MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

持田製薬株式会社

2.2 緒言

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 PGI_2 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。本剤は 2021 年 7 月時点において、米国（2009 年）、イスラエル（2010 年）およびアルゼンチン（2015 年）の 3 ヵ国で肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬として承認されている。また、トレプロスチニルを有効成分とする注射剤は現在 30 ヵ国以上で 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。

PAH は肺動脈内腔の狭窄などにより肺血管抵抗（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（mean PAP）が 25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧（PAWP）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 [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、右室壁肥厚が起こり、それに伴って左室側への心室中隔の扁平化が起こり、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。肺血管拡張薬としては、現在、PAH の発症機序に関連するとされる 3 経路（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）を標的とした薬剤が用いられている [1)]。

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、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。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、本邦において、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、悪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、20[redacted] 年より本剤の臨床試験を開始した。

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、第 II/III 相試験（MD711102 試験）における 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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。以上の臨床試験成績より、本邦における本剤の製造販売承認申請に至った。

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: 令和元年度末現在特定医療費（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的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＞