

2017年度 薬物治療塾 D コース前期第 1 回勉強会要旨

開始日時：2017年 11月 23日(木)13:10~16:20

場所：タワーホール船堀

対象：セレキシパグ(ウプトラビ錠)

主な検討資料:

医薬品インタビューフォーム (ウプトラビ錠 2017年 4月改訂(第 3版)) 審査報告書(ウプトラビ錠平成 28年 9月 14日)

論文名 Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522-33.

セレキシパグ PK 特徴づけシート

医薬品名：ウプトラビ錠

参照資料:①IF 2017年 4月改訂(第 3版) ②審査報告書 平成 28年 9月 14日 ③申請資料概要

【PK パラメータ】

健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする

体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

セレキシパグ及びその活性代謝物である MRE-269 は、プロスタサイクリン受容体(IP 受容体)選択的で強力なアゴニスト作用を示した。IP 受容体への効力はセレキシパグより MRE-269 の方が高く、薬物動態も踏まえ、ヒトにセレキシパグを投与したときの薬効発現の主体は MRE-269 であると考えられた。(③緒言より)

従って、活性代謝物 MRE-269 の PK について特徴づけを行う。

◆MRE-269(活性代謝物)

パラメータ	値	情報源
F	—	静注投与データなし
Ae(%)	—	静注投与データなし * Selexipag(未変化体)参照→肝代謝の可能性が高いと考えられる
CLtot(mL/min)	—	静注投与データなし
Vd(L)	—	静注投与データなし
fuB	<0.01	① P46 (7)血漿蛋白結合率(in vitro) In vitro タンパク結合試験において、MRE-269 のヒト血清タンパク結合率は 98%以上、ヒト血漿タンパク結合率は 99%以上である。
B/P	0.59	③P326.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 ヒトの血液に MRE-269 の 14C-標識体(0.1 及び 20 μg/mL(最終濃度))を添加したとき、MRE-269 の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.58~0.59 であった。

【特徴付け(MRE-269)】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	評価不能		
Vd	評価不能		
EH	評価不能		
ER	評価不能		
fuB	< 0.01	≤20%	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

◆Selexipag(未変化体)

パラメータ	値	情報源
F	0.5 (0.494)	<p>① P46 (3)バイオアベイラビリティ(外国人データ) 健康成人男性 15 例において、セレキシパグ 0.2mg の単回静脈内投与に対する本剤 0.4mg の単回経口投与のセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティは 49.4%(90%信頼区間:42.6%~57.2%)であった。</p> <p>②P31 6.1.1 絶対的 BA 試験(AC-065-110 試験、CTD 5.3.1.1-1)</p>
Ae(%)	2.8	<p>①p48 6. 排泄 (2)排泄率(日本人および外国人データ) 健康成人男性 6 例に本剤 0.2~0.6mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに尿中には未変化体は検出されず、MRE-269 及びそのグルクロン酸抱合体として投与量の 0.22~0.27%が排泄された。外国人健康成人男性 6 例に ¹⁴C-セレキシパグ 0.4mg を単回経口投与した場合、投与後 168 時間までに投与された放射能の 12%が尿中に、93%が糞中に排泄された。</p> <p>③2.7.6 個々の試験のまとめ p125 2.7.6.5 海外第 I 相:健康成人男性における ¹⁴C-セレキシパグ単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討(186933) 健康成人男性を対象に ¹⁴C-セレキシパグ 0.4mg を単回経口投与した際のセレキシパグの腎クリアランスの平均値(最小値~最大値)は 501mL/hr(232~701 mL/hr) CLR = 501mL/hr = 8.35mL/min 静脈内投与時の全身クリアランス(CLTot の項を参照)を用いて Ae(%)を算出すると Ae = 8.35/299*100=2.8% → 0%に近いと想定される</p>
CLTot(mL/min)	299	<p>① P46 (5)クリアランス(外国人データ) 健康成人男性 15 例に本剤 0.2mg を単回静脈内投与したとき、セレキシパグの全身クリアランスの幾何平均値は 17.93 (95%信頼区間:14.95~21.50) L/hr であった。 17.93L/h=298.83ml/min</p> <p>②P31 6.1.1 絶対的 BA 試験(AC-065-110 試験、CTD 5.3.1.1-1)</p>
Vdss(L)	11.7	<p>① P46 (6)分布容積(外国人データ) 健康成人男性 15 例に本剤 0.2 mg を空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシパグの定常状態の分布容積の幾何平均値は 11.73(95%信頼区間:10.55~13.04)L であった。</p> <p>②P31 6.1.1 絶対的 BA 試験(AC-065-110 試験、CTD 5.3.1.1-1)</p>
fuB	< 0.01	<p>② P46 (7)血漿蛋白結合率(in vitro) In vitro タンパク結合試験において、セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血清タンパク結合率は 98%以上、ヒト血漿タンパク結合率は 99%以上であり、</p>

