

トレプロスト[®]吸入液1.74mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は持田製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

持田製薬株式会社

MD-711

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

持田製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 申請医薬品の起原.....	3
1.5.2 現行の治療および本薬開発の意義.....	3
1.5.3 開発の経緯.....	4
1.5.3.1 品質に関する試験の経緯.....	4
1.5.3.2 非臨床試験の経緯.....	5
1.5.3.3 臨床試験の経緯.....	7
1.5.3.4 医薬品製造販売承認申請.....	11
1.5.3.5 開発の経緯図.....	12
1.5.4 参考文献.....	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 申請医薬品の起原

本剤は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤である。トレプロスチニルは米国の United Therapeutics 社（以下、UT 社）によって開発された PGI₂誘導体であり、血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。2021 年 7 月時点において、海外では、肺動脈性肺高血圧症（PAH）を適応症として、米国（2009 年）、イスラエル（2010 年）およびアルゼンチン（2015 年）の 3 カ国で承認されている。また、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症を適応症として、米国（2021 年）1 カ国で承認されている。さらに、慢性閉塞性肺疾患に伴う肺高血圧症および特発性肺線維症を適応症として、海外で第 III 相試験を実施中である。国内では、PAH を適応症として、20 [] 年に第 I 相試験、20 [] 年から第 II/III 相試験を実施し、2022 年に本製造販売承認申請に至った。なお、第 II/III 相試験は、現在実施中である。また、間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症を適応症として、第 II/III 相試験を現在実施中である。

本剤と同じトレプロスチニルを有効成分とする注射剤は現在 30 カ国以上で PAH 治療薬として承認されており、国内では、持田製薬株式会社が 2014 年にトレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg として、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）」の適応症で製造販売承認を取得した。

1.5.2 現行の治療および本薬開発の意義

PAH は肺動脈内腔の狭窄などにより肺血管抵抗（Pulmonary Vascular Resistance: PVR）が増大し、肺動脈圧が上昇することで、右心負荷が増大して右心不全をきたす疾患であり、安静時に右心カテーテル検査で実測した平均肺動脈圧が 25 mm Hg 以上、肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下、かつ PVR が 3 Wood 単位を超える状態と定義されている。肺高血圧症は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称で、PAH は病因・病態から肺高血圧症を 5 つの群に分類した中の第 1 群に該当する。第 1 群には特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症および各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症などが含まれる¹⁾。

PAH は希少疾病であり、国内で特定医療費（指定難病）受給者証の交付を受けている PAH 患者は令和元年度で 3,934 人であった²⁾。

PAH の早期には、肺循環系の予備能は減少しても心拍出量は保たれるため無症状であるが、労作時にはそれに見合った心拍出量を駆出することができないため、労作時呼吸困難、易疲労感、胸痛、失神、咳嗽などの自覚症状を認めるようになる。進行するにつれて右心負荷に伴う右室肥大、右室壁肥厚が起り、それに伴って左室側への心室中隔の扁平化が起り、左室機能障害も呈するようになる。また、右室の代償不全が起こると、右心不全症状（下肢浮腫、肝うっ血、胸水）も認められる。早期発見が難しく、比較的若い人に発症し、十分な治療がなされないと数年以内に死亡する難病である。

「肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）」において、PAHと確定診断された場合は速やかに肺血管拡張薬（以下、PAH治療薬）を中心とした薬物治療を開始することが推奨されており、あらゆる内科的治療に反応しない場合は肺移植などの外科的治療が適用される¹⁾。PAH治療薬としては、現在、PAHの発症機序に関連するとされるプロスタサイクリン経路、エンドセリン経路および一酸化窒素経路の3経路を標的とした薬剤が用いられている。プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤には、注射剤、吸入剤、経口剤があり、エンドセリン経路および一酸化窒素経路を標的とした薬剤は経口剤があるが¹⁾、本剤はプロスタサイクリン経路を標的とした吸入剤に該当する。

「肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）」では、治療選択を決定する際、予後のリスク分類を行い、低リスク例および中リスク軽症例では、合併症などを考慮して内服あるいは吸入薬を選択し、重症度や改善度に応じて、単剤あるいは併用で投与する。中リスク重症例では、プロスタサイクリン経路を標的とした静注あるいは皮下注剤を優先した初期併用療法を施行する。高リスク例では、プロスタサイクリン経路を標的としたエポプロステノール静注を優先させて初期併用療法を施行し、静注にリスクがある、または静注が難しい症例では、皮下注を含む初期併用療法を行う旨が記載されている¹⁾。

