MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

持田製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価....4
2.4.1 非臨床試験計画概略....4
2.4.2 薬理試験....5
2.4.3 薬物動態試験....6
2.4.4 毒性試験....6
2.4.5 総括および結論....6
2.4.6 参考文献....6

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
PH-CPFE	Pulmonary hypertension associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症
PH-ILD	Pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease	間質性肺疾患に伴う肺高血圧症
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PGI_2	Prostaglandin I2	プロスタグランジン I2
WHO	World health organization	世界保健機関

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

肺高血圧症とは安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈圧の平均値が 25 mmHg 以上と定義され、肺動脈内の血圧が何らかの原因で高くなることで、肺へ血液を送る心臓の右心室に負担がかかり、右心室機能が低下して全身への血液循環が低下する疾患である[1),2)]。肺高血圧症の原因は様々あるが、肺高血圧症臨床分類（ニース分類）では病因・病態が類似する肺高血圧症例で 5 つの群に分けられている（表 2.4.1-1）[2)]。

表 2.4.1-1 肺高血圧症臨床分類

分類	病因
第 1 群 肺動脈性肺高血圧症 a)	1.1 特発性 1.2 遺伝性 1.3 薬物・毒物誘発性 1.4 各種疾患に伴う
第 2 群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症	2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 弁膜疾患 2.4 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞および先天性心筋症
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	3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 3.4 睡眠呼吸障害 3.5 肺胞低換気障害 3.6 高所における慢性曝露 3.7 発育障害
第 4 群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症	—
第 5 群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症	5.1 血液疾患 5.2 全身性疾患 5.3 代謝性疾患 5.4 その他

肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）[2)] の表 4 を一部改変

a) 第 1 群の亜型として、第 1'群：肺静脈閉塞性疾患および/または肺毛細血管腫症、第 1"群　新生児遷延性肺高血圧症が細分類されている。

第 3 群に分類される間質性肺疾患に伴う肺高血圧症（PH-ILD）では複数の臨床試験において肺血管拡張薬の有効性・安全性が検討されてきたが、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンや可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤であるリオシグアトは効果がない、あるいは有害事象が多いとの結果が示されたことから、一般的には使用は推奨されていない[2),3)]。また、第 3 群の拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患に分類される気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症（PH-CPFE）では、後向き研究しか肺血管拡張薬による臨床有効性を示唆するものがなく、エビデンスが十分でない。一方、肺血管拡張薬のひとつであるトレプロスチニル吸入療法の臨床試験において、PH-ILD に対して行われたランダム化比較試験で初めて positive な

結果となったことから、第 3 群に有効性を示すアプローチとして肺血管拡張薬の吸入投与が注目されている[4),5),6)]。

トレプロスチニルは、血中半減期の短い PGI_2 を化学的に修飾して安定化した化合物であり、持田製薬株式会社が米国の United Therapeutics 社から導入し、本邦においてトレプロスト注射液が 2014 年 3 月に第 1 群の「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスII、III及びIV）」の効能・効果で承認され、トレプロスト吸入液が 2022 年 12 月に同じ効能・効果で承認されている。本申請ではトレプロスト吸入液（開発コード：MD-711）における第 3 群の「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」の効能追加を行うことを目的としている。申請区分は新効能・新用量医薬品に該当することから、「医薬品の承認申請について」（薬食発 1121 第 2 号、平成 26 年 11 月 21 日）に従い、これまでの承認申請時に提出した試験成績および公表論文に基づき、薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の追加実施の必要性を検討した。

2.4.2 薬理試験

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は何らかの原因により肺動脈において過収縮（攣縮）、肥厚（リモデリング）および血栓形成などが生じ、肺動脈が狭小化することで肺動脈内の血圧が高くなる疾患である[7),8)]。PAH に対するトレプロスチニルの薬理試験成績は、トレプロスト注射液およびトレプロスト吸入液の承認申請時に報告済みであり、トレプロスチニルは PGI_2 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。

