



バイエル薬品株式会社  
〒530-0001  
大阪市北区梅田 2-4-9  
TEL 06-6133-7333  
[www.byl.bayer.co.jp/](http://www.byl.bayer.co.jp/)

## News Release

### ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤で効果不十分な肺動脈性肺高血圧症患者に対するアデムパス®(リオシグアト)治療の臨床効果が示された REPLACE 試験結果が医学誌 ランセット・レスピラトリー・メディシンに掲載

大阪、2021年3月29日 — バイエル薬品株式会社(本社:大阪市、代表取締役社長:ハイケ・プリンツ、以下バイエル薬品)は、3月24日、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE-5) 阻害剤で効果不十分な肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) 患者を対象として、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤であるアデムパス®(リオシグアト)による治療に切り替えたときの評価を行った、国際共同、無作為化、比較対照、非盲検第 IV 相試験 (REPLACE 試験)の結果が、医学誌 ランセット・レスピラトリー・メディシン ([Lancet Respiratory Medicine, online 24 March 2021](https://doi.org/10.1016/j.rlm.2021.03.001))に掲載されたことをお知らせします。本試験は主要評価項目を達成し、第 24 週における臨床的改善が示されました。

本試験の主要評価項目は、ベースラインから第 24 週における 6 分間歩行距離 (6MWD) が 10%以上もしくは 30 メートル以上の増加、WHO 機能分類が I 度もしくは II 度、または脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP) がベースラインから 30%以上の減少、という 3 項目中 2 項目が達成されること、かつ臨床的悪化がないことと定義されました。なお、臨床的悪化とは、何らかの原因による死亡、PAH の悪化による入院、または病勢進行と定義されました。PDE-5 阻害剤を継続した群に比べて PDE-5 阻害剤からリオシグアトへ切り替えた群では、2 倍の患者が第 24 週における臨床的改善の複合主要評価項目を達成しました (それぞれ、20% vs 41%) (オッズ比=2.78、95%信頼区間[1.53~5.06]; p=0.0007)。安全性の結果は、リオシグアトの既知の安全性プロファイルと一致していました。

バイエルと Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (米国とカナダ以外では MSD) の共同研究の一部である REPLACE 試験のデータ (Abstract # 3802) は、2020 年 9 月にバーチャルで開催された欧州呼吸器学会 (ERS) 国際会議の ALERT セッションの一部として発表されました。

日本においてアデムパス®は、肺動脈性肺高血圧症、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に適用されます。本剤はホスホジエステラーゼ 5 (PDE-5) 阻害剤と併

用すると症候性低血圧を起こすことがあり、併用禁忌となっています。また国際共同第III相試験 2 試験 [慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験]において、本剤が投与された 490 例(日本人 30 例を含む)中 304 例(62.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主な副作用は頭痛 93 例(19.0%)、消化不良 72 例(14.7%)、浮動性めまい 65 例(13.3%)、低血圧 43 例(8.8%)等でした(承認時)。なお、重大な副作用として、咯血(0.2%)及び肺出血(頻度不明)があらわれることがあります。

### REPLACE 試験について

REPLACE (Riociquat rEplacing PDE-5i Therapy evaluated Against Continued PDE-5i thErapy) 試験は、国際、多施設共同、2 群間、無作為化、比較対照、非盲検第 IV 相試験です。22 カ国の 81 施設で実施され、本試験では、PDE-5 阻害剤の単剤療法またはエンドセリン受容体拮抗剤(ERA)との併用療法のいずれかで、PDE-5 阻害剤の治療効果が不十分であることが確認された PAH 患者を対象として、PDE-5 阻害剤からリオシグアトに切り替えたときの臨床効果を評価しました。リオシグアトは内因性一酸化窒素(NO)濃度に依存することなく作用するため、その作用機序は PDE-5 阻害剤とは明確に異なります。

