロスト，エポプロステノール，トレプロスティニル），エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），ホスホジエステラーゼ5阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）
※※　プロスタサイクリン誘導体，エンドセリン受容体拮抗薬，ホスホジエステラーゼ5阻害薬ないし可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の中から、作用機序の異なる2つ以上の薬剤を併用

- RHCでmPAP>25mmHgで診断.
- RVSP>50mmHgで予測
- 治療: エポプロステノール静注＝1A
- 初期併用療法＝2A
- ERA（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），
- PDE5 阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），
- リオシグアト，トレプロスティニル皮下注及び静注，
- イロプロスト吸入＝2C

BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis (2016)

2016 BCR/BHPR

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Recommendations for PAH in SSc

(i) All SSc patients should be evaluated for possible PAH in line with current recommendations from the UK Pulmonary Hypertension Centres and referred for specialist management (I, A). Final consensus 100%.

(ii) Diagnosis should be based upon results of full evaluation of PAH, including right heart catheterization and evaluation of concomitant SSc-related cardiac or lung disease (I, A). Final consensus 100%.

(iii) Therapies licensed for PAH based upon pivotal clinical trials that included a significant proportion of SSc-associated PAH should be used in line with current practice within the UK Pulmonary Hypertension Centres, taking account of the agreed commissioning policies for PAH therapy (I, A/B). Final consensus 100%.

- PAHの定義：右心カテーテルの平均肺動脈圧(mPAP) >25mmHg, かつ pulmonary capillary wedge pressure <15 mmHg.
- RCTで証明された治療: Prostaglandins (iloprost, epoprostenol), ERA (dual receptor antagonist の bosentan, 選択的ETA receptor antagonistの ambrisentan), PDE5阻害薬 (sildenafil, tadalafil).
- UKではこれらはSSc-PAHの治療に承認されている.
- 補助療法も受けるべきである: 利尿療法(loop and/or spironolactone), 酸素療法(労作時PaO2 <8kPa).
- ルーチンでのワーファリンによる抗凝固は, 血栓性疾患が背景にない限り推奨されない.
- SSc患者が合併する他疾患(肺線維症, Overlap CTD, SLE等)は免疫抑制療法(CY, MMF)で改善する可能性はある.

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (2017)

[Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.]

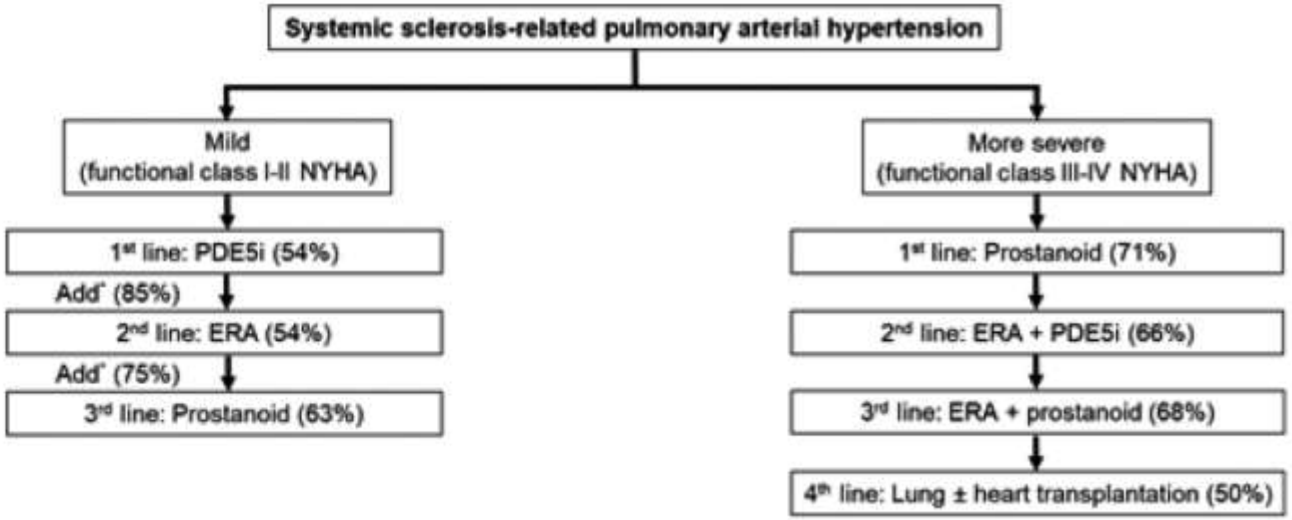
III. SSc-PAH	Based on the results of high-quality RCTs including heterogeneous population of patients with PAH, including CTD-PAH, *several ERA* (ambrisentan, bosentan and macitentan), *PDE-5 inhibitors* (sildenafil, tadalafil) and *riociguat* have been approved for treatment of PAH associated with CTDs. ERA, PDE-5 inhibitors or riociguat should be considered to treat SSc-related PAH.	B	8.32
	One high-quality RCT in patients with SSc indicates that continuous *intravenous epoprostenol* improves exercise capacity, functional class and haemodynamic measures in SSc-PAH. Intravenous epoprostenol should be considered for the treatment of patients with severe SSc-PAH (class III and IV).	A	8.10
	Based on the results of high-quality RCTs including heterogeneous population of patients with PAH, including CTD-PAH, *other prostacyclin analogues (iloprost, treprostinil)* have also been registered for treatment of PAH associated with CTDs. Prostacyclin analogues should be considered for the treatment of patients with SSc-PAH.	B	

- RCTを基にCTD-PAHに対してERA (ambrisentan, bosentan, macitentan), PDE5i (sildenafil, tadalafil), riociguatが承認された. SSc-PAHではこれらを検討する.
  - ERAの副作用: 肝機能異常, 末梢浮腫, 動悸, 頭痛, 胸痛, 鼻づまり, 貧血
  - PDE5iの副作用: Flushing, dyspepsia, diarrhea, headache, myalgia
  - Riocigatの副作用: syncope, 肝機能異常, めまい, ARF, 低血圧
- 一つのRCTでepoprostenolの持続静注が活動能, 機能class, 血行動態を改善する. Severe SSc-PAH (Class III or IV)で検討する.
- Prostacyclin analogues(iloprost, treprostinil)もRCTで証明されており考慮する.

2018
ACR algorithm

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts (2018)

[Arthritis Rheum. 2018;70(11):1820-8.]



- Mild PAHでは1st line TxがERAからPDE5iに変更された.
- 2nd line ERA, 3rd line Prostanoid.
- 初めの治療でPAH目標に届かなかった場合追加療法が最も一般的なpractice. 27%が1st lineとしてERA+PDE5iに賛成.
- SSc-PAHに抗凝固を使うことは一般的ではない. もし使うならワーファリン(60%同意).

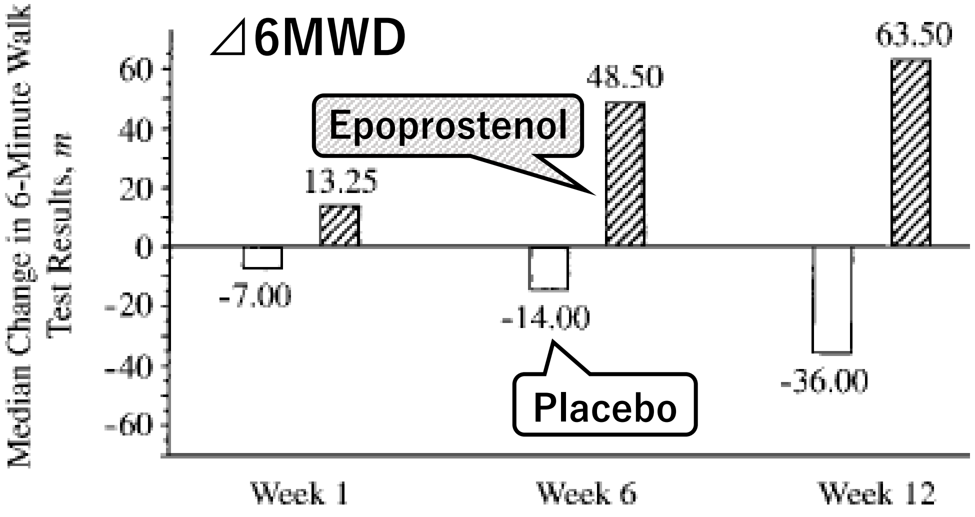
SSc-PAH
Epoprostenol

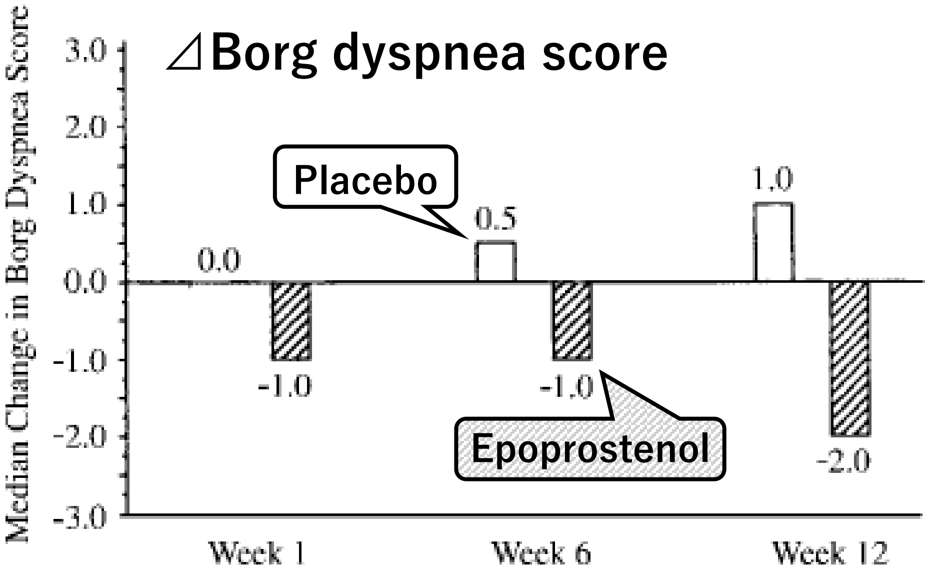
Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease

A Randomized, Controlled Trial

Epoprosterol-RCT (2000)

[Ann Intern Med 2000;132:425–34.]





