



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 間質性肺疾患に伴う肺高血圧症における臨床成績

木戸啓介¹⁾／織戸貴史¹⁾／西山 理²⁾

● 抄録

トレプロスチニルは、化学的に安定化したプロスタサイクリン (PGI₂) 類似体で、国内では肺動脈性肺高血圧症治療薬として、トレプロスチニル注射液及びトレプロスチニル吸入液が承認されている。トレプロスチニル吸入液は、専用ネブライザーで霧化され、吸入により肺へ直接送達される。米国では間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 (ILD-PH) に対してプラセボ対照二重盲検試験が実施され、主要評価項目である6分間歩行距離の有意な延長及び安全性が認められたことから、2021年に世界初のILD-PH治療薬として承認された。国内ではILD-PH患者を対象にした非盲検非対照臨床試験が実施され、主要評価項目である6分間歩行距離の延長及び肺血管抵抗係数の低下が認められ、安全性が確認されたことから2024年9月に本邦初のILD-PH治療薬として承認された。

キーワード：トレプロスチニル吸入液, ILD-PH, 間質性肺疾患, 肺高血圧症, PGI₂誘導体

1. はじめに

第3群肺高血圧症の病因の1つである間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) は、肺の間質を病変の主座として炎症や線維化をきたす疾患の総称である¹⁾。ILDは大きく結合組織病、職業・環境性、薬剤性など原因が明らかなものと原因不明なものに分類され、原因不明のILDは特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias : IIPs) と総称される。IIPsは現在9病型に分類され¹⁾、このうち特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の発症頻度が最も高いとされる報告もある²⁾。IIPsの分類、特に病理組織パターンや画像パターンの分類は、原因が明らかなILDの診断・治療においても使用されることが多い¹⁾。

ILD患者の約20%は肺動脈圧上昇を呈することが知られており³⁾、特にIPF診断時における肺高血圧

症 (pulmonary hypertension : PH) の合併率は5～15%、さらに重症患者での合併率は30～60%程度とされ、IPFが重症化するほど頻度が高くなる⁴⁾。またPHの合併はILD患者の予後不良因子であり、IPFに伴うPH患者 (mPAP \geq 25 mmHg) における1年死亡率 (28.0%) は、非PH患者 (5.5%) と比較して有意に高いことが海外から報告されている⁵⁾。本邦からはIPFに伴うPH患者 (mPAP > 20 mmHg) の生存期間 (中央値20.8カ月) が、非PH患者 (中央値37.5カ月) に比較して有意に短いとの報告もある⁴⁾⁶⁾。

ILDに伴うPH (ILD-PH) 患者に対する治療に関して、本邦のPH治療ガイドラインでは低酸素血症に対する酸素療法、右心不全症状に対する減塩・安静・利尿薬の使用が推奨される程度で、肺血管拡張薬の使用は一般的には推奨されないと記載されている³⁾。実際、過去に実施されたILDまたはILD-

1) 持田製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部

2) 近畿大学医学部内科学教室 呼吸器・アレルギー内科部門

PH患者を対象とした肺血管拡張薬（経口剤）の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では、6分間歩行距離などの主要評価項目におけるプラセボ群に対する有意な改善は認められておらず、安全上の理由から試験途中で中止されたものもある^{7)~13)}。しかし、近年発表された欧州のPHガイドラインでは、推奨クラスは高くないものの、重症ILD-PH患者に対してはPDE5阻害薬による治療を考慮する余地があること、さらにILD-PH患者全般に吸入トレプロスチニルによる治療が検討可能であることが明記された¹⁴⁾。

しかし同時に、専門施設における個別的な評価と治療決定が必要であることも明記されており、実際に治療を行う際にはILD及びPH両者に対する十分な知識と経験を有する医療機関で行うことが望ましい。

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PGI₂誘導体であり、消失半減期の短いPGI₂を化学的に修飾して安定化した化合物で、国内では持田製薬株式会社がトレプロスチニルを有効成分とするトレプロスト[®]注射液（持続皮下投与及び持続静脈内投与）及びトレプロスト[®]吸入液について、それぞれ2014年及び2022年に第1群PHである肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬として承認を得ている。更にトレプロスチニル吸入液は、米国UT社が2021年に第3群PHの1つであるILD-PHに対する世界初の治療薬としてFDAの承認を得ており、国内では持田製薬株式会社が2024年9月に本邦初のILD-PH治療薬として承認を得ている。

本総説ではILD-PHを対象としたトレプロスチニル吸入剤の国内及び海外の臨床試験成績を中心に概説する。

2. 基本特性

トレプロスト[®]吸入液のILD-PHにおける用法及び用量は、「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、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 μ g）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」である。



図1 TD-300/J ネブライザ

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（図1）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または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。

なお、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¹⁵⁾。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であり¹⁶⁾、ガンマシンチグラフィを用いた検討からTD-300/J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が示されている¹⁷⁾。

注射や経口のように全身を標的とした治療と比較し、吸入治療にはいくつかの利点があると考えられている¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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¹⁹⁾²⁰⁾、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ている。

一方、吸入治療にも欠点がある。気道に対する薬液の感作または刺激によって、咳嗽や咽喉頭刺激感など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。さらに、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ある。

3. 薬理学的特徴

トレプロスチニルは PGI₂ 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などを示すことが非臨床試験で確認されている²¹⁾。ILD-PH においては、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及び低酸素性肺血管攣縮が知られているが²⁾¹²⁾²²⁾、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⁸⁾、血管内膜リモデリングや平滑筋細胞肥大/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²⁾¹²⁾。これらのことから、肺血管病変の寄与度が高い ILD-PH に対しての薬理試験は行われていないものの 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いる²⁾⁸⁾¹²⁾¹³⁾。