この 24 週間の試験には、ERA 併用または非併用下において PDE-5 阻害剤(シルデナフィルまたはタダラフィル)による治療を受けたにもかかわらず、中等度リスクの PAH 患者 226 名が参加しました。欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会(ESC/ERS)の治療ガイドラインに基づいて、中等度リスクとは、WHO 機能分類が III 度で、6MWD が 165~440 メートルであることと定義しました。PDE-5 阻害剤からリオシグアトへ切り替える群(リオシグアト群)または PDE-5 阻害剤を継続する群(PDE5 阻害剤群)のいずれかに患者を無作為に割付けました。リオシグアト群の患者には、従前に処方された PDE-5 阻害剤に応じて、1~2 日間の休薬期間を経てリオシグアトの投与を開始し、通常の 8 週間の用量調節期(最高 2.5 mg 1 日 3 回投与)に続いて、16 週間の用量維持期を設けました。

PDE-5 阻害剤群に比べてリオシグアト群では、2 倍の患者が第 24 週における臨床的改善の複合主要評価項目を達成しました。複合主要評価項目の結果は、さまざまな分類の PAH や前治療薬のサブグループにおいても、一貫した結果が示されました。臨床的悪化イベントを発現した患者割合は、PDE-5 阻害剤群(9%)に比べてリオシグアト群(1%)で有意に低いという結果が得られました(オッズ比=0.10; 95%信頼区間[0.013~0.725]; p=0.0047)。最初の臨床的悪化イベントが発現するまでの期間は、PDE-5 阻害剤群に比べてリオシグアト群で有意に長くなりました(p=0.007)。

REPLACE 試験で PDE-5 阻害剤からリオシグアトに切り替えた患者の忍容性は概ね良好であることが確認されました。全体的な有害事象の発現率に治療群間で差はなく(リオシグアト群 71% vs PDE-5 阻害剤群 66%)、重篤な有害事象の発現率はリオシグアト群(7%)に比べて PDE-5 阻害剤群(17%)でした。

第 IV 相 REPLACE 試験は、2016 年にロンドンで開催された欧州呼吸器学会 (ERS) 国際会議で発表された、PDE-5 阻害剤での治療効果が不十分な PAH 患者を対象としたリオシグアトの 24 週間パイロット試験である RESPITE 試験の結果に基づき計画されました。

### 肺高血圧症について

肺高血圧症 (PH) は、進行性で生命を脅かす深刻な心肺疾患であり、肺動脈圧が正常値よりも高くなり、右心不全や死に至る場合があります。PH は運動能力を著しく低下させ、クオリティ・オブ・ライフ (QOL) を低下させます。PH の一般的な症状には、息切れ、疲労、めまい、失神などがあり、いずれも労作により悪化します。PH の症状は非特異的であるため、診断が 2 年も遅れることがあります。

### 肺動脈性肺高血圧症について

5 種類に分類される PH の 1 つである肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、進行性の生命を脅かす疾患であり、血管収縮により肺動脈圧が著しく上昇し、右心不全や死に至る可能性があります。PAH は、組織のリモデリングおよび血管収縮を引き起こす肺動脈内皮の形態変化を特徴としています。これらの変化の結果として、肺の血管が狭くなり、心臓が肺に血液を送り出すことがより困難となります。PAH は希少な疾患であり、その患者数は世界的に 100 万人当たり 15~52 人と推定されています。多くの場合、PAH の原因は明らかではありませんが、遺伝的な要因も一部の症例で確認されています。

近年 PAH の治療法が進歩したにもかかわらず、PAH 患者さんの予後は依然として不良であり、現在もまだ重大なアンメット・メディカル・ニーズがあり、さらなる治療選択肢が必要とされています。

### アデムパス®(リオシグアト)について

リオシグアトは、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤と呼ばれる新しいクラスの薬剤で、PH における重要な分子メカニズムをターゲットとした経口治療薬として、バイエルが発見・開発しました。sGC は心肺系にみられる酵素であり、一酸化窒素 (NO) の受容体です。NO が sGC と結合すると、この酵素がシグナル分子である環状グアノシンーリン酸 (cGMP) の合成を促します。cGMP は、血管拡張、増殖、線維化、炎症を調整する重要な役割を担っています。

PHの病態では内皮機能不全、NOの合成障害を伴い、sGCへの刺激が不十分になります。リオシグアトには、NO-sGC結合を安定化することにより、内因性NOに対するsGCの反応性を高めるという新規の作用機序があります。また、NOによる刺激がない状況でも、異なる結合部位を介してsGCを直接刺激します。リオシグアトは、sGCの刺激剤として、NO-sGC-cGMP経路を回復させ、cGMPの産生を増加させることにより、NOの欠乏に対処します。