前述のとおり、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤のうち、注射剤と吸入剤および経口剤では臨床的位置付けが異なるが、注射剤は、持続皮下投与に関連した注入部位局所反応や持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染のリスクを伴うほか、24時間持続投与のため持続注入ポンプを常時携帯する必要があり、患者の行動が制限される³⁾ため、導入のハードルが高い。一方、吸入剤は、携帯型ネブライザを用いた非侵襲的な投与が可能であり、目標臓器である肺に薬剤が直接届くため肺特異性が高く、全身性有害事象の発現リスクが低いと言われている⁴⁾。経口剤については、最も簡便な投与経路であり、国内において、ベラプロストとセレキシパグがPAH治療薬として承認されているが、ベラプロストは欧米においてPAH治療薬として承認されておらず、推奨度は高くない。セレキシパグについては、長期的な病状悪化および死亡の抑制効果が検証された薬剤であり¹⁾、多くのPAH患者に使用されているが、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の中で、有害事象による中止のリスクが高いとの報告もあり、頭痛、下痢、恶心などの全身性有害事象が発現し、中止を余儀なくされるケースがある⁵⁾。

吸入剤は主に安全性の観点で選択されやすい投与経路であるが、現在国内で上市されている吸入剤のイロプロストは、消失半減期が短く1日に6回～9回の頻回な吸入を必要とすることに加え、吸入準備や洗浄などのメンテナンスが煩雑であることから、患者のコンプライアンス低下につながる可能性が指摘されている^{3), 4), 6)}。本剤は、消失半減期がイロプロストと比較して長く、1日に必要とする吸入回数は4回である。さらに、本剤の投与に使用するネブライザについても、吸入準備や洗浄などのメンテナンスがイロプロストの投与に使用するネブライザと比較して簡便であることから、吸入に要する一連の時間（総投与時間）が短縮されることが期待される。

以上より、本剤が国内の PAH 治療における新たな選択肢として PAH 患者の生活の質の向上に貢献できるものと考えたことから、持田製薬株式会社は本剤の開発に着手した。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

本剤の第 3 部（品質）に関する開発の経緯を 1.5.3.5 項の図 1.5-1 に示した。

有効成分のトレプロスチニルは既承認のトレプロスト注射液と同一の原薬を使用する。

製剤は開発元の UT 社にてプローフィルシール技術を用いた吸入液剤として開発され、その製造方法は既承認のトレプロスト注射液の製造方法を元に設計された。ただし、1 日使い切りであるため、トレプロスト注射液に保存剤として配合されている m-クレゾールは配合されておらず、また、プラスチックアンプルであることから、高压蒸気滅菌法ではなくろ過滅菌法による製造方法が採用された。実生産は国内製造所である [REDACTED] にて実施することとし、海外市販製剤の製造所における製造方法から本質的な変更はせず、国内製造所における製造条件を設定した。

原薬の規格及び試験方法については既承認のトレプロスト注射液の原薬と同一である。

製剤の規格及び試験方法に関する検討については、持田製薬株式会社は 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月まで国内臨床開発と並行して実施した。

製剤の安定性については、持田製薬株式会社は、市販用と同一の容器を用いて製造された 3 ロットの製剤による安定性試験を実施した。

長期保存試験（25°C/40%RH）において、24 箇月まで安定であった。また、加速試験（40°C/25%RH 以下）において、明確な品質の変化を認めず、光安定性試験では、曝光による類縁物質の増加が観察された。よって、ICH ガイドライン Q1E「安定性データの評価に関するガイドラインについて（医薬審発第 0603004 号平成 15 年 6 月 3 日）」に従って、有効期間を 36 箇月（貯法：室温、遮光保存）に設定した。また、安定性試験は [REDACTED] 箇月まで継続して実施しており、承認後はその結果に基づき、必要に応じて軽微変更届出にて有効期間を延長する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験の経緯

本剤の第 4 部（非臨床）に関する開発の経緯を 1.5.3.5 項の図 1.5-2 に示した。

1.5.3.2.1 薬理試験

皮下投与および静脈内投与を中心としたトレプロスチニルの肺動脈性肺高血圧症に対する薬理試験成績はトレプロスト注射液の初回申請時に提出済みである。投与経路変更に伴い、主に吸入投与による効力を裏付ける試験および安全性薬理試験を 20 [REDACTED] 年～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に追加で実施した。