		<p>高い結合率を示した。</p> <p>③ P31-32 6.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験</p> <p>ヒトの血液に本薬及び MRE-269 の 14C-標識体 (0.1 及び 1 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度)) を添加したとき、本薬及び MRE-269 いずれについても、血清タンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、本薬及び MRE-269 のタンパク結合率はそれぞれ 98.7~98.9 及び 98.3~98.7%であった。</p> <p>ヒトの血漿に本薬及び MRE-269 の 14C-標識体 (0.1~50 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度)) を添加したとき、本薬及び MRE-269 いずれについても、血漿タンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、本薬及び MRE-269 のタンパク結合率はそれぞれ 99.7~99.8 及び 99.4~99.8%であった。</p>
B/P	0.57	<p>④ P326.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験</p> <p>ヒトの血液に本薬及び MRE-269 の 14C-標識体 (0.1 及び 20 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度)) を添加したとき、本薬及び MRE-269 の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.56~0.58 及び 0.58~0.59 であった。</p>

【特徴付け (selexipag)】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(ほぼ 0%として)	$\leq 30\%$	肝代謝型
Vd'	11.7/0.57=20.5	$\leq 20\text{L}$	細胞外分布型
EH'	CLtot=CLHとして 298.8/0.57/1600=0.33	≤ 0.3	消失能依存型
ER	(該当せず)		
fuB	< 0.01	$\leq 20\%$	蛋白結合依存型

【各パラメータの決定因子 (selexipag)】

	パラメータ	決定因子		パラメータ	決定因子
	総濃度	Vd		Vp	遊離形濃度
CLtot		fuB*CLintH	CLtotf	CLintH	
CLpo		fuB*CLintH/Fa	CLpof	CLintH/Fa	
AUCpo		Fa*D/ fuB*CLintH	AUCpof	Fa*D/ CLintH	
Cpssavepo		(Fa*D/ τ)/ (fuB*CLintH)	Cpssavepof	(Fa*D/ τ)/ CLintH	
t1/2		0.693*Vp/(fuB*CLintH)			

【蓄積率】

selexipag:

投与間隔 $\tau = 12\text{h}$

kel= CL/Vd or T1/2 の値を使用して算出 →実測値があり、その値が蓄積に関与する場合には標準用量での実測値を用いる

selexipag 実測値 (0.2mg 反復投与) T1/2 = 0.9h (①p42) $\tau = n \cdot T1/2$ より n = 13 蓄積係数 = 1.0

MRE-269:

MRE-269 実測値 (0.2mg 反復投与) $T_{1/2} = 10.7\text{h}$ (①p42) $\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n=1.1$ 蓄積係数 $= 1/[1-(1/2)^n] \approx 2$

② 2.7.2 臨床薬理試験 p16, 17

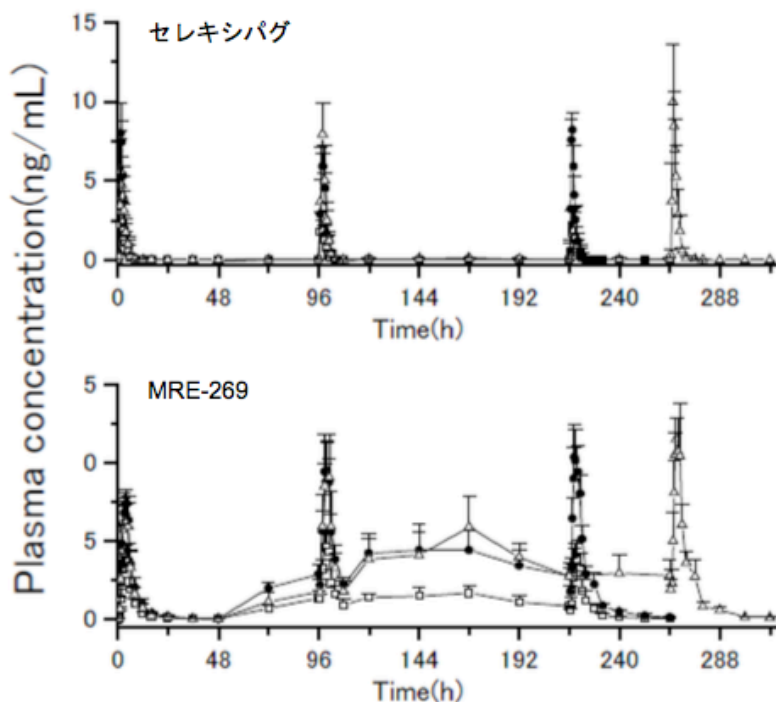


図 2.7.2.2.2.2-4 日本人健康成人男性にNS-304 1回 200、400、400/600 µgを1日2回食後に反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269の血漿中濃度推移 (NS304/P1/01 試験)