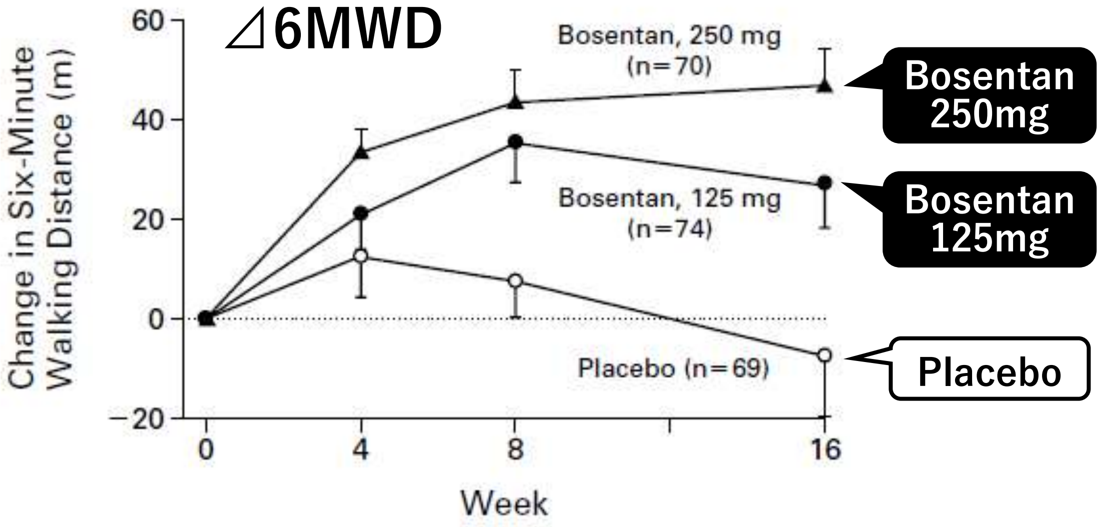
- Open-label, Multicenter, Randomized controlled study.
- 対象: moderate～severe SSc-PAH 111人 (dcSSc 14人/lcSSc 77人/Overlap 14人. NYHA FC Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ 5/87/19人. mPAP 50mmHg).
- 介入: Epoprostenol (持続ﾎﾟﾝﾌﾟ静注, ≦2ng/kg/minで開始)＋従来治療 [56人] vs 従来治療 [55人], 12wの観察
- Primary outcome: ⊿6MWD
- 結果: ⊿6MWD 12wでEpoprostenol群改善 (270m⇒316m), 従来群悪化 (240m⇒192m), 両群差は108m (p<0.001).
- mPAP変化: Epoprostenol群 -5.0mmHg, 従来群 +0.9mmHg.
- NYHA-FC改善: Epoprostenol群 21人, 従来群 0人.
- Borg dyspnea score: Epoprostenol群のみ改善
- 死亡: Epoprostenol群4人, 従来群5人
- 投与ﾃﾞﾊﾞｲｽ関連AE: Sepsis, 蜂窩織炎, 出血, 気胸
- 結論: Epoprostenol持続静注はSSc-PAHの運動能力, 血行動態を有意に改善する.

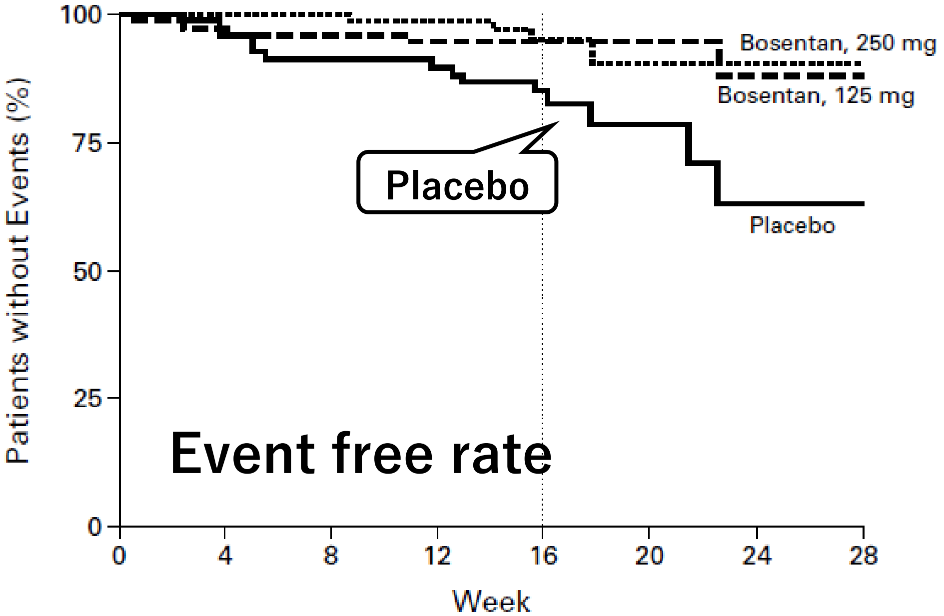
BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Lewis J. Rubin, M.D., David B. Badesch, M.D., Robyn J. Barst, M.D., Nazzareno Galiè, M.D., Carol M. Black, M.D., Anne Keogh, M.D., Tomas Pulido, M.D., Adaani Frost, M.D., Sébastien Roux, M.D., Isabelle Leconte, Ph.D., Michael Landzberg, M.D., and Gérald Simonneau, M.D., for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy Study Group

BREATHE-1 (2002)

[N Engl J Med 2002;346:896–903.]





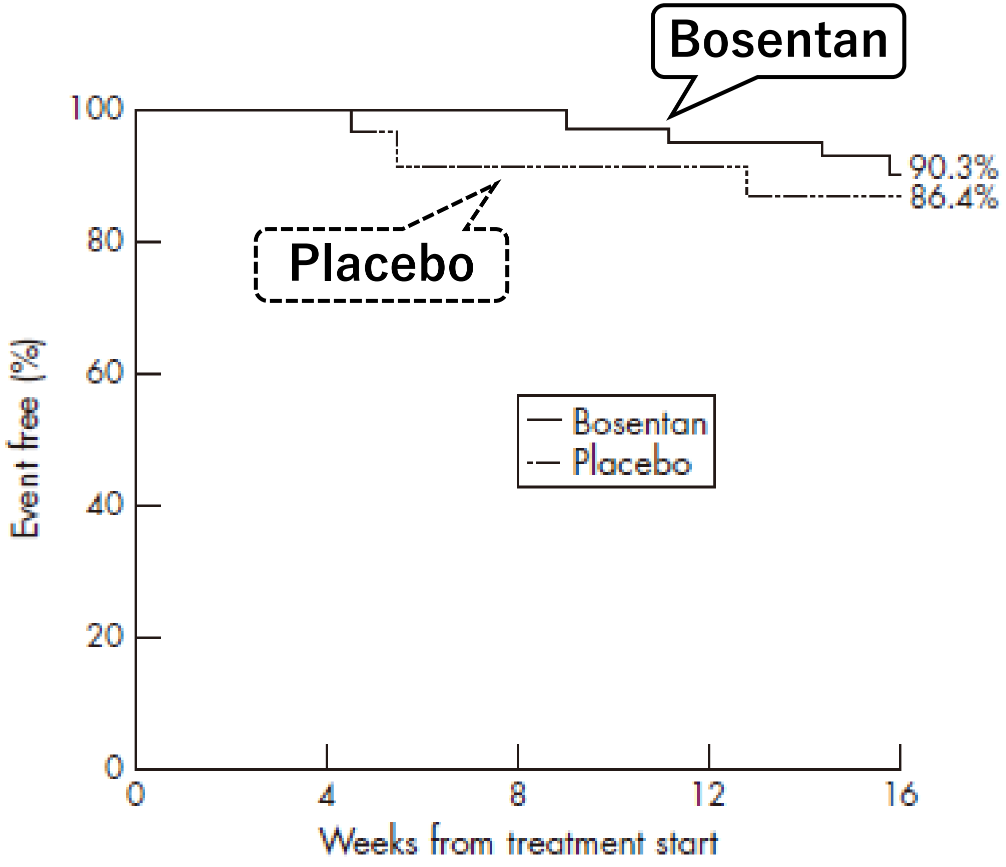
- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- 対象: WHO-FC Ⅲ/Ⅳ PAH 213人 (特発性PAHとCTD-PAH)
- 介入: Bosentan (n=144, 62.5mg BID*4w→125mg or 250mg BID*12w)とPlacebo (n=69) 投与.
- Primary end point: ⊿6MWD
- Secondary end point: Borg dyspnea index, WHO-FC, 増悪までの期間
- 結果: ⊿6MWT 群間差 44m (p<0.001). BosentanはBorg index, WHO-FCを改善し増悪までの期間を延長した.
- 結論: BosentanはPAHに有効で125mg BIDで忍容性が良かった.

