



吸入プロスタサイクリン誘導体製剤トレプロスチニル (トレプロスト[®]吸入液 1.74 mg) の 特徴及び臨床試験成績

織戸貴史¹⁾ / 木戸啓介¹⁾ / 松原広己²⁾

抄録

トレプロスチニルはプロスタサイクリン (PGL₂) の化学構造を改変することにより安定性を改善した PGL₂ 誘導体である。国内では既に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を適応症として注射剤が承認されているが、2022 年 12 月に新剤形として吸入剤 (トレプロスト[®]吸入液 1.74 mg) が承認された。本剤は、専用ネブライザで霧化された薬剤の粒子径、及び肺への送達率のデータから、肺へ直接送達されることが示された。非臨床試験では、モデル動物への吸入投与により PAH に対する効果が確認された。日本人 PAH 患者 17 例を対象とした国内第 II / III 相試験では、投与 12 週における肺血管抵抗係数の投与前からの変化率が $-39.4 \pm 25.5\%$ [95% 信頼区間: $-52.6, -26.3$] であり統計学的に有意な低下が認められ、忍容性も良好であった。PAH 患者 235 例を対象とした海外第 III 相試験では投与 12 週における 6 分間歩行距離の投与前からの変化量がプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。トレプロスチニル吸入剤は PGL₂ 系注射剤で問題となる副作用の心配がなく、非侵襲的な投与方法であることから、日本人 PAH 患者の新たな治療選択肢となることが期待される。

キーワード: トレプロスチニル, 肺動脈性肺高血圧症, PGL₂ 誘導体, 吸入投与

1. はじめに

現在、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬としてエンドセリン経路、一酸化窒素経路、プロスタサイクリン (PGL₂) 経路の 3 つの経路を標的とした肺血管拡張薬が国内外で使用されている¹⁾²⁾。トレプロスチニルは米国の United Therapeutics (UT) 社によって開発された PGL₂ 誘導体であり、消失半減期の短い PGL₂ を化学的に修飾して安定化した化合物である。トレプロスチニルを有効成分とする注射剤は、米国をはじめとした 30 カ国以上で PAH 治療薬として承認されており、国内でも「トレプロスト[®]注射液 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg」として PAH (WHO 機能分類クラス II, III 及び IV) の

適応で承認されている。

トレプロスチニル吸入剤については、米国において UT 社が PAH を適応症として 2009 年に承認を取得し (製品名「Tyvaso[®]」)、これまで 3 カ国で PAH 治療薬として承認されている (2022 年 9 月現在)。国内では持田製薬株式会社が PAH を適応症として、2022 年 12 月に製造販売承認を取得した (製品名「トレプロスト[®]吸入液 1.74 mg」)。なお米国では、第 3 群肺高血圧症の一種である間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 (ILD-PH) を適応とする世界初の治療薬として 2021 年に承認を取得しており、国内でも ILD-PH を対象とした開発が進行している。

吸入剤は、薬剤を病変部である肺へ直接送達可能

1) 持田製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部

2) 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 循環器内科



図1 TD-300/J ネブライザ

であり、また投与が非侵襲的であることに加え注射剤で問題となる血流感染や注射部位局所反応等の懸念がない。これらのことから、トレプロスチニル吸入剤はPGL₂系治療薬を必要とするPAH患者の新たな治療選択肢として、生活の質(QOL)の向上に貢献できるものと考えられる。本総説では、トレプロスチニル吸入剤の特徴及びPAH患者を対象に実施された国内及び海外の臨床試験成績を概説する。

2. 基本特性

「トレプロスト[®]吸入液 1.74 mg」は通常、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 μ g)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 μ g)まで漸増する。3吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を1又は2吸入としてもよく、忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とする。

用法及び用量に関する基本的注意として、①吸入間隔は約4時間あけること、②本剤の吸入にはTD-300/Jネブライザを使用すること、③肝障害のある患者においては、重症度に応じて1回1又は2吸入から投与を開始し、慎重に増量すること、の3点が挙げられる。