□: 200 µg、●: 400 µg、△: 400/600 µg (Day 5に400 µgから600 µgに増量)
 平均値±標準偏差 (N=6)

[5.3.3.1-1 p.82 図 11.4.1-5 を引用]

表 2.7.2.2.2.2-5 日本人健康成人男性にNS-304 1回 200、400、400/600 µgを1日2回食後に反復投与後のセレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータ (NS304/P1/01 試験)

1回投与量 (µg)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ	200 Day 1	3.30 ± 0.81	1.75 ± 0.82	0.849 ± 0.133	8.55 ± 2.65	8.59 ± 2.64
	200 Day 5	2.52 ± 0.75	1.83 ± 1.17	0.852 ± 0.190	6.37 ± 2.19	-
	200 Day 10	2.98 ± 0.85	1.67 ± 0.82	0.855 ± 0.204	6.53 ± 2.36	6.56 ± 2.36
	400 Day 1	8.55 ± 1.33	1.58 ± 0.20	1.03 ± 0.26	18.7 ± 2.9	18.8 ± 2.9
	400 Day 5	6.05 ± 0.75	2.33 ± 0.52	1.15 ± 0.21	17.8 ± 2.8	-
	400 Day 10	8.71 ± 0.79	1.33 ± 0.26	1.38 ± 0.62	17.5 ± 3.5	17.6 ± 3.5
	400 ↓ Day 1	6.09 ± 2.13	1.83 ± 0.75	0.815 ± 0.129	14.6 ± 3.1	14.6 ± 3.1
	600 Day 5	8.61 ± 1.39	1.67 ± 0.52	1.34 ± 0.21	21.3 ± 2.9	-
	600 Day 12	10.7 ± 3.0	1.75 ± 0.42	1.89 ± 0.53	24.8 ± 3.7	25.0 ± 3.7
	MRE-269	200 Day 1	4.06 ± 0.94	4.00 ± 1.22	10.5 ± 4.0	20.3 ± 4.2
200 Day 5		5.06 ± 1.23	3.50 ± 0.84	4.96 ± 1.92	28.8 ± 6.7	-
200 Day 10		4.24 ± 0.81	3.25 ± 0.61	10.7 ± 3.7	22.8 ± 5.8	28.5 ± 9.1
400 Day 1		7.40 ± 1.23	3.67 ± 1.21	7.84 ± 2.43	38.4 ± 7.1	45.7 ± 8.9
400 Day 5		9.66 ± 1.74	3.67 ± 0.82	4.49 ± 0.76	60.7 ± 9.9	-
400 Day 10		10.2 ± 1.6	3.00 ± 0.84	11.2 ± 4.0	60.5 ± 8.0	80.1 ± 13.9
400 ↓ Day 1		6.97 ± 1.27	3.58 ± 1.11	6.28 ± 2.15	34.6 ± 8.2	39.4 ± 10.3
600 Day 5		9.61 ± 2.29	4.17 ± 0.98	3.55 ± 0.70	57.4 ± 14.5	-
600 Day 12		12.4 ± 2.0	3.25 ± 0.88	7.89 ± 2.36	69.7 ± 12.3	89.4 ± 17.8

平均値±標準偏差 (N=6)

Day 5: 反復投与3日目 (このうち400→600 µgは増量初日に該当する)

Day 10及びDay 12: 反復投与最終日

-: 算出せず

[5.3.3.1-1 p.84 表 11.4.1-8 を引用]

① selexipag 蓄積率1

成人男性 1回 200 μg を1日2回反復投与の $AUC_{0-\infty}(\text{Day}10) / AUC_{0-\infty}(\text{Day}1) = 6.56 / 8.59 = 0.76$

成人男性 1回 400 μg を1日2回反復投与の $AUC_{0-\infty}(\text{Day}10) / AUC_{0-\infty}(\text{Day}1) = 17.6 / 18.8 = 0.94$

② MRE-269 蓄積率2

成人男性 1回 200 μg を1日2回反復投与の $AUC_{0-\infty}(\text{Day}10) / AUC_{0-\infty}(\text{Day}1) = 28.5 / 24 = 1.19$