BREATHE-1 post hoc (2006)

[Ann Rheum Dis 2006;65:1336–40.]

Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions

C P Denton, M Humbert, L Rubin, C M Black



Patients at risk

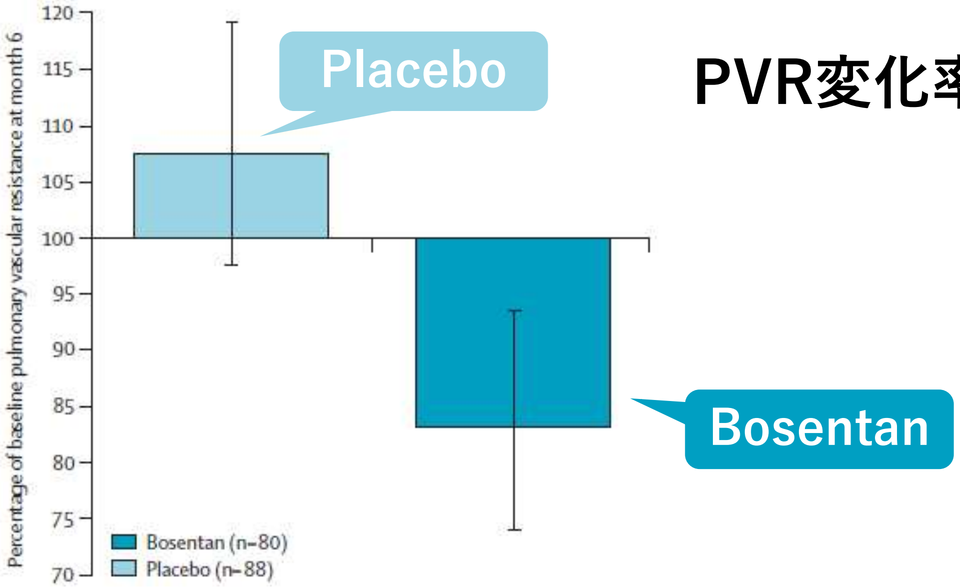
44	44	29	Bosentan
22	20	16	Placebo

- Double-blind, Placebo-controlled, multicenter, RCT, BREATHE-1のpost hoc 解析.
- 対象: WHO-FC III/IV CTD-PAH 66人 (SSc 52人, SLE 8人, Overlap 4人, UCTD 2人)
- 介入: Bosentan (n=44, 62.5mg BID*4w→125mg or 250mg BID*8or12w)とPlacebo (n=22) 12/16w, 終了後Open-labelでbosentan継続
- Primary end point: ⊿6MWD
- 短期の結果: ⊿6MWD Bosentan投与群で+19.5m, Placeboで-2.6m
- 長期の結果: Bosentan群のsurvival rate 85.9% (1年), 73.4% (2年). 16%でepoprostenol追加.
- 結論: CTD-PAHにはBosentanの投与は効果はあると思われる.

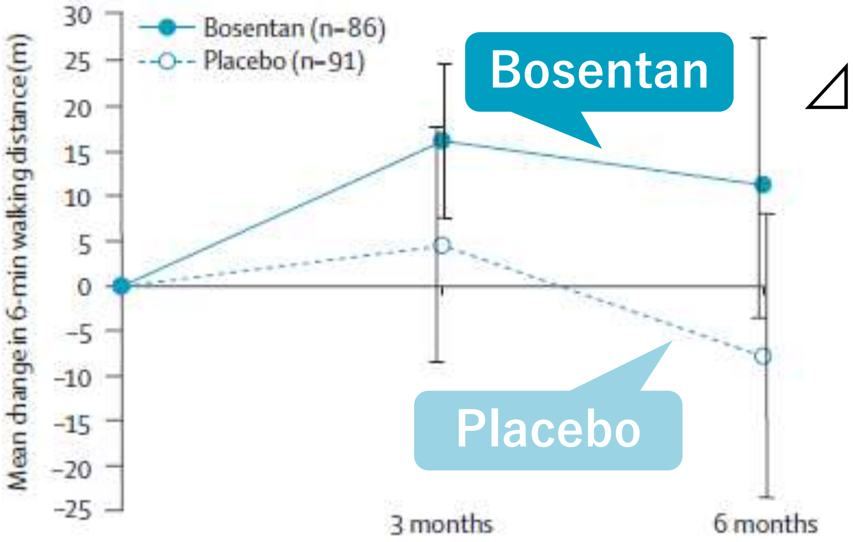
Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial

EARLY (2008)

[Lancet 2008;371:2093-2100.]



PVR変化率



⊿6MWD

- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- 対象: WHO-FC IIのPAH 185人 (6MWD<正常の80% or 500m, Borg index≧2)
- 介入: Bosentan (93人, 62.5mg BID*4w→125mg *6Mまで), Placebo (92人)
- Primary end point: 6MでのPVR, ⊿6MWD
- 結果: 6MでのPVRはBosentan群で83.2%, Placebo群で107.5% (p<0.0001).
- ⊿6MWDはBosentan群で+11.2M, Placebo群で-7.9m (p=0.0758).
- SAE: Bosentan 13%(失神), Placebo 9%(右心不全)
- 結論: BosentanはWHO FC II のPAHに有用な可能性がある.

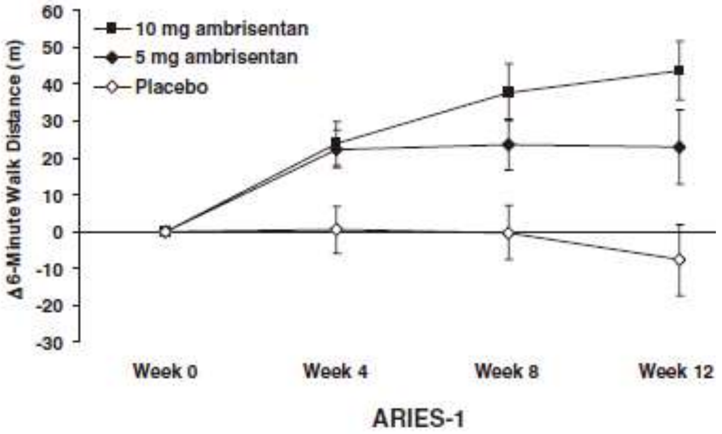
Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

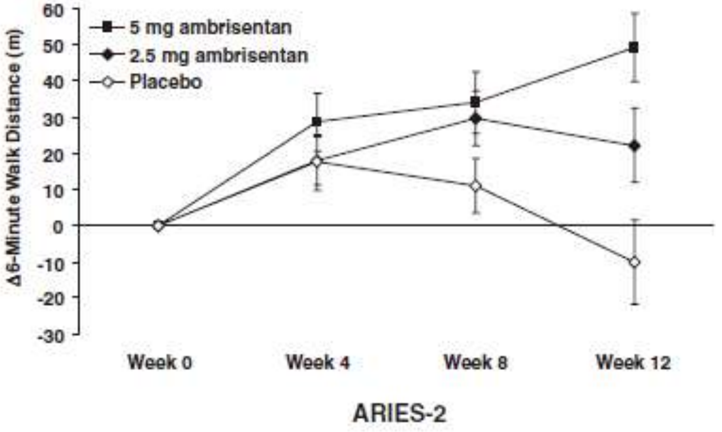
Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2

ARIES-1, 2 (2008)

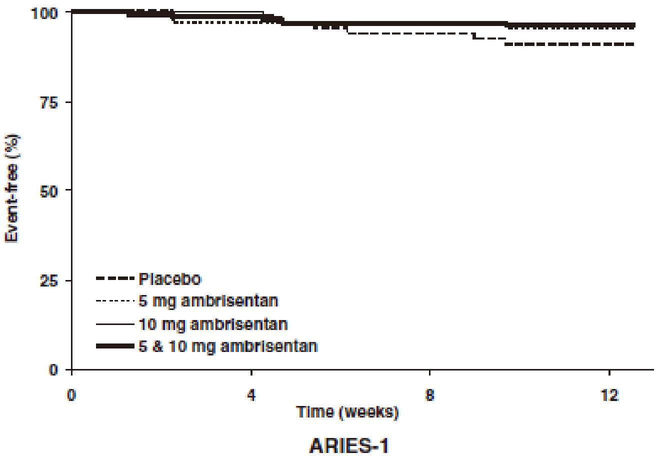
[Circulation 2008;117:3010-9.]