専用ネブライザ「TD-300/J」を図1に示す。一般に、肺胞に届き沈着する粒子の径は0.5～3 μ m

とされ、これより小さいと肺胞到達後に呼気とともに排出されてしまう割合が多くなることが知られている³⁾。TD-300/Jを用いて霧化されたトレプロスチニル吸入剤の空気力学的粒子径中央値(mass median aerodynamic diameter: MMAD)は2.0 \pm 0.3 μ mであること⁴⁾、また、ガンマシンチグラフィを用いた検討により、ネブライザから吸入した薬剤量の79.4 \pm 9.6%が肺に送達されること⁵⁾が示されている。

PAHに対する吸入治療は、注射や経口といった全身を標的とした治療と比較し、いくつかの利点があると考えられている⁶⁾。まず、全身曝露が少なく副作用を軽減できる一方で、標的臓器である肺の薬物濃度を高めることができる⁷⁾。また、肺の換気領域に送達され血管拡張作用を示すため、換気領域での血流を増加させ^{7,8)}、換気/血流比を均衡化させる。いわゆる換気/血流比不均衡といったガス交換に対する悪影響が少ないと考えられる。

一方、吸入治療にも欠点がある。気道に対する薬液の感作又は刺激によって、咳嗽や咽喉頭刺激感等が引き起こされることがある。また、呼吸パターンのばらつきがあることや標的領域への薬剤到達量を確認するのが容易でないことから、投与量管理が他の投与経路の薬剤ほど正確ではない。そして、ネブライザなどのデバイスを必要とする場合は、アドヒアランス上の問題が生じる可能性が否定できない。

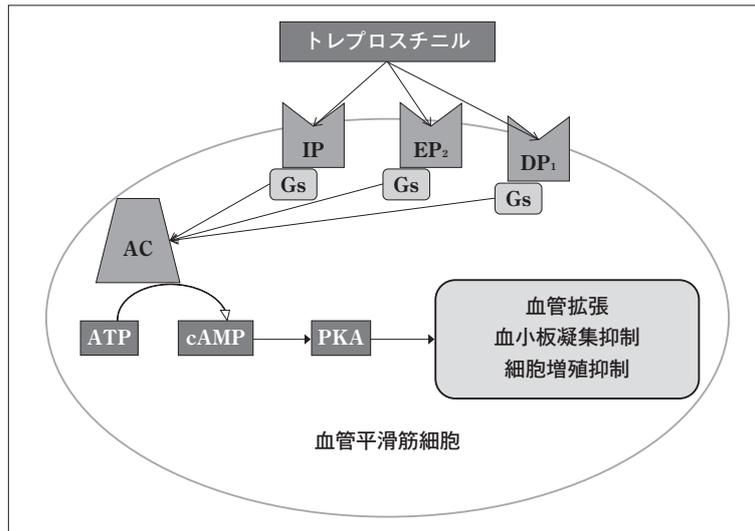


図2 トレプロスチニルの受容体作用¹⁴⁾

3. 薬理学的特徴

トレプロスチニルは PGL₂ 誘導体制剤であり、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用及び細胞増殖抑制作用が非臨床試験で確認されている⁹⁾。本項では、肺高血圧症のモデル動物を用いた試験により確認されたトレプロスチニル吸入投与の効果について示す。また、プロスタノイド受容体に対する作用の特徴についても述べる。

1) 肺高血圧症モデル動物での効果¹⁰⁾

ウサギから摘出した灌流肺標本を使った *in vitro* 試験では、トロンボキサン類縁化合物の添加によって上昇した肺動脈圧が、トレプロスチニル噴霧により用量の増加に伴って低下した。

