

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 起源又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 適応症の背景、現在の治療および開発の意義.....	3
1.5.2.2 品質に関する試験.....	4
1.5.2.3 非臨床試験.....	4
1.5.2.4 臨床試験.....	5
1.5.3 参考文献.....	7

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

MD-711（以下、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（以下、UT）社によって開発されたプロスタグランジン I₂（以下、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。

本剤は、本邦において、2022年に「肺動脈性肺高血圧症」（以下、PAH）を効能又は効果として製造販売承認を取得した（販売名：トレプロスト吸入液 1.74mg）。また、海外では、2023年7月時点において、PAHを適応症として米国（2009年）、イスラエル^a（2010年）、アルゼンチン（2015年）およびコロンビア^a（2023年）、間質性肺疾患^bに伴う肺高血圧症を適応症として米国（2021年）、イスラエル（2022年）およびアルゼンチン（2023年）で承認されている（販売名：Tyvaso）。

a：NYHA心機能分類III度に限定

b：気腫合併肺線維症（以下、CPFE）を含む。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 適応症の背景、現在の治療および開発の意義

肺高血圧症は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上の場合と定義されている。間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症は、病因・病態から肺高血圧症を5つの群に分類した中の第3群「肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症」に該当し、発症には低酸素性肺血管攣縮（以下、HPV）、肺実質障害に伴う細動脈および毛細血管の圧排または閉塞ならびに血管壁のリモデリングなどが関連する¹⁾。HPVは、換気の良い肺泡領域に血流を再分配し、換気血流比不均等による低酸素血症の悪化を是正する重要な生理的調節機能である一方、その結果として肺動脈圧および肺血管抵抗（以下、PVR）を上昇させる^{2),3)}。また、間質における線維化病変が進展する微小環境では、PAHと同様のサイトカインおよび成長因子の発現があり、これらの因子は、線維化の亢進とともに肺血管のリモデリングを誘導することが多くの研究で示唆されている⁴⁾。肺高血圧症の合併は、間質性肺疾患およびCPFEにおける予後不良因子である。

間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症は予後不良であることから早期の治療介入が必要と考えられるが、本邦において、本疾患を効能又は効果とした医薬品は製造販売承認されていない。本疾患に対しては、「肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）」では、低酸素血症をきたしている症例に対する酸素療法ならびに浮腫などの右心不全症状を有する症例に対する減塩、安静および利尿薬の使用が推奨されている。肺血管拡張薬については、肺高血圧症進展の背景となる病態において、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症はPAHとの共通点を有し、肺血管拡張薬がPAHだけでなく間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対しても有効な可能性があることから、考慮可とされている。しかしながら、肺血管拡張薬を経口投与すると、全身循環に移行することからHPVが解除され、障害されている肺泡への血流量が増加、その結果、換気の良い肺泡への血流量が相対的に減少し、換気血流比不均等が悪化・低酸素血症も進行すると考えられ、肺血管拡張薬（経口剤）を用いた多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照

並行群間比較試験^{5), 6), 7), 8), 9), 10), 11)}では、いずれも有効性は認められておらず、安全性上の理由で中止された試験もあった。一方、肺血管拡張薬の吸入剤では、肺に薬剤が直接届くことから全身性有害事象の発現リスクが低く、HPV が解除されることによる換気血流比不均等も生じにくいと考えられている¹²⁾。本剤は、有効成分であるトレプロスチニルが血管拡張作用および血小板凝集抑制作用によって肺動脈の収縮および血栓形成を抑制し、肺動脈圧およびPVR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ていること¹³⁾、本剤の投与経路が吸入で、換気血流比不均等が生じにくいと考えられることから、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する有効性も期待できると考えられた。実際にUT社が海外において実施した多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験（RIN-PH-201試験）では、本剤の運動耐容能改善効果、臨床症状悪化および間質性肺疾患増悪のリスク低減効果ならびに良好な忍容性が認められた¹⁴⁾。RIN-PH-201試験後に欧州心臓病学会（以下、ESC）／欧州呼吸器学会（以下、ERS）が作成した「ESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドライン2022」¹⁵⁾において、本剤の間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する推奨度は、肺血管拡張薬として唯一、重症度を問わず「IIb（May be considered）」に位置付けられている。

以上より、本剤は、本邦においても、間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症患者に対する有効性および良好な忍容性が期待され、治療の第一選択となり得ると考えた。