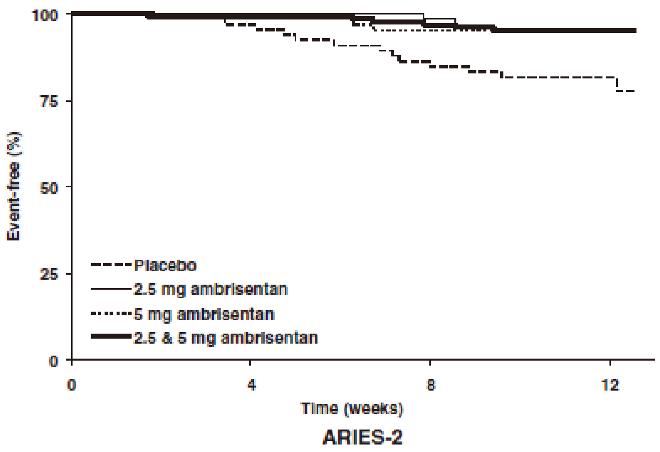
⊿6MWT distance





Event-free survival





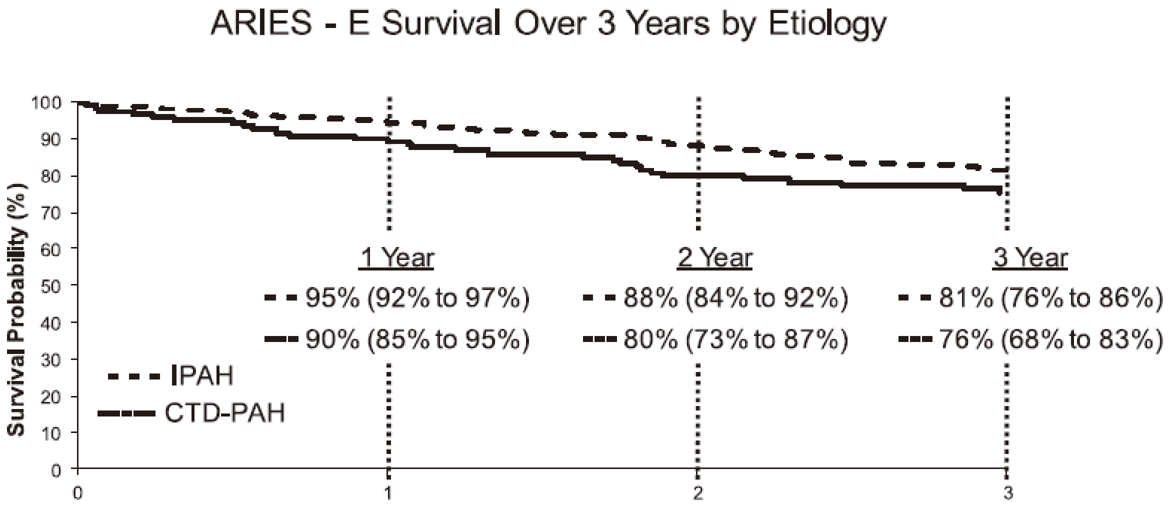
- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- 対象: WHO-FC IIのPAH
- **ARIES-1**: Ambrisentan 5mg(n67), 10 mg(n67), Placebo(n67), 12週投与
- **ARIES-2**: Ambrisentan 2.5mg(n64), 5mg(n63), Placebo(n65), 12週投与
- 12週で判定.
- Primary end point: 6MWTの距離
- WHO class, SF36, Borgｽｺｱなども評価
- 結果: ARIES-1でも2でもPlaceboと比較して有意に改善した.
- WHO class(ARIES-1), 悪化までの期間/SF-36(ARIES-2)なども改善した.
- 結論: AmbrisentanはPAHを改善させる

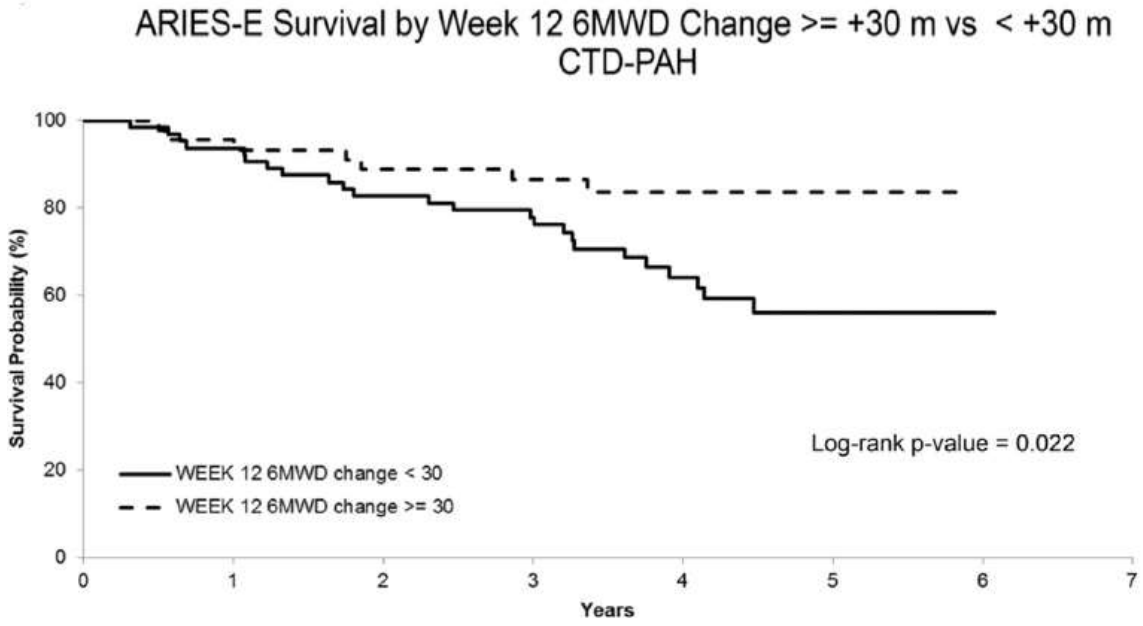
Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) – A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial☆

ARIES post hoc (2016)

[Respir Med 2016;117:254–63.]

CTD-PAH
Ambrisentan



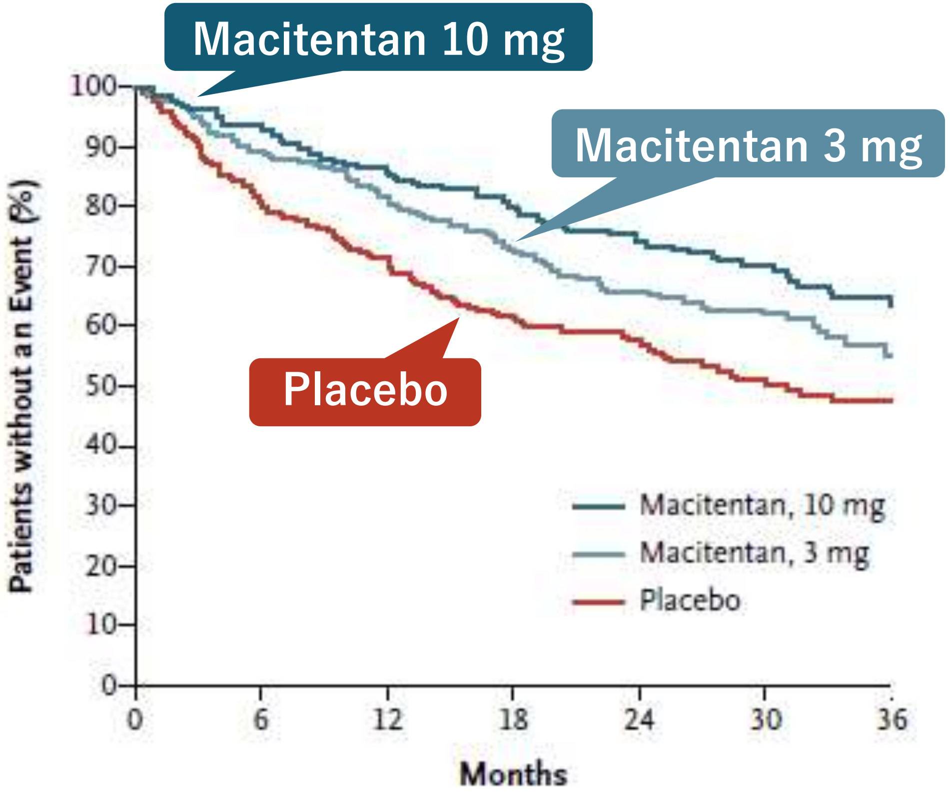


- ARIES-1, 2と, そのopen-label extensionであるARISE-Eをサブグループ解析.
- AmbrisentanのCTD-PAHに対する長期の検討
- 対象: CTD-PAH (n=124; SSc 76人, MCTD 25人, SLE 18人). WHO-FC I / II 59人, III/IV 65人.
- 介入: ARIES-1: Ambrisentan 5 or 10mg, ARIES-2: Ambrisentan 2.5 or 5mg, 12w過ぎてopen-labelになっても同用量内服. Placebo群はOpen-label後, 元studyの2用量に振り分け. 24w後用量調節許容.
- 結果: Ambrisentan投与下のCTD-PAHは1/2/3年で62.6/57.3/58.2%が6MWD改善.
- 3年で64%で増悪なく, 76%が生存.
- 予後不良因子: baselineのWHO-FC III/IV, CTD subgroupがSLEでない, 男性, 12wで⊿6MWD <30m, 直近の6MWD, 6MWD絶対値<222m.

Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension

SERAPHIN (2013)

[N Engl J Med 2013;369:809-18.]



No. at Risk							
Placebo	250	188	160	135	122	64	23
Macitentan, 3 mg	250	213	188	166	147	80	32
Macitentan, 10 mg	242	208	187	171	155	91	41

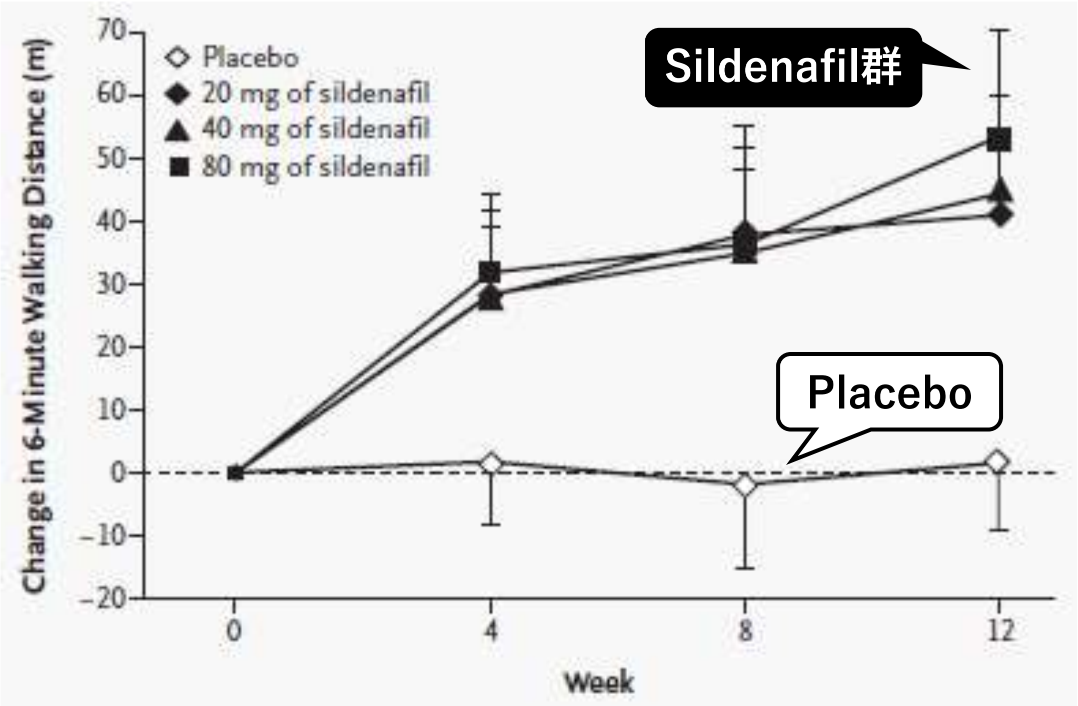
- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- 対象: WHO-FC II/IIIのPAH
- 介入: Macitentan 3mg (250人), 10mg (242人)とPlacebo (250人)
- Median treatment 115w, median follow-up 129w
- Primary end point: time to 1st event (death, arterial septostomy, 肺移植, prostanoid IV or SC, PAH悪化).
- 結果: Primary end pointはPlaceboと比べMacitentan 3mg (HR 0.70, p=0.01), 10mg (HR 0.55, p<0.001)とも有意差あり.
- 結論: Macitentanはmorbidity/mortalityを有意に低下させる.

Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

SUPER-1 (2005)

[N Engl J Med 2005;353:2148-57.]

⊿6MWD



- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- 対象: PAH 278人(mPAH≧25mmHgかつPAWP≦15mmHg, CTD含む, WHO-FC II/IIIが大部分)
- 介入: Sildenafil 20mg TID (n=69), 40mg TID (n=67), 80mg TID (n=71)かPlacebo (n=70)
- Primary end point: 6MWTの⊿distance(0-12wの変化).
- 結果: Placeboで調整したSildenafil の⊿6MWDは+45m, +46m, +50m (20/40/80mg). 全群でPA圧, WHO-FCも有意に改善.
- 結論: Sildenafilは有症状のPAHの運動能力, WHO-FC, 血行動態を改善させる.

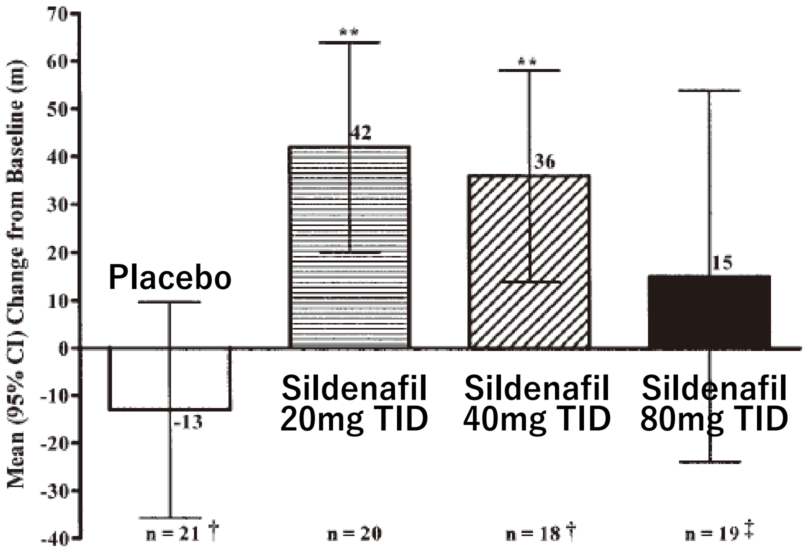
Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease

DAVID B. BADESCH, NICHOLAS S. HILL, GARY BURGESS, LEWIS J. RUBIN, ROBYN J. BARST, NAZZARENO GALIÈ, and GERALD SIMONNEAU, on behalf of the SUPER Study Group

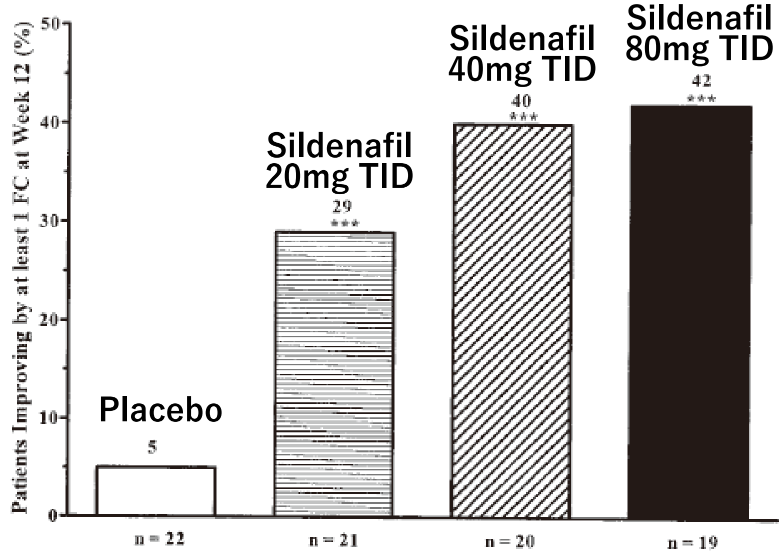
SUPER-1 post hoc (2007)

[J Rheumatol 2007;34:2417–22.]