リオシグアトはこうした新規の作用機序により、PDE5阻害剤など既存のPAH治療剤に加えて治療の幅を広げる可能性があるかと期待されています。また、外科的治療不適応又は外科的治療後に持続・再発したCTEPHの患者さんにおいて臨床的有益性を示す初の治療薬となりました。リオシグアトが承認されるまで、CTEPH患者さんを対象として承認された薬物療法はありませんでした。

リオシグアトは、2013年10月、米国において手術不適応のCTEPH、外科的治療後に持続・再発がみられたCTEPH並びにPAHに対してアデムパス®の販売名で承認されました。欧州及び米国では、希少疾病用医薬品指定を受け、2014年3月、欧州医薬品庁(EMA)により外科的治療不適応又は外科的治療後に持続・再発したCTEPH、PAHの治療薬としてアデムパス®錠の販売名で承認されました。2014年1月、日本において、希少疾病用医薬品指定を受け、外科的治療不適応又は外科的治療後に持続・再発したCTEPHを適応として承認され、2015年2月にPAHを適応として承認されています。

バイエルとMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (米国とカナダ以外ではMSD)は、sGCモジュレーター領域において世界規模で提携しています。この協力関係により、両社はアンメット・メディカル・ニーズが高い領域で広くsGCモジュレーターによる治療の可能性を評価することとしています。アデムパス®は、この協力により、バイエルとMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (米国とカナダ以外ではMSD)が開発した最初のsGC刺激剤です。本剤は米国、カナダ、EU、日本、その他世界の数カ国で販売承認を取得しています。

#### バイエルについて

バイエルは、ヘルスケアと食糧関連のライフサイエンス領域を中核事業とするグローバル企業です。その製品とサービスを通じて、世界人口の増加と高齢化によって生じる重要課題克服への取り組みをサポートすることで、人々の生活と地球の繁栄に貢献しています。バイエルは、持続可能な発展を推進し、事業を通じて良い影響を創出することに尽力します。同時に、収益力を高め、技術革新と成長を通して企業価値を創造することも目指しています。バイエルブランドは、世界各国で信用と信頼性および品質の証となっています。グループ全体の売上高は414億ユーロ、従業員数は100,000名(2020年)。特別項目計上前の研究開発費は49億ユーロです。詳細は[www.bayer.com](http://www.bayer.com)をご参照ください。

### バイエル薬品株式会社について

バイエル薬品株式会社は本社を大阪に置き、医療用医薬品、コンシューマーヘルスの各事業からなるヘルスケア企業です。医療用医薬品部門では、循環器領域、腫瘍・血液領域、ウイメンズヘルスケア領域、眼科領域、画像診断領域に注力しています。コンシューマーヘルス部門では解熱鎮痛薬「バイエルアスピリン」をはじめ、アレルギー性疾患治療剤や皮膚科領域に注力しています。同社は、技術革新と革新的な製品によって、日本の患者さんの「満たされない願い」に応える先進医薬品企業を目指しています。詳細は [www.byl.bayer.co.jp/](http://www.byl.bayer.co.jp/) をご参照ください。

バイエル薬品株式会社

2021年3月29日、大阪

※本資料は、国内の報道関係者の方々を対象に、バイエル薬品の企業活動に関する情報を提供しています。一般の方に対する情報提供を目的としたものではありませんのでご了承ください。

### 将来予想に関する記述 (Forward-Looking Statements)

このニュースリリースには、バイエルの経営陣による現在の試算および予測に基づく将来予想に関する記述 (Forward-Looking Statements) が含まれている場合があります。さまざまな既知・未知のリスク、不確実性、その他の要因により、将来の実績、財務状況、企業の動向または業績と、当文書における予測との間に大きな相違が生じることがあります。これらの要因には、当社の Web サイト上 ([www.bayer.com](http://www.bayer.com)) に公開されている報告書に説明されているものが含まれます。当社は、これらの将来予想に関する記述を更新し、将来の出来事または情勢に適合させる責任を負いません。