成人男性 1回 400 μg を1日2回反復投与の $AUC_{0-\infty}(\text{Day}10) / AUC_{0-\infty}(\text{Day}1) = 80.1 / 45.7 = 1.75$

selexipag では蓄積は認められず、算出した数値と一致している。

MRE-269 は 200 μg で蓄積率 1.19 であるが、selexipag の蓄積率も 0.76 と低下しており、定量限界域での誤差も考えられる。400 μg では蓄積率 1.75 と算出した数値とおおむね一致している。

【定常状態到達時間】

selexipag:

定常状態到達時間 = $(4 \sim 5) \times T_{1/2} = (4 \sim 5) \times 0.9 = 3.6 \sim 4.5 \text{h}$

MRE-269:

定常状態到達時間 = $(4 \sim 5) \times T_{1/2} = (4 \sim 5) \times 10.7 = 43 \sim 54 \text{h}$

<反復投与>⁴⁾

健康成人男性6例に本剤1回0.2、0.4、0.4/0.6mgを1日2回、10又は12日間食後に反復経口投与(投与初日と最終日は1日1回)したときのセレキシパグ及びMRE-269の反復投与最終日における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。反復投与におけるセレキシパグの血漿中濃度に累積効果は認められず、0.2mg群及び0.4mg群における投与初日(「単回投与」の食後の項参照)と反復投与最終日のセレキシパグの血漿中濃度推移は類似していた。また、MRE-269は反復投与3日目に定常状態に達したと推察された。セレキシパグ及びMRE-269の C_{\max} 及び AUC_{0-12hr} は用量に伴って増加し、反復投与による用量比例性が確認された。

① P42 よりセレキシパグは投与初日、MRE-269 は反復投与 3 日目(72h)に定常状態に達したと推察されたとあり、算出した数値と概ね一致している。

文献評価シート

論文名 : Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

N Engl J Med 2015;373:2522-33.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

*当日の勉強会で取り扱えなかった内容は運営委員の意見を入れて対応を行っています。

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認 Despite the benefits of intravenous prostacyclin therapy, many patients with pulmonary arterial hypertension die without ever receiving this treatment. The burden and risks related to the administration of prostacyclin therapy are probably contributing factors. 参考：審査報告書 P5 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 本薬は、申請者により創製された非プロスタノイド構造の IP 受容体作動薬である。本薬及び主代謝物である MRE-269 は、既存の PGI ₂ 製剤と同様に、	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N P2523 左 前文 ・ phase2 で、有効性が確認されている。: 17W にて、心係数 (Cardiac index) の上昇、肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance) の低下 ・ PAH の患者 (ベースラインの薬物治療無または、1~2種類の薬物治療中患者を対象) に対するセレキシパグの効果と安全性を明らかにする。	

<p>血管拡張作用及び抗血小板凝集作用を示すことにより、PAHの病態を改善することが期待される。本邦ではPAHの治療に用いるPGI₂製剤として、エポプロステノールナトリウム（持続静脈内投与）、トレプロスチニル（持続静脈内投与及び持続皮下投与）、イロプロスト（吸入投与）及びベラプロストナトリウム（経口投与）が承認されているが、エポプロステノールナトリウム及びトレプロスチニルの使用にあたっては、専用の医療機器を患者が装着する必要がある。また、イロプロストについては、半減期が短く、1日に6～9回の吸入が必要である。なお、経口投与可能なPGI₂製剤としてベラプロストナトリウムが本邦で承認されているが、欧米では承認されておらず、国内外の治療ガイドラインにおいてもエビデンスレベル及び推奨度は高くない。以上のような問題点を解決するため、経口投与可能で血中持続時間の長いIP受容体作動薬である本剤の開発が行われた。</p>		
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Introduction の限界点