CTD-PAH Sildenafil



⊿6MWD



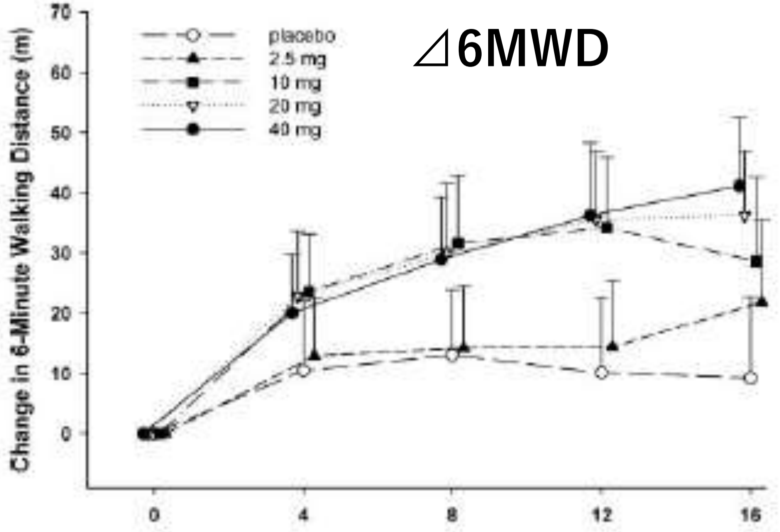
WHO FC1以上改善した% (12w)

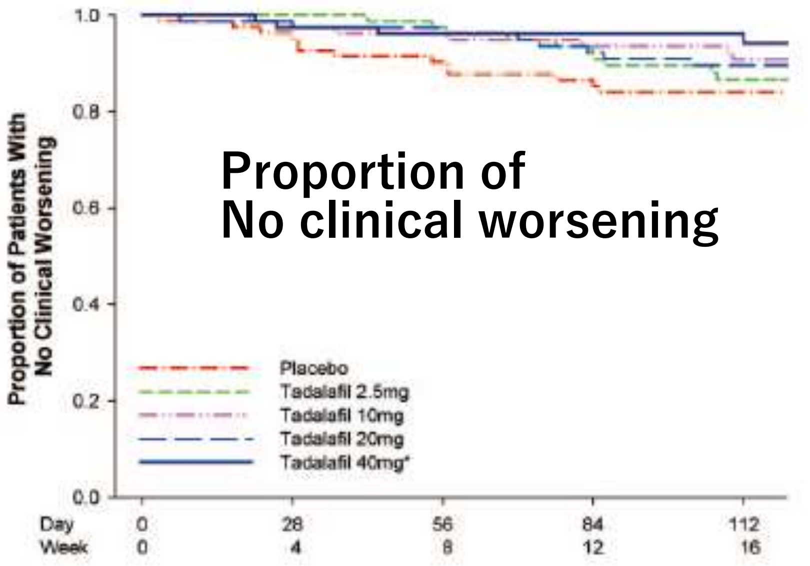
- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- SUPER (PAH対象)からCTD-PAHを抽出したpost hoc 解析
- 対象: CTD-PAH 84人 (SSc 45%, SLE 23%, 他 32%. WHO-FC II 38%, III 61%)
- 介入: Sildenafil 20mg TID (n=21), 40mg TID (n=20), 80mg TID (n=21)かPlacebo (n=22)
- Primary end point: 6MWTの⊿distance(0-12w).
- 結果: ⊿6MWDはSildenafil +42m, +36m, +15m (20/40/80mg), Placebo -13m.
- WHO-FC 1以上改善はSildenafil群で29-42%, Placebo 5%. mPAPも有意に改善.
- 結論: Sildenafilは12wでCTD-PAHの運動能力, WHO-FC, 血行動態を改善させる.

Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

PHIRST (2009)

[Circulation 2009;119:2894-2903.]

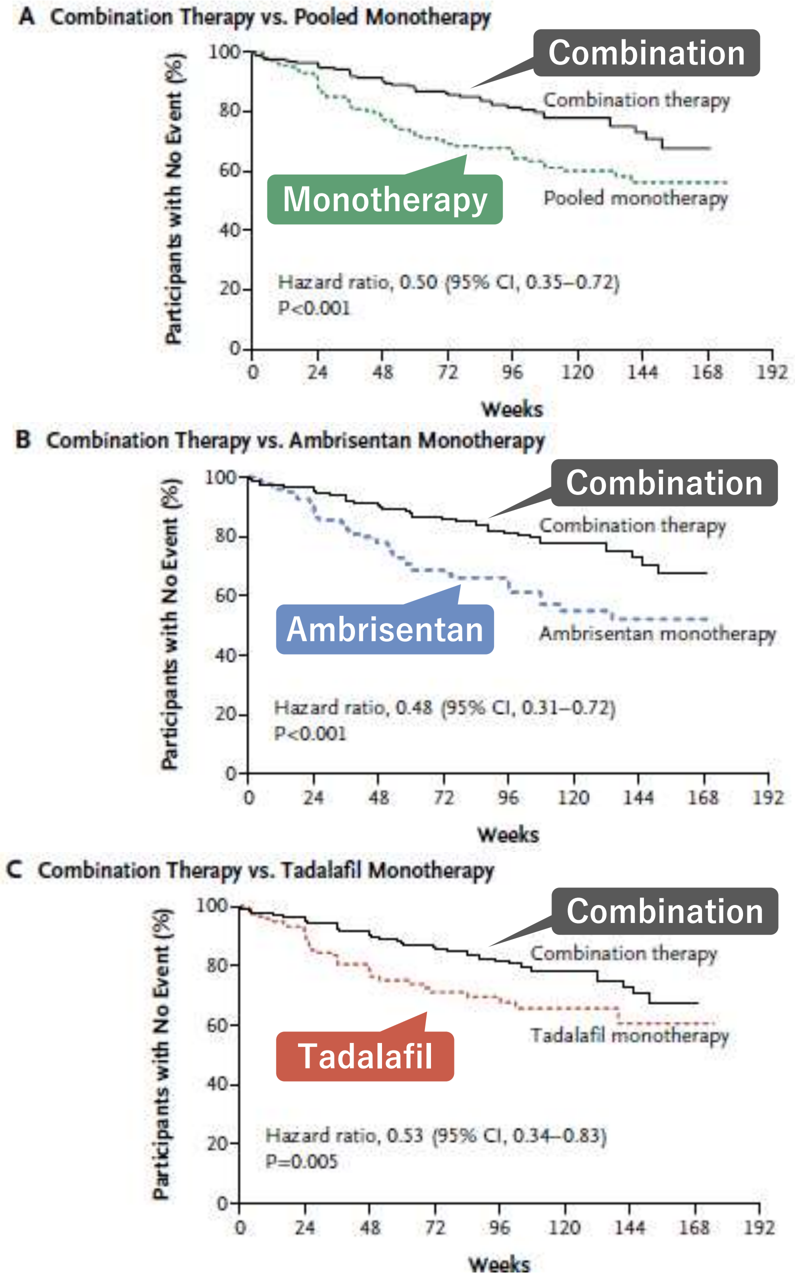




Patients at Risk:					
Placebo	82	78	73	68	30
Tadalafil 2.5mg	82	80	75	69	29
Tadalafil 10mg	80	76	75	72	32
Tadalafil 20mg	82	77	74	69	37
Tadalafil 40mg	79	75	73	72	48

- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study, 16w.
- 対象: 無治療 or Bosentan使用中の主にWHO-FC II/IIIのPAH
- 介入: Tadalafil 2.5mg (n=82), 10mg (n=80), 20mg (n=82), 40mg (n=79), Placebo (n=82) 16w投与
- Primary end point: 16wの⊿6MWD
- 結果: ⊿6MWDはTadalafil 40mgのみに有意差(p<0.01)あったがdose dependentに効果はある.
- 治療naïve群では+44m, Bosentan使用群では+23m
- Tadalafil 40mgは増悪までの期間 (p=0.041), 増悪の頻度 (p=0.038)も改善する.
- 結論: Tadalafil 40mgはPAHの運動能力, QOL, 臨床的増悪を改善する.

Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension



AMBITION (2015)

[N Engl J Med. 2015;373:834-44.]

PAH
Ambrisentan
+ Tadalafil

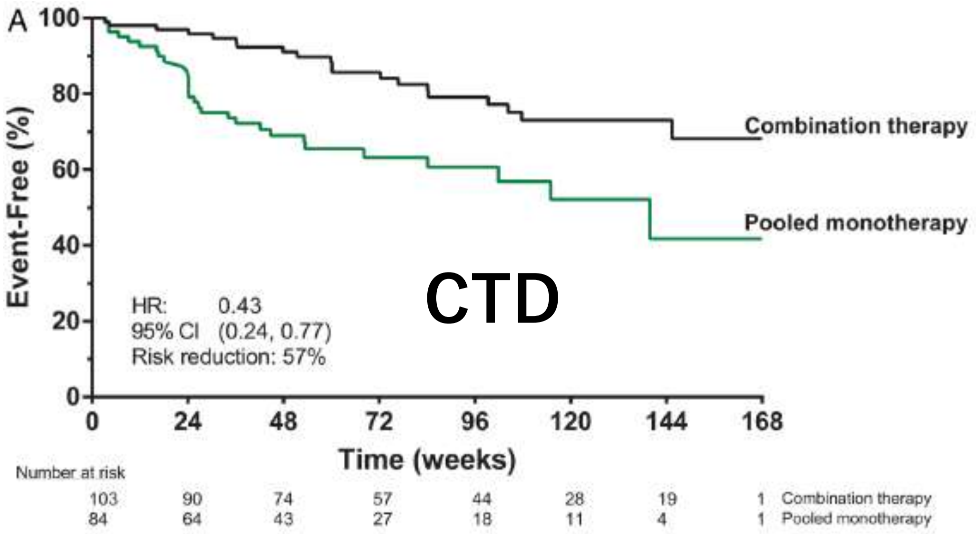
- Event-driven, Multicenter, study.
- 対象: WHO-FC II/III PAH, 未治療例
- 3年以上観察
- AmbrisentanとTadalafilのcombinationの有用性をみる
  - Ambrisentan 10mg+ Tadalafil 40mg (N=253)
  - Ambrisentan 10mg+ Placebo (N=126)
  - Tadalafil 40mg+ Placebo (N=121)
- Primary end point= 1st event clinical failureが起きるまでの時間（死, PAH増悪の入院, 病気悪化, response不十分）
- Event率: Combi 18%, Amb 34%, Tad 28%, 31% (pooled monotherapy)
- BNP低下, Clinical responseも有意にCombiが下がる
- 結論: Ambrisentan+ Tadalafilのcombinationは各々の単剤治療より有意に効果がある