効力を裏付ける試験として、ウサギ摘出灌流肺、ラットおよびウサギを用いて有効性を評価した結果、トレプロスチニルを噴霧・吸入投与することでトロンボキサン類縁化合物により誘

発される肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇が抑制された。また、トレプロスチニルを吸入投与することでモノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデルにおける生存率の減少が抑制された。したがって、吸入投与されたトレプロスチニルはトレプロスト注射液と同様の作用機序で薬理作用を示すと考えられた。

心血管系の安全性薬理試験として、覚醒下の雌性ビーグル犬にトレプロスチニルを単回静脈内投与した結果、最高用量の 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与において血圧低下に対する交感神経反射と考えられる血圧上昇および心拍数の高値が認められることから、本試験におけるトレプロスチニルの無毒性量は 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。また、呼吸器系の安全性薬理試験として、覚醒下の雄性 Sprague-Dawley ラットにトレプロスチニルを単回吸入投与した結果、最低用量（平均肺到達用量：299.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日）から吸入開始後 15 分以内に呼吸数の減少およびそれに伴う分時換気量の減少が認められ、吸入中は低下したままであったが、投与後 24 時間にはいずれも回復していた。本試験における無毒性量は得られなかつたが、より低用量を用いた毒性試験においてラットの呼吸機能に影響が認められなかつたときの最高用量は 36.90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日であった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

皮下投与および静脈内投与を中心としたトレプロスチニルの薬物動態試験成績はトレプロスト注射液の初回承認申請時に提出済みである。投与経路変更に伴い、吸入投与による吸収試験、*in vitro* 代謝試験および薬物相互作用試験を 20 [] 年 [] 月～20 [] 年 [] 月に追加で実施した。また、20 [] 年 [] 月～20 [] 年 [] 月に実施した単回および反復投与毒性試験のトキシコキネティクス試験も併せて評価した。

トレプロスチニルをラットに単回吸入投与したときの C_{\max} および $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴って上昇し、薬物動態パラメータに明らかな雌雄差は認められなかつた。トレプロスチニルをラットに 7 日間反復吸入投与したときの AUC_{0-t} も投与量の増加に従って上昇したが、 C_{\max} は投与量によらず比較的一定であった。これは、本試験では濃度が同程度の吸入薬液を、吸入時間を変えることで投与量を調節したためと考えられた。投与初日と 7 日の血漿中トレプロスチニル濃度の推移に顕著な差は見られず、7 日間反復投与による蓄積性はほとんど認められなかつた。また、薬物動態パラメータに明らかな性差も認められなかつた。血漿中トレプロスチニルの t_{\max} はいずれの試験においても、そのほとんどは吸入投与終了時またはその直後に観察されることから、トレプロスチニルは吸入投与後速やかに吸収されることが示唆された。また、 $t_{1/2}$ は動物種、性、投与量および投与期間（単回または反復）に係らず、その多くはおよそ 20～60 分の範囲であった。

ヒト肺ミクロソームまたは S9 によるトレプロスチニルの代謝は、NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下で観察されなかつた。これらの *in vitro* データから、*in vivo* におけるトレプロスチニルの肺での被代謝活性は肝に比べて極めて低いことが示唆された。トレプロスチニルは肺でほとんど代謝されないことから、肝での代謝が主であり、吸入投与時に生成する代謝物は注射剤投与時と同様であると推察された。

トレプロスチニル DEA は、明らかな薬物代謝誘導能を示さなかった。ヒト肝細胞によるシルデナafil およびボセンタンの代謝は、トレプロスチニル DEA による影響を受けなかった。同様に、トレプロスチニル DEA の代謝も、シルデナafil、ボセンタンおよびリファンピシンによる影響を受けなかった。したがって、トレプロスチニル DEA とシルデナafil またはボセンタンの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

1.5.3.2.3 毒性試験

皮下投与および静脈内投与を中心としたトレプロスチニルの毒性試験成績はトレプロスト注射液の初回承認申請時に提出済みである。投与経路変更に伴い、吸入投与による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験および長期がん原性試験ならびに経口投与による中期および長期がん原性試験を 20[] 年[] 月～20[] 年[] 月に追加で実施した。