間質性肺疾患は、肺胞間質に病変を有する疾患として定義されており、肺胞上皮に生じた炎症や損傷に対して異常な修復反応を示すことにより肺胞壁の線維化が生じ、呼吸機能障害や低酸素血症を呈する疾患である[3),9),10)]。間質性肺疾患患者の約 20%は高度の肺動脈圧上昇を呈することが知られており、代表的な間質性肺疾患である特発性肺線維症における肺高血圧症の合併率は 5～15%、特に重症患者での合併率は 30～60%程度とされる[3)]。また、特発性肺線維症に気腫が合併した気腫合併肺線維症においても肺高血圧症の合併率は 30～50%と高く、肺高血圧症の合併は本疾患の予後不良因子として考えられている[11),12)]。これら PH-ILD および PH-CPFE を含む第 3 群肺高血圧症に共通する病態として、原因疾患の肺実質・間質性肺病変進行による肺血管床の減少が知られているが[3),13)]、それに加えて肺血管内膜機能も障害されており、血管収縮／拡張因子のアンバランスや攣縮[9)]、血管内膜リモデリングや平滑筋細胞の肥大／増殖、外膜変化といった PAH と同様の肺血管病変も生じていることが報告されている[3),13)]。これらのことから、肺血管病変の寄与度が高い第 3 群患者に対しては PAH を改善する肺血管拡張薬が有効性を示す可能性が期待されており[3),9),13),14)]、PH-ILD や PH-CPFE に対して、トレプロスチニルは PAH と同様の作用機序により有効性を示すと推測された。

以上より、間質性肺疾患または気腫合併肺線維症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、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。

2.4.3 薬物動態試験

トレプロスチニルの薬物動態試験成績は、トレプロスト注射液およびトレプロスト吸入液の承認申請時に報告済みである。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、報告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。

2.4.4 毒性試験

トレプロスチニルの毒性試験成績は、トレプロスト注射液およびトレプロスト吸入液の承認申請時に報告済みである。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、報告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。

2.4.5 総括および結論

MD-711 の非臨床評価として、薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の追加実施の必要性を検討した結果、薬理試験に関しては、間質性肺疾患または気腫合併肺線維症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トレプロスト注射液およびトレプロスト吸入液の承認申請時提出資料ならびに公表論文で説明可能であること、薬物動態試験および毒性試験に関しては、本申請用量が報告済みの試験で評価した用量の範囲内であることから、新たな試験の実施は不要と判断し、追加試験を実施しなかった。

2.4.6 参考文献

1）椹木健太, 宇津野秀夫, 根本慎太郎, 片山博視, 岸勘太. 肺高血圧症の診断手法に関する研究. 日本機械学会. 2016;8:23-6.

＜資料番号 4.3.1＞

2）福田恵一班長. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）. 2021 年 12 月 23 日更新.

＜資料番号 4.3.2＞

3）日本肺高血圧・肺循環学会監修. 肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン. 2018 年 10 月 12 日発行.

＜資料番号 4.3.3＞

4）倉石博. 慢性呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の診断と治療―PAH 特異的治療薬による治療は必要か？. 医学のあゆみ. 2023;284:380-5.

＜資料番号 4.3.4＞

5）Sugarman J, Weatherald J. Management of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Lung Disease. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2021;17:124-33.

＜資料番号 4.3.5＞

6）市村康典，田邉信宏，巽浩一郎．間質性肺炎に伴う肺高血圧症の診断と治療の進歩．日本呼吸器学会誌. 2014;3:492-7.

＜資料番号 4.3.6＞

7）福田恵一．肺高血圧症―Up to date―．日本内科学会雑誌. 2016;105:477-81.

＜資料番号 4.3.7＞

8）山村寿男，鈴木良明，山村彩．肺動脈性肺高血圧症における TRPC6 チャネルの病態生理学的役割．日本薬理学雑誌. 2020;155:230-5.

＜資料番号 4.3.8＞

9）坂尾誠一郎. III 群肺高血圧症の病態と今後の展望．医学のあゆみ. 2019;271:1289-94.

＜資料番号 4.3.9＞

10）福田悠．間質性肺疾患における肺胞構造の改築．日本医科大学医学会雑誌. 1996;63:379-83.

＜資料番号 4.3.10＞

11）伊藤貴文，杉野圭史，坂本晋，黒崎敦子，植草利公，本間栄．気腫合併特発性肺線維症の臨床病理学的特徴．日本呼吸器学会誌. 2012;1:182-9.

＜資料番号 4.3.11＞

12）須田隆文. COPD に合併する呼吸器疾患―肺癌，肺線維症・間質性肺炎―．日本内科学会雑誌. 2018;107:1017-27.

＜資料番号 4.3.12＞

13）巽浩一郎，田邉信宏，板尾誠一郎．呼吸器疾患による肺高血圧症．日本内科学会雑誌. 2018;107:226-33.

＜資料番号 4.3.13＞

14）杉野圭史，坪井永保，本間栄．間質性肺炎の合併症対策．日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2020;29:43-9.

＜資料番号 4.3.14＞