麻酔ラット及び麻酔ウサギを用いた *in vivo* 試験では、トロンボキサン類縁化合物によって上昇した肺動脈圧が、トレプロスチニル吸入投与により低下した。また、モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルの検討では、モノクロタリン投与後 42 日の死亡率が対照群で約 40%であったのに対し、トレプロスチニル吸入投与群では約 10%に留まった。

2) トレプロスチニルのプロスタノイド受容体に対する作用

PGL₂ 及びその誘導体はプロスタノイド受容体ファミリーである IP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, DP₁, FP, TP 受容体に結合することで様々な作用を示すが、化合物ごとに各受容体への結合親和性は異なることが知られている^{11)~13)}。トレプロスチニルは IP

のみならず DP₁, EP₂ 受容体にも高い親和性を示すことが報告されており、とくに EP₂ 受容体に強力に結合する特徴を有する¹²⁾¹³⁾。DP₁, EP₂, IP 受容体は、いずれも Gs タンパク質共役型受容体であるため、これらの受容体への結合は、細胞内 cAMP 上昇を介した、血管平滑筋の弛緩、細胞増殖抑制等に作用する^{12)~14)}。トレプロスチニルの薬理作用は、IP 受容体のみへの作用によるものではなく、これらの受容体に複合的に作用することによって考えられている (図 2)¹⁴⁾。Patel ら¹³⁾ は PAH 患者では EP₂ 受容体の発現が亢進していること、また PAH 患者から採取した肺動脈平滑筋細胞を用いた検討で、治療用量のトレプロスチニル注射剤によって EP₂ 受容体を介した細胞増殖抑制作用が活性化されることを示唆した。

4. 臨床試験成績

1) 国内臨床成績

(1) 第 I 相試験 (MD711101 試験)¹⁵⁾

日本人と外国人の薬物動態及び安全性を比較するため、日本人健康成人 12 例に 18 μ g (3 吸入) 又は 36 μ g (6 吸入) のトレプロスチニルを単回吸入投与する非盲検クロスオーバー試験を実施した。薬物動態について、18 μ g 及び 36 μ g 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度は、いずれも吸入 10 分後に最高値 (0.43 \pm 0.07 ng/mL 及び 0.87 \pm 0.18 ng/mL) に達し、投与 4 時間後にほぼ消失した (図 3)。消失半減期は 0.45 ~ 0.52 時間であった。また、最高

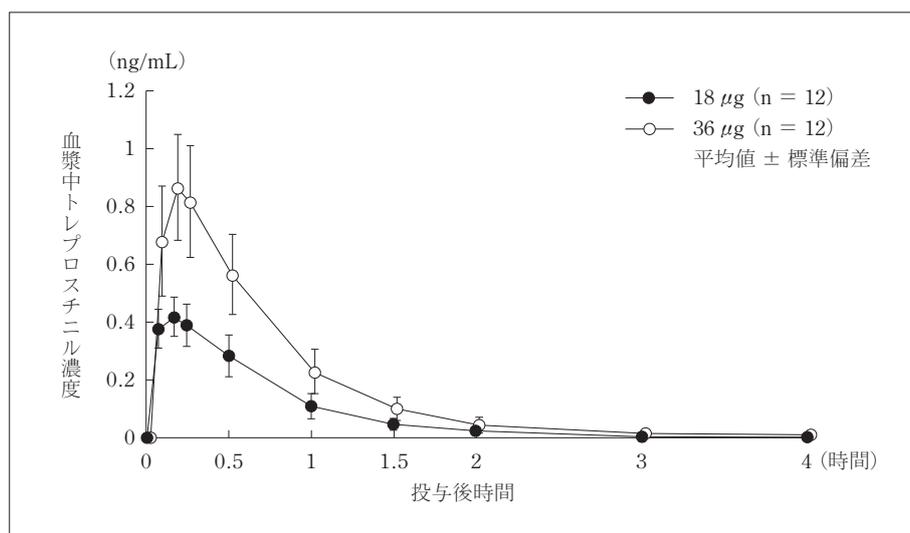


図3 日本人健康成人での血漿中トレプロスチニル濃度の推移 (国内第I相試験)