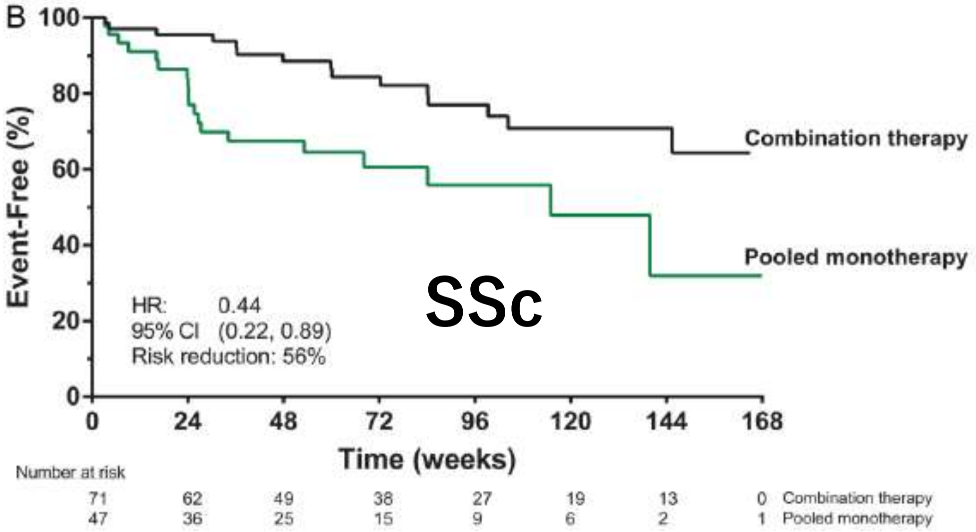
Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial

AMBITION post hoc (2017)

[Ann Rheum Dis 2017;76:1219–1227.]

CTD-PAH Ambrisentan + Tadalafil





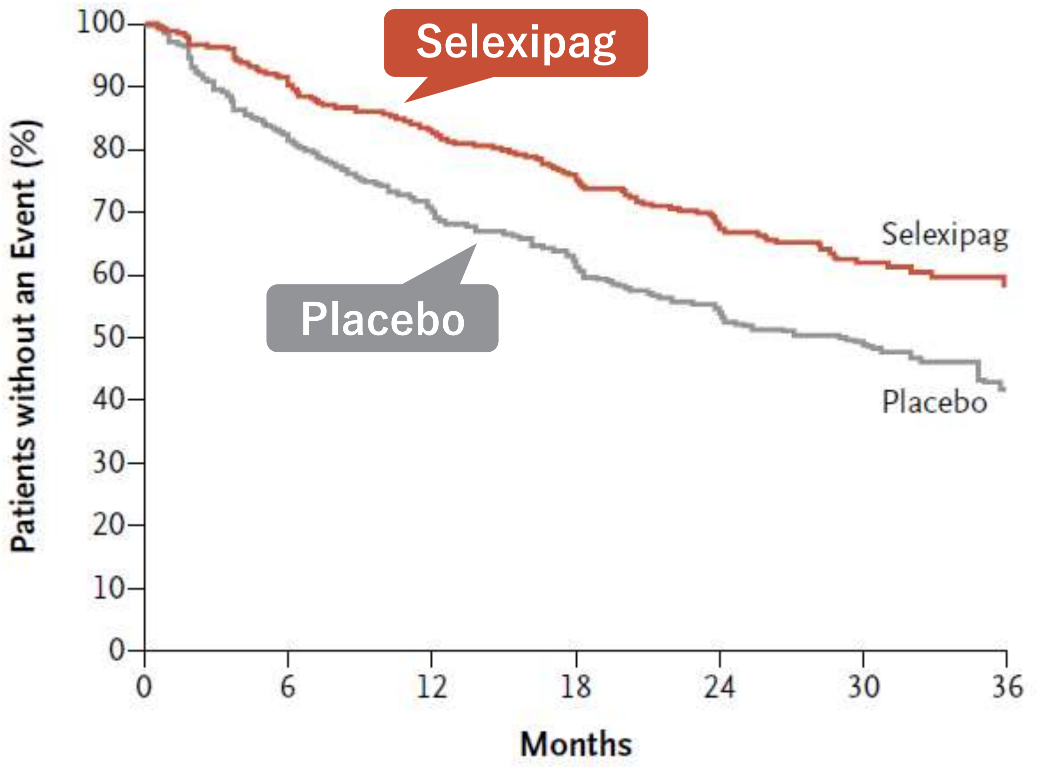
- Event-driven, Multicenter, randomized controlled study.であるAMBITIONのpost hoc解析
- CTD-PAHのみ抽出 (N=187/500)して解析.
- SSc-PAHは118人
- WHO-FC II/III, 未治療が対象. 3年以上
  - Ambrisentan 10mg+Tadarafil 40mg (CTD 81/SSc 58)
  - Ambrisentan 10mg+Placebo (CTD 44/SSc 23)
  - Tadarafil 40mg+Placebo (CTD 40/SSc 24)
- Primary end point= 1st event clinical failureが起きるまでの時間 (死, PAH増悪入院, 病気悪化, response不十分)
- CTD-PAHのcombinationでのHR 0.43 [0.24-0.77]. SSc-PAHのHR 0.44 [0.22-0.89]. それぞれ有意にリスク低下させる.
- 結論: Ambrisentan+Tadarafilのcombinationは, 各単剤治療よりCTD-PAHとSSc-PAHに有効

Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

GRIPHON (2015)

PAH
Selexipag

[N Engl J Med 2015;373:2522–33.]



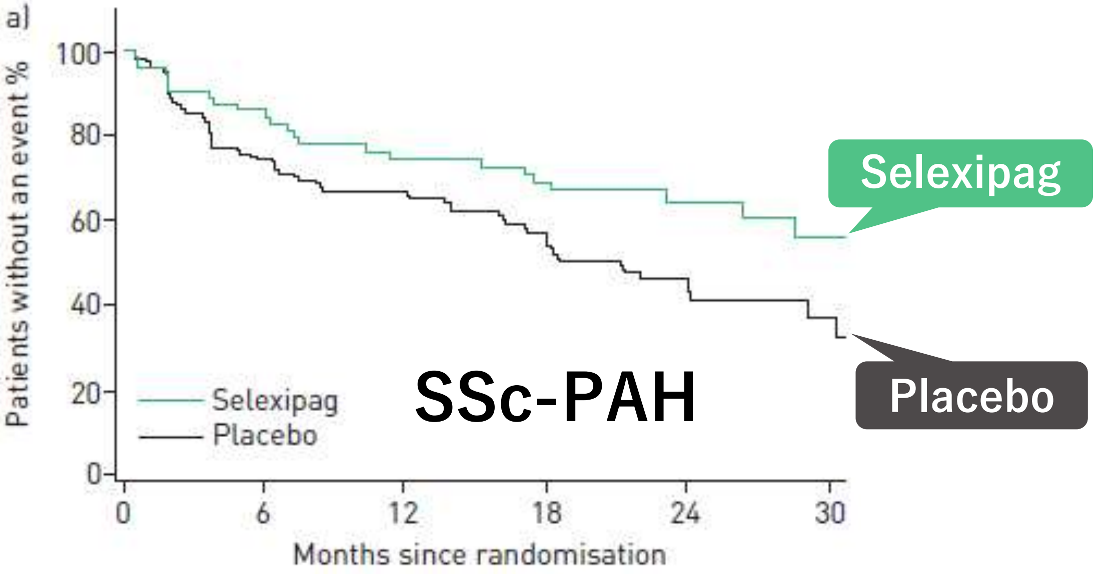
No. at Risk							
Placebo	582	433	347	220	149	88	28
Selexipag	574	455	361	246	171	101	40