- ・国内では、同じ投与経路のベラプロストナトリウムの使用が可能。

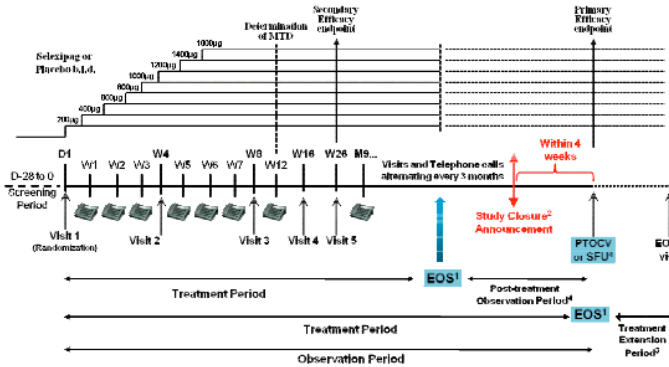
Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p> <p>Study Design The GRIPHON study was a multicenter, double blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, event-driven, phase 3 study.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P2523 Method 試験デザイン： Study design 多施設、二重盲検、ランダム化、パラレル、プラセボ対象、事前設定のイベント数による解析、第III相試験</p> <p>割り付け比： Trial Procedures 1:1</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>The study population included patients 18 to 75 years of age who had idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension or pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection, drug use or toxin exposure, connective tissue disease, or repaired congenital systemic-to-pulmonary shunts.</p> <p>プロトコール： 3.2.2 Inclusion criteria Eligible patients must meet all of the following inclusion criteria: 1. Signed informed consent prior to initiation of any study-mandated procedure. 2. Male and female 18-75 years of age with symptomatic PAH. 3. Patients with PAH belonging to one of the following subgroups of the Updated Clinical Classification Group 1 (Dana Point, 2008): <input type="checkbox"/> Idiopathic (IPAH)6, or <input type="checkbox"/> Heritable (HPAH)3, or <input type="checkbox"/> Drug or toxin induced, or <input type="checkbox"/> Associated (APAH) with one of the following: - Connective tissue disease - Congenital heart disease with simple systemic-to-pulmonary shunt at least 1 year after surgical repair - HIV infection 4. Documented hemodynamic diagnosis of PAH by right heart catheterization – performed at any time prior to Screening showing: <input type="checkbox"/> Resting mean pulmonary arterial pressure (mPAP) > 25 mmHg and <input type="checkbox"/> Resting pulmonary vascular resistance (PVR) > 400 dyn·s·cm⁻⁵ and <input type="checkbox"/> Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) or left ventricular end diastolic pressure (LVDEP) ≤ 15 mmHg (if available). 5. 6-minute walk distance between 50 and 450 m (inclusive) at Screening (within 2 weeks prior to the Baseline</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P2523 Method Selection of Patients 組み入れ基準： ・18歳～75歳 ・肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）の第1群PAHに該当する患者層 →特発性、遺伝性PAH、HIV関連のPAH、drug使用者、薬毒物暴露、結合組織疾患、先天性動脈肺動脈シャント修復後 ・5 wood unit 以上 ・6分間歩行 (6MWD) 50 - 450 m ・PAH 無治療 ・ERA,PDE5-I いずれか片方または両剤で少なくとも3ヵ月は安定</p> <p>除外基準： ・プロスタサイクリン類似薬を使用</p> <p>プロトコールは試験開始後、一部修正が行われている。 (プロトコール P229)</p>

<p>Visit and on a different day than this visit). This distance must be confirmed by a second 6MWT at the Baseline Visit. The value of the second 6MWD should be within $\pm 10\%$ of the first assessment at Screening.</p> <p>3.2.3 Exclusion criteria</p> <p>Patients will not be entered into the study if they meet any of the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients with pulmonary hypertension (PH) in the updated Dana Point Clinical Classification Groups 2–5, and PAH Group 1 subgroups that are not covered by the inclusion criteria. 2. Patients who have received prostacyclin (epoprostenol) or prostacyclin analogs(i.e., treprostinil, iloprost, beraprost) within one month before Baseline Visit, or are scheduled to receive any of these compounds during the trial. 3. Patients with moderate or severe obstructive lung disease: FEV1/FVC < 70% and FEV1 < 65% of predicted value after bronchodilator administration. 4. Patients with moderate or severe restrictive lung disease: Total Lung Capacity < 70% of predicted value. 5. Patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C). 6. Patients with documented left ventricular dysfunction (e.g., ejection fraction < 45%) 7. Patients with severe renal insufficiency (estimated creatinine clearance < 30 mL/min, or serum creatinine > 2.5 mg/dL). 8. Patients with BMI < 18.5 kg/m². 9. Patients who are receiving or have been receiving any investigational drugs within 1 month before the Baseline Visit. 10. Acute or chronic impairment (other than dyspnea), limiting the ability to comply with study requirements, in particular with 6MWT (e.g., angina pectoris, claudication, musculoskeletal disorder, need for walking aids). 11. Psychotic, addictive or other disorder limiting the ability to provide informed consent or to comply with study requirements. 12. Life expectancy less than 12 months. 13. Females who are lactating or pregnant (positive pre-randomization serum pregnancy test) or plan to become pregnant during the study. 14. Known hypersensitivity to any of the excipients of the drug formulations. <p>参考：単位 1 Wood = 1 mmHg/l/min = 79.98 dynes·sec·cm⁻⁵ <肺動脈性肺高血圧症の診断基準から> (a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で25mmHg以上、肺血管抵抗で3 Wood unit、240dyne·sec·cm⁻⁵以上） (b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg以下）</p>		
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコル）についての記載があるか。</p> <p>Trial Procedures</p> <p>Within 28 days after screening, patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio (with stratification according to study center), to receive placebo or selexipag. During the 12-week dose adjustment phase, selexipag was initiated at a dose of 200 µg twice daily and was increased weekly in twice-daily increments of 200 µg until unmanageable adverse effects associated with prostacyclin use, such as headache or jaw pain, developed (Fig. S1 in the Supplementary Appendix). The dose was then decreased by 200 µg in both daily doses, and this reduced dose was considered to be the maximum tolerated dose for that patient. The</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P2523 Method Trial Procedures および添付の Supplementary Appendix、protocol</p> <p>Clinical assessments: 項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6MWD ・ NYHA/WHO 機能分類 ・ L/D 確認ポイント：スクリーニング、ベースライン、w8、w16、w26、その後6ヵ月毎 ・ 事前に定義した疾患の悪化(プロトコル P67)