表1 患者の人口統計学的データ (国内第II/III相試験) [n = 17]

性別：女性	n (%)	10 (58.8)	
年齢	(歳*)	46.4 ± 15.5	
PAH 診断分類	n (%)	IPAH/HPAH	15 (88.2)
		CTD-PAH	2 (11.8)
PAH 罹病期間	(年*)	4.0 ± 4.6	
ベースラインのWHO 機能分類	n (%)	II	11 (64.7)
		III	6 (35.3)
ベースラインの6分間歩行距離	(m*)	487.8 ± 112.4	
併用 PAH 治療薬	n (%)	なし	1 (5.9)
		あり	16 (94.1)
		ERA ERA 及び PDE5 阻害薬 /sGC 刺激薬	3 (17.6) 13 (76.5)
前治療のプロスタサイクリン系 PAH 治療薬	n (%)	なし	8 (47.1)
		あり	9 (52.9)
		セレキシパグ	7 (41.2)
		ベラプロスト イロプロスト	2 (11.8) 1 (5.9)

IPAH：特発性 PAH, HPAH：遺伝性 PAH, CTD-PAH：結合組織病に伴う PAH,
ERA：エンドセリン受容体拮抗薬, PDE5：ホスホジエステラーゼ 5,
sGC：可溶性グアニル酸シクラーゼ

*：平均値 ± 標準偏差

血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) は投与量に応じて増加が認められた。海外第 I 相試験の外国人健康成人データとの比較では、体格差を考慮し体重 60 kg に換算すると薬物動態は国内外で大きく異ならないと考察された。また、副作用は 36 µg 投与時の嘔吐 1 例 (8.3%) の

みであった。

(2) 第 II / III 相試験 (MD711102 試験)¹⁶⁾¹⁷⁾

日本人 PAH 患者を対象として有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、PAH 患者 17 例にトレプロスチニルを 1 日 4 回吸入投与する多施設共同非盲検単群試験を実施した (表 1)。投与量は 1 回

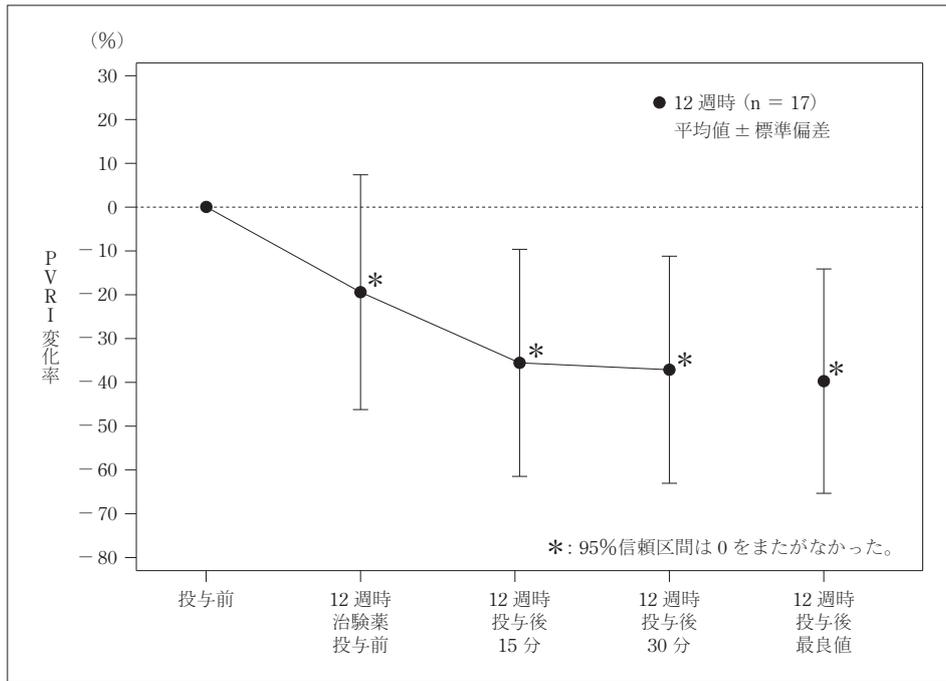


図4 投与12週におけるベースラインからのPVRI変化率の変化 (国内第Ⅱ / Ⅲ相試験)

