2.2 緒言

肺高血圧症（pulmonary hypertension：PH）は、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称である。一般には安静臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg を超える場合に PH と診断され、進行性の予後不良な疾患である。なかでも、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）は、肺小動脈の狭窄により肺動脈圧が高くなる疾患で、いまだ根治療法が確立されていない、致死性の疾患である。

国外における疫学情報では、米国で行われた原発性肺高血圧症（primary PH：PPH）に関する症例登録で 100 万人に 1～2 人と報告されている[1)]。フランスの国家登録作業では 2002 年に 18 歳以上の PAH 患者が 674 例登録され、その中で特発性肺動脈性肺高血圧症（idiopathic PAH：IPAH）と遺伝性肺動脈性肺高血圧症（heritable PAH：HPAH）は 290 例であった。これより、PAH 及び IPAH/HPAH の有病率はそれぞれ 15.0 及び 5.94 人／100 万人と計算された[2)]。2006 年の米国 REVEAL 登録研究では 2,525 例の PAH が登録され、うち IPAH は 1,166 例であった[3)]。

国内においては、PAH のうち IPAH と HPAH が、1998 年から PPH として、特定疾患治療研究事業対象疾患（いわゆる難病）の指定対象となっている。2009 年に、疾患名が PAH に改訂されたのに伴い、結合組織病に伴う PAH や先天性心疾患 PAH も難病指定対象疾患に含まれることになった。PAH の 2012 年度における総登録患者数は 2,299 例であり[4)]、日本における患者数は年々増加傾向にある。

PAH の治療指針については、欧米のガイドラインに準じて作成された国内の最新のガイドラインである「肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）」に示されている[5)]。治療は肺血行動態上の諸指標に加えて、病状の進行度や失神、右心不全の既往などの臨床症状の有無、NYHA/WHO 肺高血圧症機能分類度（表 2.2- 1）、運動負荷試験（6 分間歩行試験・心肺運動負荷試験）、心エコー法で心嚢液の有無などの生理学的指標や脳性ナトリウム利尿ペプチド及び血中尿酸値などのバイオマーカー値などを総合して重症度評価を行う。IPAH/HPAH では、PAH 特異的治療薬としてプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬及びホスホジエステラーゼ 5 阻害薬のいずれかを用いた治療が行われる。NYHA/WHO 機能分類クラスⅢの患者のうち、特に「症状の進行速度」など機能分類に記載されていない他の重症度指標で予後不良の項目が多い重症例では、静注プロスタサイクリンであるエポプロステノールの適応が考慮される。NYHA/WHO 機能分類クラスⅣの患者は、エポプロステノールの適応である。しかしながら、エポプロステノールは持続静注が必要であるため、より簡便で、かつ高い有効性と安全性を有する肺高血圧症治療薬が望まれている。

表 2.2- 1 PH 機能分類

NYHA 心機能分類 Ⅰ度： 通常の身体活動では無症状 Ⅱ度： 通常の身体活動で症状発現，身体活動がやや制限される。 Ⅲ度： 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。 Ⅳ度： どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現
WHO 肺高血圧症機能分類 Ⅰ度： 身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。 Ⅱ度： 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。 Ⅲ度： 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。 Ⅳ度： どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および／または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

イロプロストは、化学的に安定した合成プロスタサイクリン誘導体であり、その血管拡張作用や血小板凝集抑制作用により、肺動脈圧や肺血管抵抗を改善する。イロプロストは吸入製剤として提供される。そのバイオアベイラビリティは約 80%と高く、携帯用ネブライザを用いて患者自身による吸入が可能であり、エポプロステノールの持続静注より投与が簡便で、侵襲性が低い。

PPH 又は二次性肺高血圧症患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）において、イロプロストの臨床的有用性が確認され、イロプロスト製剤は 2014 年 12 月現在、世界 70 ヵ国（又は地域）以上で PAH の適応で承認されている。国内では、第 1 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2010 年 2 月 8 日）において、イロプロストが開発を要望すべき薬剤としてリストアップされ、第 2 回（同年 3 月 31 日）及び第 3 回（同年 4 月 27 日）に同検討会議において継続的に協議された。バイエル薬品は、同年 5 月 21 日に厚生労働省よりイロプロストの開発要請を受けて、国内におけるイロプロストの PAH を適応とした臨床開発を開始した。

国内において、日本人及び白人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（試験 15266）を行った結果、イロプロスト吸入投与の忍容性は良好であり、日本人と白人とで薬物動態学的特性に大きな差はみられなかったことから、第Ⅱ相試験は実施せず、国外における承認用法・用量を用いた PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）を実施した。その結果、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）と類似したイロプロスト吸入投与の良好な有効性及び安全性が示され、日本人患者に対しても臨床的有用性が期待できることから、表 2.2- 2 に示す効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

表 2.2- 2 製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品：新有効成分含有医薬品
販売名	ベンテイビス吸入液 10μg
一般名	イロプロスト（Iloprost）JAN
含量	1 アンプル(1mL)中、イロプロスト 0.010mg 含有
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
用法・用量	通常、成人にはイロプロストとして初回は 1 回 2.5μg をネブライザを用いて吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0μg に増量して 1 日 6～9 回吸入する。1 回 5.0μg に忍容性がない場合には、1 回 2.5μg に減量する。

2.2.1 参考文献

1) No authors. Chest. 1994:105:37S-41S

2) Humbert M et al., Am J Respir Crit Care Med. 2006:173:1023-1030

3) Badesch DB et al., Chest. 2010:137:376-387

4) http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356〔難病情報センターホームページ：「特定疾患医療受給者証交付件数」〕

5) 中西宣文ら 日本循環器学会等の合同研究班：肺高血圧症治療ガイドライン
（2012 年改訂版）