maximum dose allowed was 1600 µg twice daily. After 12 weeks patients entered the maintenance phase of the study. Starting at week 26, doses could be increased at scheduled visits; dose reductions were allowed at any time. The individualized maintenance dose was defined as the dose that a patient received for the longest duration.

など再現可能となる評価の定義が行われている。

Figure 1 Study design



10. FIGURE S1. DOSE ADJUSTMENT (TITRATION) SCHEME

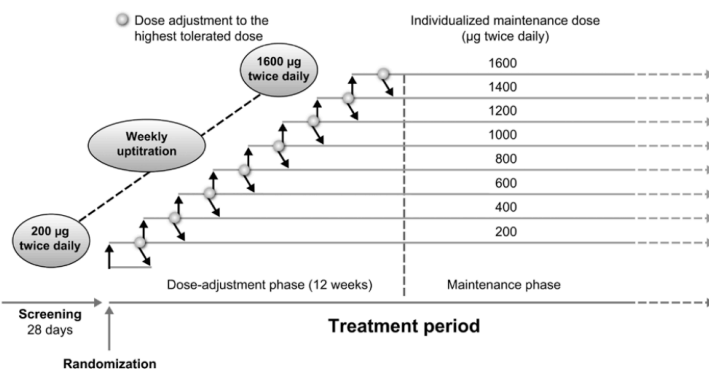


Figure S1. Dose Adjustment.

5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか

Y N NA

評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。

疾患の進行定義：

a decrease from baseline of at least 15% in the 6-minute walk distance (confirmed by means of a second test on a different day) accompanied by a worsening in WHO functional class (for the patients with WHO functional class II or III at baseline) or the need for additional treatment of pulmonary arterial hypertension (for the patients with WHO functional class III or IV at baseline).

主要評価項目：

a composite of death or a complication related to pulmonary arterial hypertension, whichever occurred first, up to the end of the treatment period. Complications related to pulmonary arterial hypertension were disease progression or worsening of pulmonary arterial hypertension that resulted in hospitalization, initiation of parenteral prostanoid therapy or long-term oxygen therapy, or the need for lung transplantation or balloon atrial septostomy as judged by the physician. (Placement on a transplant waiting list represented an acute measure, as confirmed by the critical-event committee, and an actual lung transplantation would also meet this criterion.)

P2524

Outcome Measures

primary end point :

- ・投与開始から最終投与 7 日後までの (treatment period)、死亡・PAH 重篤化が発生するまでの期間

secondary endpoints :

- ・投与 26 週目のトラフ時に測定した 6MWD のベースラインからの変化量
- ・26W の NYHA/WHO 機能分類クラスにおけるベースラインからの変化
- ・投与開始から最終投与 7 日目まで、以下の発生までの期間 (treatment period)
- PAH 関連の死亡、PAH の悪化による入院、非経口でのプロスタノイド治療
- ・投与開始から study 終了まで、以下の発生までの期間
- ・死亡 (PAH 不問)