18 μg (3吸入) から開始し, 7日間以上の間隔で1回3吸入ずつ漸増し, 最大54 μg (9吸入) とした。

17例全例が12週間の主要期を完了した。さらに16例が継続期に移行し52週まで継続した。投与12週におけるトレプロスチニル最大用量は1回8.5 \pm 1.1吸入であった。

有効性の主要エンドポイントである投与12週における肺血管抵抗係数 (PVRI) のベースラインからの変化率は, 血漿中濃度がトラフであるトレプロスチニル吸入前で $-19.2 \pm 26.8\%$ (95%信頼区間: $-33.0, -5.4$), 最良値 (各被験者における吸入後15分または30分の算出値のうちより低い値) で $-39.4 \pm 25.5\%$ ($-52.5, -26.3$) であり, 12週時のトレプロスチニル吸入前, 最良値ともに, 統計学的に有意な低下が認められた (図4)。肺血管抵抗, 平均肺動脈圧についても投与12週のトレプロスチニル吸入前及び最良値で統計学的に有意な低下が認められた。また, 6分間歩行距離 (6MWD) は投与12週のトレプロスチニル吸入後にてベースラインと比較し統計学的に有意な延長が認められ, この延長が投与52週まで維持された。

52週の投与期間において副作用は17例全例 (100.0%) に認められた。主な副作用は頭痛10例 (58.8%), 咳嗽8例 (47.1%), 咽喉刺激感5例 (29.4

表2 副作用の概要 (発現率10%以上) (国内第Ⅱ / Ⅲ相試験)

副作用	n (%)
頭痛	10 (58.8)
咳嗽	8 (47.1)
咽喉刺激感	5 (29.4)
ほてり	4 (23.5)
悪心	3 (17.6)
頭部不快感	3 (17.6)
口腔咽頭不快感	3 (17.6)
浮動性めまい	2 (11.8)
口腔咽頭痛	2 (11.8)
血圧低下	2 (11.8)
発熱	2 (11.8)
下痢	2 (11.8)
動悸	2 (11.8)

%), ほてり4例 (23.5%) 等であった (表2)。発現した副作用はいずれも非重篤, かつ軽度又は中等度であり, 忍容性は良好であった。

トレプロスチニル54 μg (9吸入) を1日4回吸入投与したPAH患者12例の投与12週における薬物動態パラメータは, $C_{\text{max}} : 1.03 \pm 0.54 \text{ ng/mL}$, $AUC : 0.99 \pm 0.57 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$, 消失半減期: 0.72 \pm 0.11時間であり (図5), 国内第Ⅰ相試験と比較して特筆すべき違いは認められなかった。

