

DI委員会トピックス

肺動脈性肺高血圧症治療薬 トレプロスト®注射液

肺高血圧症は器質化した血栓が肺動脈狭窄や閉塞を引き起こし肺高血圧症となる慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension)、肺気腫、肺線維症、気腫合併肺線維症などの肺疾患が原因となり肺高血圧を引き起こすもの、そして、肺動脈の上昇を認める肺動脈性肺高血圧症 (PAH: Pulmonary Arterial Hypertension) の3つの病態が主として挙げられる。2012年の肺高血圧症治療ガイドラインでは、肺高血圧症の定義を安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈平均圧が25mmHg以上の場合とし、さらに肺動脈楔入圧が15mmHg以下をPAHとしている。

あらゆる年齢で発症するが、30歳前後の比較的若い年齢での発症が多く、また女性に多くみられるのが特徴である。国の難病性疾患にも指定されており、PAHの患者数は1,969名 (2011年度「呼吸不全に関する調査研究班」による調査) となっている。肺高血圧症の共通した発症原因は現在においても明らかにされていないが、肺動脈における肺血管抵抗の上昇の機序として、血管平滑筋の肥大による血管の収縮・攣縮、血管内膜の増殖による有効肺血管床の減少及び微小血栓形成が考えられている。肺高血圧症の早期には自覚症状は出現しにくく、症状が発現した時にはすでに高度の肺高血圧症に移行し、未治療の場合は右室負荷から心不全の転帰を辿る。

現在、PAHの治療薬として使用されている薬剤は、肺血管内皮障害に関わる経路に作用点を持つプロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体制剤(ドルナー®、プロサイリン®、ケアロードLA®、ベラススLA®、フローラン®)、ホスホジエステラーゼ5阻害薬(レバチオ®、アドシルカ®)、エンドセリン受容体拮抗薬(トラクリア®、ヴォリブリス®)等が挙げられる。

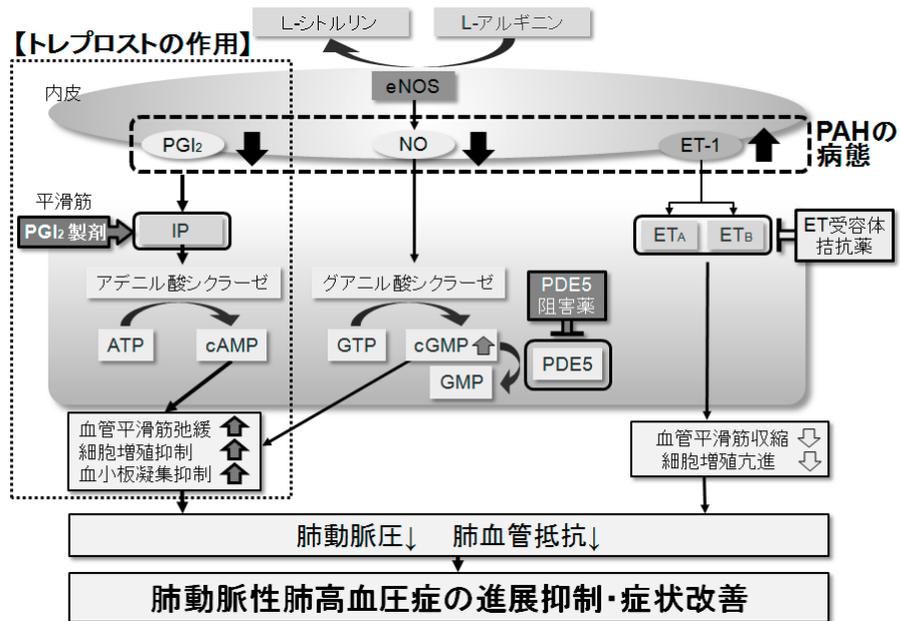
今回、新たに持田製薬(株)より発売された、トレプロスト®注射液 (一般名: トレプロスチニル) は、PGI₂誘導体であり、PGI₂の化学構造を改変することにより、既存薬と比較し、消失半減期が長く、室温下での溶液安定性を改善した為、薬剤の冷却が不要となり、静脈内投与のみならず、皮下投与も可能な注射剤である。トレプロスチニルの主な薬理学的作用は、肺及び全身の動脈血管床に対する直接的な血管拡張作用と、血小板凝集抑制作用である。

以下、トレプロスト®注射液のDI情報を紹介する。

《DI情報》

薬剤名	トレプロスト®注射液
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II、III 及び IV)
特徴	PGI ₂ の化学構造を改変することにより、消失半減期が長く、室温下での溶液安定性を改善した製剤である。液剤なので溶解する必要がない。静脈内投与のみならず皮下投与も可能な注射剤である。
用法・用量	通常、成人にはトレプロスチニルとして1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を0.625ng/kg/分に減量する。 患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の4週間は、1週間あたり最大1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて1週間あたり最大2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1週間あたり1.25又は2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

作用機序



トレプロスト注射液®インタビューフォームより引用

PAHの病態は、発症初期には高度の肺動脈攣縮が生じ、その後これに器質化病変が加わり、肺高血圧症が固定化すると考えられている。現在、肺血管内皮障害に関わる3つの経路、PGI₂経路、一酸化窒素経路、エンドセリン経路に作用点を持つPAH治療薬が開発されている。

本剤は、PGI₂製剤と同様に、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により、肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制し、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、PAHに対する有効性を示すと考えられる。なお、本剤の肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制作用が、肺動脈のリモデリング(器質的変化)を抑制し、PAHの治療効果に寄与している可能性も示唆されている。

主な副作用 注入部位疼痛、注入部位反応、下痢、悪心、頭痛、顎痛、注入部位出血/挫傷、疼痛、血管拡張、食欲不振、発疹

警告 外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。

- 禁忌
- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 右心不全の急性増悪時の患者
 - (3) 重篤な左心機能障害を有する患者
 - (4) 重篤な低血圧患者

薬価

トレプロスト®注射液 20mg	186,277 円/バイアル、
トレプロスト®注射液 50mg	339,537 円/バイアル、
トレプロスト®注射液 100mg	534,711 円/バイアル、
トレプロスト®注射液 200mg	842,076 円/バイアル

参考

- ・ トレプロスト®注射液インタビューフォーム
- ・ 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>
- ・ 循環器病情報サービス <http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/disease/pph/index.html>