トレプロスチニルの単回吸入投与による死亡例は認められず、概略の致死量はラットで 1009 µg/kg 超、イヌで 4800 µg/kg 超であった。

ラットおよびイヌの反復吸入投与毒性試験では、主に一般状態（活動性の低下、運動失調、流涎、努力呼吸、体温低下、嘔吐、下痢、軟便）、血小板（減少、MPV 増加）、呼吸器（刺激性変化）、心筋（変性/線維化）、副腎（重量増加、皮質肥大、球状層の空胞化）、胸腺（委縮）、精子形成（阻害）および甲状腺（重量増加）に影響が認められ、13 週間吸入投与毒性試験の無毒性量は、ラットで 7.0 µg/kg/日未満、イヌで 107.3 µg/kg/日であった。これらの変化の内、消化器症状、血小板に対する影響、呼吸器に対する刺激性、甲状腺に対する影響は、臨床でも注意すべき変化と考えられた。

トレプロスチニルのラットにおける 2 年間吸入投与がん原性試験、トレプロスチニル DEA のラットにおける 2 年間経口投与がん原性試験および Tg.rasH2 マウスにおける 26 週間経口投与がん原性試験のいずれにおいても腫瘍性病変の増加は認められず、がん原性は陰性であった。

1.5.3.3 臨床試験の経緯

本剤の第 5 部（臨床）に関する開発の経緯を 1.5.3.5 項の図 1.5-3 に示した。

UT 社は、欧米において本剤を PAH 治療薬として承認申請するにあたり、UT 社が実施した 9 の臨床試験（吸入剤 5 試験、経口剤 4 試験）および吸入剤の臨床試験に先立って実施された医師主導の臨床試験（いずれも吸入剤）を臨床データパッケージに含めた。

UT 社が実施した臨床試験一覧を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1 UT 社が実施した臨床試験一覧

投与経路	試験番号	相	評価区分			目的	対象	実施時期
			薬物動態	有効性	安全性			
吸入	LRX-TRIUMPH BA.001 試験	I	○	-	○	絶対的生物学的利用率および安全性の検討	健康成人	20[■] 年 [■] 月
	RIN-PH-102 試験	I	○	-	○	最大耐用量および安全性の検討	健康成人	20[■] 年 [■] 月～ 20[■] 年 [■] 月
	RIN-PH-103 試験	I	○	-	○	QTQTc 評価	健康成人	20[■] 年 [■] 月～ 20[■] 年 [■] 月
	LRX-TRIUMPH 001 試験	III	-	○	○	有効性および安全性の検討	PAH 患者 (NYHA 心機能分類 III、IV 度)	2005 年 6 月～ 20[■] 年 [■] 月
	LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験	III	-	○	○	有効性および安全性の検討	LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者	20[■] 年 [■] 月～ 20[■] 年 [■] 月
経口	TDE-PH-105 試験	I	○	-	○	ボセンタン薬物相互作用の検討	健康成人	20[■] 年 [■] 月～ 20[■] 年 [■] 月
	TDE-PH-106 試験	I	○	-	○	シルデナフィル薬物相互作用の検討	健康成人	20[■] 年 [■] 月～ 20[■] 年 [■] 月
	TDE-PH-109 試験	I	○	-	○	CYP2C8/2C9 誘導剤薬物相互作用の検討	健康成人	20[■] 年 [■] 月
	TDE-PH-110 試験	I	○	-	○	CYP2C8/2C9 阻害剤薬物相互作用の検討	健康成人	20[■] 年 [■] 月～ 20[■] 年 [■] 月

国内における本剤の開発を検討するにあたり、持田製薬株式会社は、20[■] 年より PMDA と治験相談を実施し、20[■] 年から国内の被験者を対象とした臨床試験を開始した。本申請に際し持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験は、以下の 2 試験である。

- 健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (MD711101 試験)

試験期間：20[■] 年 [■] 月～20[■] 年 [■] 月

目的：本剤を単回吸入投与した場合の薬物動態および安全性の検討

- PAH 患者を対象とした第 II/III 相試験 (MD711102 試験)

試験期間：20[■] 年 [■] 月～

目的：本剤の有効性、安全性および薬物動態の検討

1.5.3.3.1 医薬品第 I 相試験開始前相談 (オーファン以外)

[■] について、20[■] 年 [■] 月 [■] 日に治験相談を実施した (詳細は 2.5.1.6.1 項参照)。なお、[■] [■] [■] [■] [■] [■] [■] 、これに関し相談した。

本治験相談における PMDA の助言を踏まえ、以下のとおり開発を進めた。

This horizontal bar chart consists of 15 bars of varying lengths. The bars are solid black and are set against a white background. The lengths of the bars decrease from left to right. The first bar is the longest, followed by a very long bar, then a series of shorter bars, and finally a short bar at the end. The bars are evenly spaced horizontally.

とした。また、医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）において再度相談した。

とした。医薬品追加相談（オーファン以外）において再度相談し、医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）において再度相談した。

1.5.3.3.2 医薬品追加相談（オーファン以外）

██████████について、医薬品第I相試験開始前相談（オーファン以外）におけるPMDAの助言を踏まえ、██████████
██████████することを考えた。██████████ため、20██年██月██日に治験相談を
実施した（詳細は2.5.1.6.2項参照）。

本治験相談における PMDA の助言を踏まえ、[REDACTED] とし、開発を進めた。

1.5.3.3.3 国内第Ⅰ相試験（MD711101 試験）

国内第I相試験（MD711101 試験）は、健康成人を対象とした単一施設、無作為化、非盲検、2期クロスオーバーのデザインとし、本剤を単回吸入投与したときの薬物動態および安全性を検討することを目的として、20■年■月～20■年■月に実施した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、本剤を1回3吸入(18μg)または6吸入(36μg)、第I期および第II期にそれぞれ単回吸入投与とした。

国内第I相試験（MD711101 試験）より、本剤の薬物動態は国内外で大きく異なると考えられ、安全性においても特段の懸念は認められなかった。

1.5.3.3.4 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（オーファン以外）

について、20■ 年 ■ 月 ■ 日に治験相談を実施した（詳細は [2.5.1.6.3 項](#) 参照）。

本治験相談におけるPMDAの助言を踏まえ、以下のとおり開発を進めた。

その他、[REDACTED]についてのPMDAの助言を踏まえ、[REDACTED]した。

なお、[REDACTED] した。

1.5.3.3.5 国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）

国内第II/III相試験（MD711102試験）は、PAH患者（WHO機能分類は不問）を対象とした多施設共同、非盲検、非対照のデザインとし、本剤の有効性、安全性および薬物動態を検討することを目的として、20[]年[]月から実施中である。

治験薬の用法・用量および投与期間は、本剤を1回1~9吸入(6~54μg)、1日4回、52週間(被験者が継続投与を希望する場合は本剤の製造販売承認取得時まで)吸入投与とした。

国内第II/III相試験(MD711102試験)における20■年■月■日(すべての被験者において52週時の評価が完了した日)のカットオフデータに基づく解析結果より、本剤の国内におけるPAHに対する有効性が認められ、安全性については、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。

1.5.3.4 医藥品製造販賣承認申請

これまでにUT社が実施した臨床試験より、本剤の海外におけるPAHに対する有効性および安全性が認められた。また、持田製薬株式会社が実施した国内第I相試験（MD711101試験）より、本剤の薬物動態は国内外で大きく異ならないと考えられ、安全性においても特段の懸念は認められなかった。さらに、国内第II/III相試験（MD711102試験）より、本剤の国内におけるPAHに対する有効性が認められ、安全性については、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。以上の品質試験成績、非臨床試験成績および臨床試験成績に基づき、表1.5-2に示した効能・効果および用法・用量にて、国内における本剤の製造販売承認申請に至った。

表 1.5-2 本剤の効能・効果（案）および用法・用量（案）

販売名	トレプロスト [®] 吸入液 1.74mg
一般名	トレプロスチニル
効能・効果（案）	肺動脈性肺高血圧症
用法・用量（案）	通常、成人には、1日4回ネブライザを用いて吸入投与する。1回3吸入（トレプロスチニルとして18 µg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、1回3吸入ずつ、最大9吸入（トレプロスチニルとして54 µg）まで漸増する。3吸入の增量に対して忍容性に懸念がある場合は、增量幅を1又は2吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とすること。