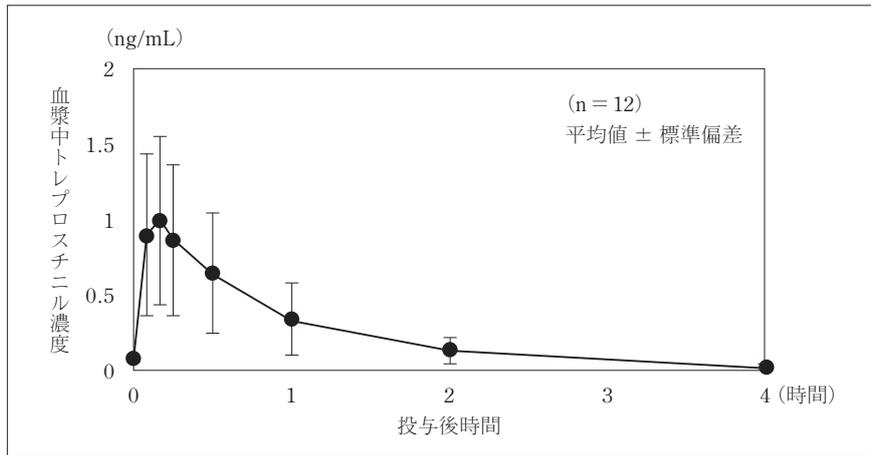


図5 日本人患者での投与12週における血漿中トレプロスチニル濃度の推移 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

2) 海外臨床成績

(1) 米国第Ⅰ相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001)¹⁸⁾

米国健康成人18例にトレプロスチニル18 μ g及び36 μ gを吸入投与した時のC_{max}は、それぞれ0.35 \pm 0.14 ng/mL及び0.70 \pm 0.14 ng/mL、消失半減期は、それぞれ0.53 \pm 0.14時間及び0.76 \pm 0.34時間であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (TRIUMPH 試験)¹⁹⁾

TRIUMPH試験は、ボセンタン又はシルデナフィンを3カ月以上使用していたPAH患者235例〔男性44例、女性191例、平均年齢54歳、特発性/家族性PAH:131例、CTD-PAH:77例、NYHA心機能分類:クラスⅢ(98%)、Ⅳ(2%)〕を対象に、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と同一用量〔1回18 μ g(3吸入)から開始し、最大54 μ g(9吸入)〕のトレプロスチニル(n=115)又はプラセボ(n=120)を1日4回、12週間吸入投与する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験であった。主要評価項目である投与12週(吸入後)の6MWDについて、ベースラインからの変化量の中央値はトレプロスチニル群及びプラセボ群でそれぞれ21.6 m及び3.0 m、群間差のHodges-Lehmann推定値は20 m(95%信頼区間:8.0, 32.8 m)であり、プラセボ群と比較し、トレプロスチニル群で統計学的に有意な延長が認められた(p=0.0004)。

(3) 米国市販後臨床試験及び使用経験

米国での市販後臨床試験及び使用経験として、①イロprost吸入剤からの切替え、②PGL₂注射剤からの切替えが報告されている。本項ではこれらを

概説する。

① イロprost吸入剤からの切替え²⁰⁾

吸入PGL₂誘導体イロprostを使用していた73例のPAH患者を対象に、トレプロスチニル吸入剤へ切り替えたときの安全性、有効性及びQOLの推移について前向きに検討した。84%の被験者が切替え後18日でトレプロスチニル目標投与量(1回9吸入)を達成した。最長1年の評価期間において発現率の高かった副作用は咳嗽(74%)、頭痛(44%)、悪心(30%)であり、またトレプロスチニル中止は8例(有害事象3例、同意撤回3例、疾患進行1例、死亡1例)であった。切替え前後において、6MWDの延長およびNT-proBNP(N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド)の低下が認められ、また、吸入操作に要する時間の短縮及びQOL改善が認められた。

② PGL₂注射剤からの切替え

PGL₂注射剤(トレプロスチニル静脈内投与、皮下投与、エポprost静脈内投与)からトレプロスチニル吸入剤への切替えについて、米国で実施された複数の研究結果が報告されている。

de Jesus Perezら²¹⁾は、PGL₂注射剤からトレプロスチニル吸入剤への切替えの安全性、有効性を検討するため、肺高血圧症診療経験の豊富な6施設から後ろ向き研究としてPAH患者18例のデータを収集した。切替え後の平均追跡期間は7カ月で、切替え前にみられていたPGL₂注射剤の副作用(下痢、筋肉痛、悪心・嘔吐及び頭痛)が切替え後に改善した。18例中4例において切替え後にPAH症状が悪