<p>副次評価項目： the change in the 6-minute walk distance from baseline to week 26 (measured at trough levels of the study drug),the absence of worsening of WHO functional class from baseline to week 26, and death due to pulmonary arterial hypertension or hospitalization for worsening of pulmonary arterial hypertension up to the end of treatment period and death from any cause up to the end of the study (both analyzed in a time-to-event analysis)</p>		
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・NYHA/WHO 機能分類、6MWD</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>審査報告書 P53 主要評価項目について 6 分間歩行距離も当初は含まれていたことが、肺高血圧ワールドシンポジウムの結果を受けて臨床症状/死亡イベントのみへ変更になっていることについて記載がされていない。</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>Primary end point events 202→331</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2524 Statistical Analysis 組み入れ患者数 670 α : 片側 0.5% 検出力 : 90% 差 : HR0.57 (3.5Y)</p> <p>併用 PAH 治療薬の使用が想定よりも多かったことから、差と組み入れ数の変更が行われている。 HR 0.57→0.65 組み入れ数 670→1150</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコルが組み立てられていることが望ましい。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>HR0.57 を見込んだ具体的な根拠について記載はされていない。</p> <p>HR0.65 の差は臨床的には意味のある差と考えられるが根拠の記載はない。</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <p>An independent data and safety monitoring committee performed an interim analysis,which had been planned after 202 events had occurred, with stopping rules for futility and efficacy that were based on Haybittle–Peto boundaries.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>中間解析あり： P2526 左 202 イベント発生後 有意水準補正： Haybittle–peto 法</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2523 study design P2524 左上 ⇒ダブルブラインド</p> <p>Protocol (3.6.2 Blinding) に詳細に記載あり</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Event 発生までの評価方法： Primary ,secondary endpoints いずれも 推定方法：Kaplan–Meier method 検定方法：log-rank test HR の推定：比例ハザードモデル</p> <p>Primary endpoint: 投与量別の評価あり 感度試験あり（組み入れ人数に変更が出る前の 45events の組み込み）</p> <p>その他評価： 26W Non-para ANCOVA ・6MWD、NT-proBNP level のベースラインからの変化 ・WHO 機能分類で悪化していない患者割合</p>

<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p> <p>The collection, management, and analysis of the data were performed by the sponsor according to a prespecified statistical analysis plan (available with the protocol) that was reviewed by two independent academic statisticians. All drafts of the manuscript were written by the first author and the last two (senior) authors, as well as the three authors affiliated with the sponsor, and were reviewed and edited by all the authors. The steering committee members, all of whom are authors of this article, and the three authors affiliated with Actelion Pharmaceuticals were involved in the decision to submit the manuscript for publication. All the authors had access to the data and vouch for the accuracy and completeness of the analyses and for the fidelity of this report to the study protocol.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2523 左下段～右上段</p> <p>P2532 本文の最後に以下につながる記載あり Supported by Actelion Pharmaceuticals.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> HR の変更だけでなく、組み入れ人数の変更があった。 主要エンドポイントの設定や副次評価の評価時期について変更があったことについて論文本文に記載がされていない Child-Pugh B～C、eCCr30 mL/min 未満、sCr2.5 mg/dL 越えに該当する場合は除外されている メーカー主導の試験。論文作成にメーカー関与あり。ただし Data Monitoring Committee (DMC) があり、解析結果は独立した 2 名の解析専門家でレビューされている。 副次評価は 16W が観察ポイントと protocol に記載されているが、26W にも評価されている。→ protocol p229 に主要評価項目であった 16W の 6MWD を副次評価項目 26W の 6MWD へ、またその他の副次評価項目も 16W から 26W へ初版のプロトコルから変更の記載あり MTD は、増量期間と 12W からのメンテナンス期間のみで決定。12W-16W は、投与量の変更はされない。26W からは増量可能（来院時のみ）。減量はいつでも可能。（26W=6M） →「12W-16W は、投与量の変更はされない」は 12W-26W に初版のプロトコルから変更 		
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Results		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15% 未満、短期治療は 10% 未満が許容範囲</p> <p>Selexipag: 35 Withdrew from treatment 8 Withdrew from study 2 Were lost to follow-up 7 Had other reason</p> <p>Placebo: 32 Withdrew from treatment 5 Withdrew from study 3 Were lost to follow-up 6 Had other reason</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Cf. 14 Selexipag, Placebo いずれも 50 人程度でバランスは保たれている。</p> <p>副作用による早期脱落がセレキシパグで多い（P : 33, S : 72）</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2526</p> <p>組み入れ期間</p> <p>Dec 2009-May 2013</p> <p>ここから推測可能</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Cf. 16</p>