本剤は、2021年12月に希少疾病用医薬品指定（指定番号（R3薬）第529号）を受けた（1.13.4.1.1項参照）。

1.5.2.2 品質に関する試験

本剤の今回申請する効能又は効果に使用する製剤は、既承認のPAHにおける製剤と同一であることから、品質に関する追加すべき試験項目はないと判断した。

1.5.2.3 非臨床試験

1.5.2.3.1 薬理試験

トレプロスチニルの薬理試験成績は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液20mg、50mg、100mg、200mg）およびMD-711（トレプロスト吸入液1.74mg）の初回製造販売承認申請時に提出済みである。トレプロスチニルはPGI₂と同様に、血管拡張作用および血小板凝集抑制作用により肺動脈の収縮および血栓形成を抑制し、肺動脈圧および肺血管抵抗を低下させることでPAHに対して有効性を示すと考えられている。間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症に対するトレプロスチニルの作用機序は既存情報で説明可能であると考えられたことから（2.4項参照）、非臨床での新たな薬理評価は不要と判断し、追加試験を実施しなかった。

1.5.2.3.2 薬物動態試験

トレプロスチニルの薬物動態試験成績は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）および MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の初回製造販売承認申請時に提出済みである。本申請におけるトレプロスチニルの用量は 1 回あたり最大 12 吸入（72 μg）であり、既承認のトレプロスト吸入液の 1 回あたり最大 9 吸入（54 μg）より高いものの、提出済みの薬物動態試験で評価した用量の範囲内であることから、新たな薬物動態の評価は不要と判断し、追加試験は実施しなかった。

1.5.2.3.3 毒性試験

トレプロスチニルの毒性試験成績は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）および MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の初回製造販売承認申請時に提出済みである。本申請におけるトレプロスチニルの用量は 1 回あたり最大 12 吸入（72 μg）であり、既承認の MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の 1 回あたり最大 9 吸入（54 μg）より高いものの、提出済みの毒性試験で評価した用量の範囲内であることから、新たな毒性の評価は不要と判断し、追加試験は実施しなかった。

1.5.2.4 臨床試験

申請データパッケージの妥当性、MD711201 試験の治験実施計画の妥当性、承認申請時および長期投与データ追加提出時の対象データ範囲の妥当性について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と治験相談を行った（表 1.5-1 参照）。

本承認事項一部変更申請の申請データパッケージは、治験相談の結果に基づき、UT 社が実施した 2 試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）および持田製薬株式会社が実施した 1 試験（MD711201 試験）から構築した（表 1.5-2 参照）。これら 3 試験は、いずれも評価資料とした。

臨床試験の経緯図を図 1.5-1 に示した。

表 1.5-1 治験相談の一覧

相談区分	主な相談事項	実施日 受付番号 議事録発出番号	資料 番号
医薬品 [redacted]	[redacted]	20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 # [redacted] 薬機審長発第 [redacted] 号	1.13.2.1
医薬品対面助言事後相談	[redacted]	20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 # [redacted]	1.13.2.2
医薬品 [redacted]	[redacted]	20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 # [redacted]	1.13.2.3

表 1.5-2 申請データパッケージ

試験番号 (国内/海外) 資料番号 資料区分	相	評価区分		試験 デザイン	対象	用法・用量 ^a および投与期間	実施期間	
		薬物 動態	有効 性					安全 性
RIN-PH-201 試験 (海外) 5.3.5.1.1 評価	II/III	-	○	○	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	間質性肺疾患 ^b に伴う肺高血圧症患者	MD-711 またはプラセボ： TD-100 ネブライザを用いて、1回1～12吸入を1日4回、16週間吸入投与	2017年2月 ^c ～2019年12月
RIN-PH-202 試験 (海外) 5.3.5.2.4 評価	II/III	-	○	○	多施設共同、非盲検、非対照試験	RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患 ^b に伴う肺高血圧症患者	MD-711： TD-100 ネブライザを用いて、1回1～15吸入を1日4回、108週間吸入投与	2016年9月 ^c ～2021年8月
MD711201 試験 (国内) 5.3.5.2.2 評価	II/III	○	○	○	多施設共同、非盲検、非対照試験	間質性肺疾患 ^b に伴う肺高血圧症患者	MD-711： TD-300/J ネブライザを用いて、1回1～12吸入を1日4回、52週間(被験者が継続投与を希望する場合、本承認事項一部変更申請の承認時まで)吸入投与 ^d	2021年7月 ～実施中

a：MD-711 は1吸入あたりトレプロスチニルとして6 μg

b：CPFEを含む。

c：RIN-PH-201 試験の組み入れ開始後(2016年■月)、治験薬表示の不備が発覚し、実施医療機関に納品済みの全治験薬を回収するとともに、組み入れを一時中断した。中断時点で既に2例が治験薬を投与開始しており、關鍵の結果、MD-711 群であった。治療中断回避のため、これらの2例はRIN-PH-202 試験を開始することとしたが、RIN-PH-201 試験の解析対象集団からは除外した。以上の背景より、RIN-PH-201 試験とRIN-PH-202 試験の開始時期が逆転した。

d：有効性および安全性の評価期間は52週間とし、薬物動態は16週時に評価した。

図 1.5-1 臨床試験の経緯図

試験番号	開発段階	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年
MD711201 試験 ^a	第II/III相						7 ←		実施中
RIN-PH-201 試験 ^{b,c}	第II/III相		2 ←		12 →				
RIN-PH-202 試験 ^{b,c}	第II/III相	9 ←					8 →		

a：持田製薬株式会社が実施

b：UT社が実施

c：RIN-PH-201 試験の組み入れ開始後(2016年■月)、治験薬表示の不備が発覚し、実施医療機関に納品済みの全治験薬を回収するとともに、組み入れを一時中断した。中断時点で既に2例が治験薬を投与開始しており、關鍵の結果、MD-711 群であった。治療中断回避のため、これらの2例はRIN-PH-202 試験を開始することとしたが、RIN-PH-201 試験の解析対象集団からは除外した。以上の背景より、RIN-PH-201 試験とRIN-PH-202 試験の開始時期が逆転した。

RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験の成績ならびに MD711201 試験のすべての被験者の 52 週時の評価が完了した時点における成績から、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症に対する本剤の有効性が確認され、安全性については、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における本剤の安全性プロファイルは許容可能と考えられ、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し特段の懸念は認められなかったことから、表 1.5-3 の通り、新効能・新用量医薬品として、本剤の承認事項一部変更申請を行った。CPFE は間質性肺疾患の 1 つとして取り扱われていることから、効能又は効果（案）は「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」とした。

表 1.5-3 本剤の今回申請する効能又は効果（案）および用法及び用量（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
効能又は効果(案)	間質性肺疾患に伴う肺高血圧症
用法及び用量(案)	<間質性肺疾患に伴う肺高血圧症> 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、3 日以上の間隔で、1 回 1 吸入ずつ、最大 12 吸入(トレプロスチニルとして 72 µg)まで漸増する。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 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 2023 Jun 29]; [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) 中村一文, 赤木達, 岩野貴之, 江尻健太郎, 杜徳尚, 伊藤浩ら. 肺循環の生理と肺動脈性肺高血圧症の病態生理からみたその治療. Cardiovasc Anesth. 2021, 25(1):7-12.
<資料番号 5.4.50>
- 3) 市村康典, 田邊信宏, 巽浩一郎. Topics 5 間質性肺炎に伴う肺高血圧症の診断と治療の進歩. 日呼吸誌. 2014, 3(4):492-7.
<資料番号 5.4.15>
- 4) 巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎. V. 呼吸器疾患による肺高血圧症. 日内会誌. 2018, 107(2):226-33.
<資料番号 5.4.51>
- 5) Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 15;190(2):208-17.
<資料番号 5.4.2>
- 6) Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoepfer MM, Martinez FJ, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med. 2019 Sep;7(9):780-90.
<資料番号 5.4.3>
- 7) Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2010 Aug 12;363(7):620-8.
<資料番号 5.4.4>

- 8) King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 1;177(1):75-81.
<資料番号 5.4.5>
- 9) King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jul 1;184(1):92-9.
<資料番号 5.4.6>
- 10) Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 May 7;158(9):641-9.
<資料番号 5.4.7>
- 11) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1622-32.
<資料番号 5.4.8>
- 12) Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801914.
<資料番号 5.4.9>
- 13) 持田製薬株式会社. トレプロスト®吸入液 1.74mg 医薬品インタビューフォーム. 2024年4月改訂 (第2版) .
<添付せず>
- 14) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 28;384(4):325-34.
<資料番号 5.4.10>
- 15) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 Jan 6;61(1):2200879.
<資料番号 5.4.11>