化したため、2例はPGL₂注射剤を再開し、他の2例は経口PAH治療薬を追加した。

Atayaら²²⁾は、PGL₂注射剤からトレプロスチニル吸入剤へ切り替えたPAH患者8例を後ろ向きに観察した結果を報告している。切替え後の平均追跡期間19.6カ月にて、WHO機能分類及び6MWDに変化は認められなかったが、8例中1例がPGL₂注射剤を再開した。

Enderbyら²³⁾は後ろ向き症例集積研究にて、PGL₂注射剤からトレプロスチニル吸入剤へ切り替えたPAH患者3例を報告している。切替え前後の血行動態パラメータや6MWD等の有効性評価項目に変化はなく、また切替え後にトレプロスチニル吸入剤を中止した患者はいなかった。

5. おわりに

国内臨床試験から、トレプロスチニル吸入剤はPAH患者の運動耐容能及び血行動態のいずれも改善させることが確認された。運動耐容能については海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験と同程度の改善が認められ、また、薬物動態及び安全性プロファイルについて日本人と外国人とで特筆すべき違いはなかった。

本邦においてPAH治療には多くの選択肢が存在するようになり、早期に適切な治療介入を行うことで、PAHの治療ゴールとして寛解を目指すことも考えられる時代となった。しかしながら、すべてのPAH患者が経口剤のみの治療で十分ということはありえず、必要な患者にはエポプロステノールやトレプロスチニル注射剤のような注射剤による治療介入を躊躇すべきではない。そういった患者に注射剤を躊躇してトレプロスチニル吸入剤を選択することは、患者の不利益につながるため、決して推奨されない。

吸入剤は薬剤を直接肺へ送達できること、またそのために注射剤や経口剤に比べ全身性副作用を最小限に抑えられることが特徴である。その特徴を踏まえ、現時点で考えられる本剤の臨床的位置づけは、経口剤で治療不十分であるが注射剤は必要ない患者、又は、経口剤治療で何らかの問題があり継続困難となった患者に対する追加投与や切替えが考えられる。やむを得ず注射剤が適用できない患者に対する使用や、注射剤治療が奏功した一部の患者におけ

る注射剤離脱時の置換も検討される。また、CTD-PAH患者の一部など、合併症を有するために慎重な治療選択を必要とするPAH患者に対して有用となる可能性があり、日本人PAH患者へ新たな治療選択肢を提供できるものと期待される。

【利益相反開示】

織戸貴史, 木戸啓介: 持田製薬株式会社社員

松原広己: 日本新薬株式会社より研究助成費, カネカメディックス株式会社, ニプロ株式会社, 日本新薬株式会社, バイエル薬品株式会社, 持田製薬株式会社, ヤンセンファーマ株式会社より講演料, MSD株式会社, バイエル薬品株式会社, ヤンセンファーマ株式会社よりコンサルティング等業務委託費

6. 引用文献

- 1) 肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf (2023年2月閲覧)
- 2) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; **61**: 2200879.
- 3) 玉置 淳. 吸入療法のABC. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2015; **25**: 47-52.
- 4) 超音波式ネブライザTD-300/Jネブライザ取扱説明書
- 5) Cipolla DC, Bruinenberg P, Gonda I, et al. Deep lung pulmonary delivery of treprostinil is associated with delayed systemic absorption. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; **24**: 3: 16.
- 6) Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension. *Respir Care* 2015; **60**: 794-802.
- 7) Gessler T. Inhalation of repurposed drugs to treat pulmonary hypertension. *Adv Drug Deliv Rev* 2018; **133**: 34-44.
- 8) Channick RN, Voswinckel R, Rubin LJ. Inhaled treprostinil: a therapeutic review. *Drug Des Devel Ther* 2012; **6**: 19-28.
- 9) 齋藤 亮, 大森庸子. トレプロスチニル (トレプロスト®注射液) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* 2016; **147**: 56-62.
- 10) 持田製薬社内資料. 薬理試験—トレプロスチニル吸入投与における効力を裏付ける試験— (トレプロスト吸入液: 2022年12月23日承認, CTD 2.6.2.2)
- 11) Clapp LH, Finney P, Turcato S, et al. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; **26**: 194-201.

- 12) Whittle BJ, Silverstein AM, Mottola DM, et al. Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: treprostinil is a potent DP1 and EP2 agonist. *Biochem Pharmacol.* 2012; **84**: 68-75.
- 13) Patel JA, Shen L, Hall SM, et al. Prostanoid EP₂ Receptors Are Up-Regulated in Human Pulmonary Arterial Hypertension: A Key Anti-Proliferative Target for Treprostinil in Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci* 2018; **19**: 2372.
- 14) Clapp LH, Gurung R. The mechanistic basis of prostacyclin and its stable analogues in pulmonary arterial hypertension: Role of membrane versus nuclear receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; **120**: 56-71.
- 15) 持田製薬社内資料. 国内第 I 相試験 (トレプロスト吸入液 : 2022 年 12 月 23 日承認, CTD 2.7.6.1)
- 16) Kuwana M, Abe K, Kinoshita H, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of inhaled treprostinil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2023; **13**: e12198.
- 17) 持田製薬社内資料. 国内第 II / III 相試験 (トレプロスト吸入液 : 2022 年 12 月 23 日承認, CTD 2.7.6.8)
- 18) 持田製薬社内資料. 海外第 I 相 (BA) 試験 (トレプロスト吸入液 : 2022 年 12 月 23 日承認, CTD 2.7.6.2)
- 19) McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1915-1922.
- 20) Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Ther* 2013; **31**: 38-44.
- 21) de Jesus Perez VA, Rosenzweig E, Rubin LJ, et al. Safety and efficacy of transition from systemic prostanoids to inhaled treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; **110**: 1546-1550.
- 22) Ataya A, Somoracki A, Cope J, et al. Transitioning from parenteral to inhaled prostacyclin therapy in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; **40**: 39-43.
- 23) Enderby CY, Soukup M, Al Omari M, et al. Transition from intravenous or subcutaneous prostacyclin therapy to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective case series. *J Clin Pharm Ther* 2014; **39**: 496-500.

Pharmacological Characteristics and Clinical Outcomes of Inhaled Treprostinil (TREPROST® Inhalation Solution 1.74 mg)

Takashi ORIDO¹⁾/Keisuke KIDO¹⁾/Hiromi MATSUBARA²⁾

1) Medical Affairs Division, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

2) Department of Cardiology, National Hospital Organization Okayama Medical Center

Summary

Treprostinil is a prostacyclin (PGL₂) analogue with improved stability by modifying the chemical structure of PGL₂. In Japan, parenteral treprostinil has already been approved for pulmonary arterial hypertension (PAH), and as a new formulation, inhaled treprostinil (TREPROST® Inhalation Solution 1.74 mg) was approved in December 2022. Based on the particle size of the drug atomized by the dedicated nebulizer and the pulmonary drug delivery rate, inhaled treprostinil has been shown to be delivered directly to the lungs. Non-clinical studies demonstrated its efficacy against PAH via inhaled administration in model animals. In a Japanese phase II/III study which included 17 Japanese patients with PAH, pulmonary vascular resistance index (PVRI) significantly decreased by $-39.4\% \pm 25.5\%$ (95% confidence interval : -52.6 to -26.3) from baseline at week 12, and inhaled treprostinil also showed good tolerability. In an overseas phase III study involving 235 patients with PAH, the change from baseline in 6-minute walking distance (6MWD) at week 12 was significantly increased in inhaled treprostinil group, compared with placebo group. Inhaled treprostinil is convenient for administration with less concern for adverse reactions associated with parenteral PGL₂, and thus is expected to be a new treatment option for Japanese patients with PAH.

Key word: treprostinil, pulmonary arterial hypertension, PGL₂ analogue, inhaled administration