<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>女性が多く、比較的若いのは、疾患の特徴</p> <p>参考： 循環器領域における性差医療に関するガイドライン（JCS2010） 特発性および遺伝性肺動脈性肺高血圧症の男女比 1：2.6 発症ピーク 30 歳前後</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Fig.1, Table2, 3 有効性：本文には ITT や FAS の明確な記載はないが、図表に人数の記載あり→ITT と想定される 安全性：Table3 の脚注に safety analysis に含めた集団の記載あり→プラセボ群で服用していない 4 例及びセレキシパグ 8 錠服用した 1 例の計 5 例を除外し、セレキシパグ 8 錠服用した 1 例はセレキシパグ群へ追加 プロトコールには The Full Analysis Set (FAS) includes all randomized patients. The safety analysis set includes all randomized patients who received at least one dose of the study drug. と記載あり</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Fig2 Table2</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Fig2 Table2</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table3</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期間が placebo15.9 カ月 selexipag17.7 カ月で、短期間ではないが長期でもない。 ・患者ごとの MTD は、増量期間と 12W からのメンテナンス期間で決定。12W-26W は、投与量の変更はされない。26W からは増量可能（来院時のみ）。減量はいつでも可能。これらの変更後の患者ごとの投与量は、変更前の投与量カテゴリーで追跡されている（投与量別の Kaplan-Meier 曲線）。 ・（appendix の tableS3） 26W での NYHA/WHO の分類に悪化なしの割合は、本剤と placebo に統計学的な有意差がない。（欠測値 18.3%） ・ appendix fig S5 において地域による交互作用について有意差はついていないが、アジア圏は他の地域に比べて有効性についてプラセボとの差が小さい傾向あり。 ・主要評価項目について有意差がみられるが、複合エンドポイントであり、入院や事前に定義した疾患進行のソフトエンドポイントが結果に大きく影響を与えている。死亡の事象では実薬群が多い。 ・副作用のプロファイルで比較的差が出ていることからブラインドが保たれているか疑問がある。（実薬群で副作用による早期脱落例多い） 		

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p> <p>The treatment effect was driven by differences in disease progression</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>複合エンドポイントでプラセボより有意であった理由として疾患進行と入院のイベントによると考察している。 死亡については統計的有意差なしと述べているが、セレキシパグで死亡は多い傾向にあり。</p>

<p>and hospitalization.</p>		<p>エンドポイントの統計的有意差が生じた原因について述べているが、その差がもつ臨床的意義について議論が不十分と思われる。</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>試験集団では突発性 PAH 55%、結合組織病に伴う PAH 30%を占める NYHA/WHO 分類Ⅱ・Ⅲがほとんどの患者集団 未治療薬の患者 20%(多くの患者が既に何らかの薬物治療を行なっている)</p> <p>筆者は事前に設定した全てのサブグループにおいて効果あり、PAH 治療薬 2 剤併用にセレキシパグの追加が効果ありと主張している →地域による PAH 治療薬併用に違いがないか、情報なく不明</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <p>Our study has several limitations. First, the study included an optional post-treatment observation period after placebo or selexipag was discontinued. As a result, the follow-up of patients who discontinued placebo or selexipag was somewhat limited and potentially biased by the patients' choice to provide consent. Second, 18.9% of patients discontinued placebo or selexipag prematurely. This rate of premature discontinuation was anticipated, and the results of sensitivity analyses of the primary end point that were performed to account for this anticipated rate and the previous limitation of a limited and potentially biased follow-up were consistent with the findings of the primary analysis. Third, the primary end point was based on recommendations for primary end points in pivotal randomized, controlled trials in pulmonary arterial hypertension²⁴ and included a number of subjective components. To address this potential limitation, the disease progression component was stringently defined, and all events were adjudicated by a three-person critical-event committee. Furthermore, as was the case in a previous event-driven study involving patients with pulmonary arterial hypertension,¹⁹ the results for the primary end point were consistent with the results for the secondary composite end point of death from pulmonary arterial hypertension or hospitalization due to pulmonary arterial hypertension. Therefore, future recommendations may evolve to reflect studies of heart failure²⁵ and consider this two-component end point as the primary outcome measure.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>早期脱落率が高い。事前に計画された感度分析により結果の頑健性を述べているが、結果の解釈は慎重になるべきと考える。</p> <p>疾患進行の定義は客観的であるが、評価指標として妥当か？</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p> <p>In conclusion, among patients with pulmonary arterial hypertension, the risk of the primary composite end point of death or a complication related to pulmonary arterial hypertension was significantly lower among patients who received selexipag than among those who received placebo. There was no significant difference in mortality between the two study groups.</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>・目的は、効果と安全性の検証。 ・安全性についての記述が不十分。 ・selexipag の副作用は同効薬と同様で、副作用による脱落は少数とあるが、副作用に耐えられない場合、減量することで MTD での治療が継続できない。</p>
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡率に本剤と placebo に統計学的な有意差なし。 原因に、primary endpoint を迎えた被験者の多くが open label の selexipag や他の PAH 治療薬が投与されていることを述べているが、selexipag を高用量で継続できないことが影響しているのではないか。 ・試験期間中、併用薬剤の用量変更はないが既存治療によって MTD の用量や治療効果に違いはないか。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない