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

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 I_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、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）。

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気腫合併肺線維症（以下、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、換気の良い肺胞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、障害されている肺胞への血流量が増加、その結果、換気の良い肺胞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、PAH と同様に、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。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。

これまでに UT 社が実施した臨床試験の成績および 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、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に至った。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。

a：NYHA 心機能分類 III 度に限定
b：CPFE を含む。

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, 田邉信宏, 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, 田邉信宏, 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, Hoeper 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＞