1.5.3.5 開発の経緯図

品質、非臨床および臨床の開発の経緯を図 1.5-1～図 1.5-3 に示した。

図 1.5-1 第3部（品質）に関する開発の経緯

資料区分	試験区分及び試験	UT	████████	持田 製薬	2014	…	20████	20████	20████	20████	20████
第3部	原薬：トレプロスチニル	○		○	★承認（						
	製剤製造方法		○	○							
	製剤規格及び試験方法			○							
	製剤安定性： 長期保存 加速 苛酷			○							

UT:United Therapeutics Corporation

評価資料の試験期間を実線で示した。

図 1.5-2 第4部（非臨床）に関する開発の経緯

試験区分および試験		20████	20████	20████	20████	20████	20████	20████
薬理試験	効力を裏付ける試験 安全性薬理試験（心血管系・呼吸器系）							
薬物動態試験	吸收 単回投与試験 代謝（in vitro） 薬物相互作用							
毒性試験	単回投与 毒性試験 反復投与 毒性試験 長期がん原性試験 中期がん原性試験	ラット単回・7日間 (吸入) イス単回・7日間 (吸入) ラット13週(吸入) イス13週(吸入) ラット13週用薬設定 (吸入) ラット2年間(吸入) ラット2年間(経口) Tg.rash2マウス26週 (経口)						

図 1.5-2 第4部（非臨床）に関する開発の経緯（続き）

試験区分および試験		20■	20■	20■	20■	20■	20■
薬理試験	効力を裏付ける試験						
	安全性薬理試験（心血管系・呼吸器系）						
薬物動態試験	吸收	単回投与試験					
	代謝 (in vitro)						
	薬物相互作用						
毒性試験	単回投与毒性試験	ラット単回・7日間 (吸入)					
		イヌ単回・7日間 (吸入)					
	反復投与毒性試験	ラット13週(吸入)					
		イヌ13週(吸入)					
	長期がん原性試験	ラット13週用量設定 (吸入)					
		ラット2年間(吸入)					
		ラット2年間(経口)					
	中期がん原性試験	Tg.rash2マウス26週 (経口)					

非臨床に関してはUnited Therapeutics社が全ての試験を実施

評価資料の試験期間を実線、参考資料の試験期間を破線で示した。

*:参考資料であり、試験開始日は不明である。

図 1.5-3 第5部(臨床)に関する開発の経緯(続き)

図 1.5-3 第5部（臨床）に関する開発の経緯（続き）

資料区分	開発段階	試験番号	UT	持田製薬	20■	20■	20■	20■	20■	20■
第5部	第I相	LRX-TRIUMPH BA.001	○							
	第I相	RIN-PH-102	○							
	第I相	TDE-PH-120	○							
	第I相	MD711101		○						
	第II/III相	MD711102		○						
	第III相	LRX-TRIUMPH 001	○							
	第III相	LRX-TRIUMPH 001-OL	○							
	第IV相	RIN-PH-401	○							
	第IV相	RIN-PH-402	○							
	第IV相	RIN-PH-403	○							
	第IV相	RIN-PH-404	○							

UT: United Therapeutics Corporation

評価資料の試験期間を実線で、参考資料の試験期間を破線でそれぞれ示した。

1.5.4 参考文献

- 1) 一般社団法人日本循環器学会 [Internet]. Tokyo: 肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）; [cited 2021 Dec 28]; [114 pages]. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf. <資料番号 5.4.1>
- 2) 公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター [Internet]. Tokyo: 令和元年度未現在特定医療費（指定難病）受給者証所持者数; [cited 2021 Dec 24]; [11 pages]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2021/03/koufu20201.pdf>. <資料番号 5.4.2>
- 3) 坂尾誠一郎. 特集, 肺高血圧症の病態と治療 2016 Up to Date: 肺高血圧症に対する肺選択性薬剤効果を目指して. 呼と循. 2016;64(6):588-92. <資料番号 5.4.3>
- 4) Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension. Respir Care. 2015 Jun;60(6):794-802. <資料番号 5.4.4>
- 5) Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019 Apr 9;8(4):481. <資料番号 5.4.5>
- 6) Richter MJ, Stollfuß B, Roitenberg A, Kleinjung F, Graeff V, Berghaus S, et al. Switching inhaled iloprost formulations in patients with pulmonary arterial hypertension: the VENTASWITCH Trial. Pulm Circ. 2018 Oct-Dec;8(4):1-7. <資料番号 5.4.26>