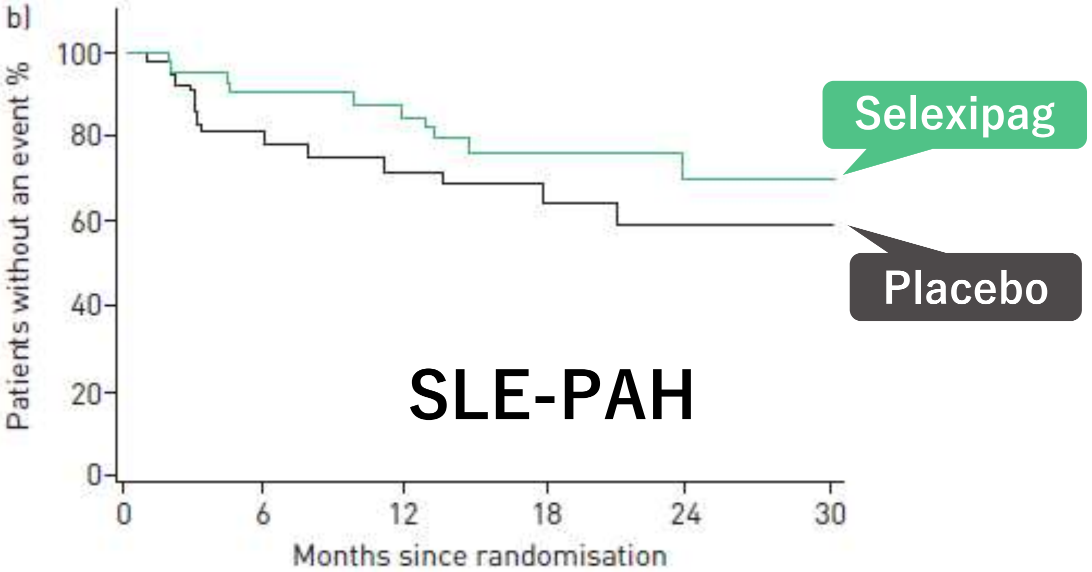
- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- 対象: PAH 1156人(CTD含む, WHO-FC II/IIIが98%, 併用なし21.3%, 他はERA/PD5i併用)
- 介入: Selexipag 最大1600μg (n=574, median 70.7w), Placebo (n=582, median 63.7w)
- Primary end point: 死亡 or PAHの合併症.
- 結果: Primary end point はSelexipag 27%, Placebo 41.6%で認めた (HR 0.60, p<0.001).
- 死亡例はSelexipag 100人, Placebo 105人.
- AEでSelexipag 14.3% (頭痛/下痢/嘔気/顎痛), Placebo 7.1%が中止.
- 結論: Selexipagは死亡とPAH合併症を含めたriskを有意に下げる. 死亡率は有意差なし.

GRIPHON post hoc (2017)

[Eur Respir J 2017;50:1602493.]

Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension





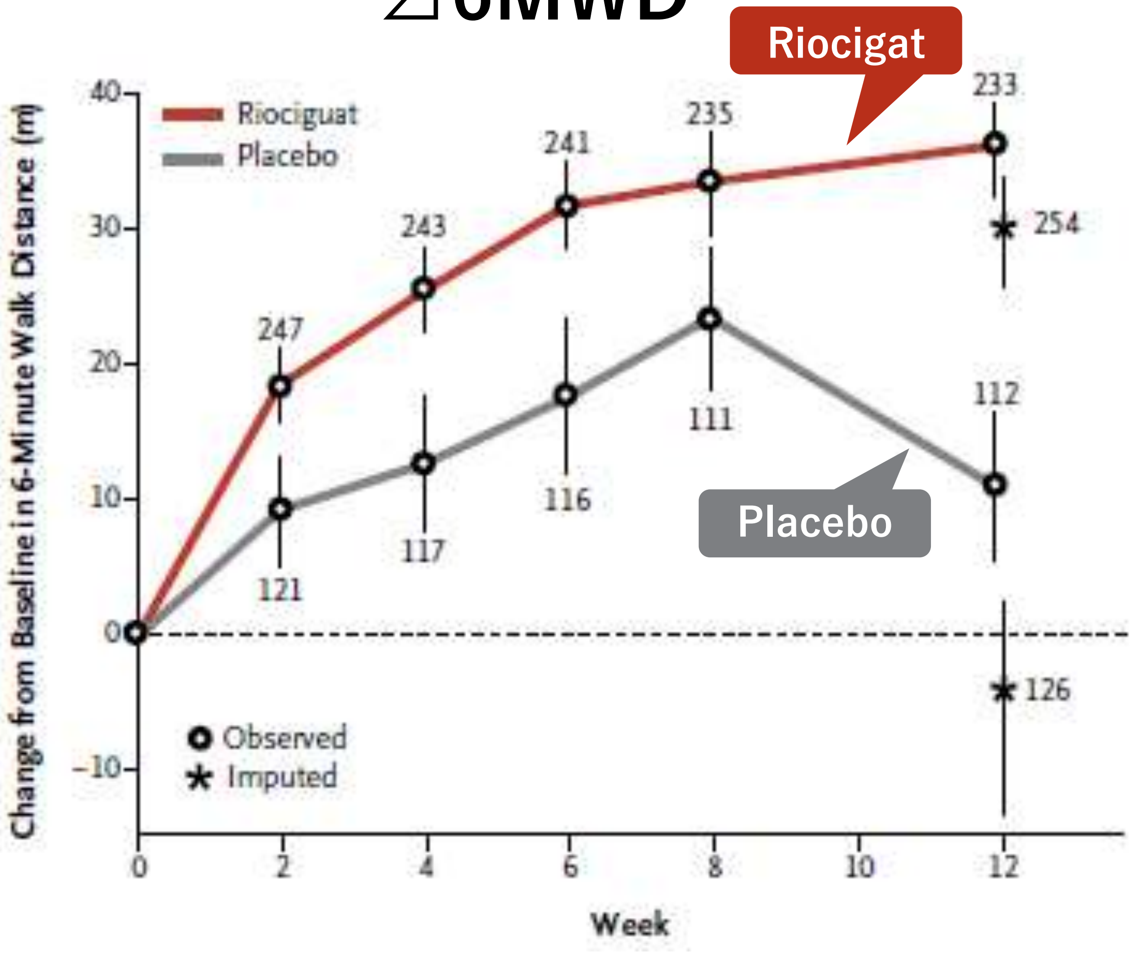
- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, RCTであるGRIPHONのpost hoc解析.
- 対象: CTD-PAH 334人(SSc 170人, SLE 82人, 37人MCTD, 45人UCTD)
- 介入: Selexipag 最大1600μg (n=167, median 67.1w), Placebo (n=167, median 62.0w)
- SSc-PAHはbaselineで他群より進行しており, SLE-PAHはその逆だった.
- SelexipagはCTD-PAHのmorbidity/mortality eventのリスクを有意に下げる(HR 0.59 (95% CI 0.41-0.85)). 治療効果はbaselineのPAH治療やCTDサブタイプに関連しない.
- 結論: SelexipagはPAHの進行を遅らせ, SSc-PAH/SLE-PAHを含むCTD-PAHに忍容性がよかった.

PATENT-1 (2013)

[N Engl J Med 2013;369:330-40.]

Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

⊿6MWD



- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- 対象: WHO-FC II/IIIのPAH
- 介入: Riociguat 2.5mg TID (n=254), 1.5mg TID (n=63), Placebo (n=126), 12w
- Primary end point: ⊿6 MWT (12w)
- 結果：Riociguat 2.5mg TID群で +30m, Placeboで -6m と有意差あり(p<0.001).
- PVR, BNP, WHO-FCも有意に改善.

CTD-PAH
Riociguat

Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2

PATENT-1, 2 (2017)

[Ann Rheum Dis 2017;76:422–6.]

Table 1 Disease characteristics and demographics in patients with PAH-CTD at PATENT-1 baseline

Characteristic	Overall PAH-CTD (n=111)	PAH-SSc (n=66)	PAH-other defined CTD (n=39)
Age, mean±SD (years)	57±14	63±11	50±14
Female, n (%)	98 (88)	57 (86)	36 (92)
Time from first diagnosis of PH, mean±SD (months)	27±36	26±35	26±38
6MWD, mean±SD (m)	352±75	340±76	364±74
WHO FC I/II/III/IV (%)*	5/36/57/2†	2/35/59/3†	10/36/54/0
PAH-specific pretreatment, n (%)	70 (63)	45 (68)	23 (59)
Pretreated with ERA	59 (53)	39 (59)	19 (49)
Pretreated with PCA	10 (9)	6 (9)	3 (8)
Pretreated with ERA and PCA	1 (1)	0	1 (3)
Immunomodulating pretreatment, n (%)‡	27 (24)	16 (24)	10 (26)
Pretreated with immunosuppressive agents§	21 (19)	13 (20)	8 (21)
Pretreated with antineoplastic agents¶	14 (13)	6 (9)	7 (18)
Pretreated with endocrine therapy**	1 (1)	1 (2)	0
Pretreated with other immunomodulating agents	1 (1)	0	1 (3)

- Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, randomized controlled study.
- PATENT-1 (Riociguat 1.5mg or 2.5mg TID, placebo), PATENT-2 (長期観察)からCTD-PAH (SScと他のCTD)を抽出したpost-hoc解析
- 対象: CTD-PAH 111人 (SSc 66人, 他のCTD 39人), WHO-FC Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ (5/36/57/2 %)
- 結果: Riociguat 2.5mg群で12w ⊿6MWT+18m, Placebo -8m. 効果は2年持続する.
- CTD-PAHの2年生存率は特発性PAHと同等(93%)
- PVR, mPAPの改善も認める..
- 結論: RiocigatはCTD-PAHの改善(6MWD, WHO-FC, 血行動態)に効果がある.