1) 肺高血圧症モデル動物での効果²³⁾

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

PGI₂ 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^{24)~26)}。

トレプロスチニルは IP のみならず EP₂, DP₁ 受容体にも高い親和性を示すことが報告されており、特に EP₂ 受容体に強力に結合する特徴を有する²⁵⁾²⁶⁾。IP, EP₂ 及び DP₁ 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

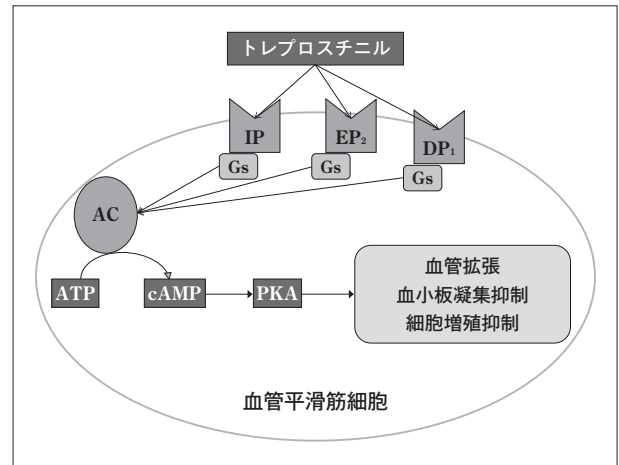


図2 トレプロスチニルの受容体作用

平滑筋の弛緩、細胞増殖抑制などに作用する(図2)^{25)~27)}。

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)²⁷⁾。Patel ら²⁶⁾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) 海外臨床試験成績

(1) 海外第 I 相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001)²⁸⁾

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 II / III 相試験 (INCREASE 試験)²⁹⁾³⁰⁾

トレプロスチニル吸入剤の ILD-PH に対する臨床評価は、INCREASE 試験として 16 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験で実施された。

無作為化前の 6 カ月以内に胸部コンピュータ断層撮影 (CT) 検査でびまん性の間質性肺疾患が診断され、無作為化前の 1 年以内に右心カテーテル法での肺血管抵抗 (PVR) が 3 Wood 単位超、肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下、平均肺動脈圧が 25 mmHg

表1 患者の人口統計学的データ (海外第II/III相試験)

| 項目 | | トレプロスチニル群 (163例) | プラセボ群 (163例) |
|--------------------------------|------------------|---------------------|-----------------|
| 年齢 (歳, 平均値 ± 標準偏差) | | 65.6 ± 12.7 | 67.4 ± 11.2 |
| 性別 [n (%)] | 男性 | 78 (47.9) | 95 (58.3) |
| | 女性 | 85 (52.1) | 68 (41.7) |
| 肺疾患の原因 [n (%)] | 特発性間質性肺炎 | 65 (39.9) | 81 (49.7) |
| | 慢性過敏性肺炎 | 10 (6.1) | 9 (5.5) |
| | 職業性肺疾患 (環境性肺疾患) | 5 (3.1) | 1 (0.6) |
| | CPFE | 42 (25.8) | 40 (24.5) |
| | 結合組織病に伴う間質性肺疾患 | 40 (24.5) | 32 (19.6) |
| | その他 | 1 (0.6) | 0 |
| 特発性間質性肺炎のサブカテゴリー [n (%)] | 特発性肺線維症 | 37 (22.7) | 55 (33.7) |
| | 特発性非特異性間質性肺炎 | 21 (12.9) | 16 (9.8) |
| | 呼吸細気管支炎に伴う間質性肺疾患 | 2 (1.2) | 0 |
| | 剥離性間質性肺炎 | 0 | 1 (0.6) |
| | 急性間質性肺炎 | 0 | 1 (0.6) |
| | 分類不能型間質性肺炎 | 5 (3.1) | 8 (4.9) |
| 背景抗線維化療法 [n (%)] | ビルフェニドン | 19 (11.7) | 25 (15.3) |
| | ニンテダニブ | 11 (6.7) | 19 (11.7) |
| ベースラインの6分間歩行距離 (m, 平均値 ± 標準偏差) | | 254.1 ± 102.4 | 265.1 ± 93.1 |

以上とした。加えて、結合組織病患者はベースライン努力肺活量 (FVC) が70%未満であることとされた。

基礎肺疾患のための薬物治療 (ビルフェニドンまたはニンテダニブ) を受けている患者は、少なくとも30日間安定した用量を投与されていることとした。

326例が登録され、プラセボ投与群 (163例) とトレプロスチニル吸入群 (163例) に無作為に割り付けられた。間質性肺疾患としては、特発性間質性肺炎 (IIP)、気腫合併肺線維症 (CPFE)、結合組織病 (CTD) に伴うILD、慢性過敏性肺炎 (CHP)、職業性肺疾患であった (表1)。吸入投与には超音波振動ネブライザを用い、1回3吸入 (18 μ g) 1日4回から開始し、忍容性を確認しながら1回12吸入 (72 μ g) 1日4回まで漸増した。

臨床的悪化までの期間は、無作為化の時点から、心肺疾患による入院、6分間歩行距離のベースラインから15%以上の減少、あらゆる原因の死亡あるいは肺移植のいずれかの事象が発生するまでの期間とした。

トレプロスチニル群33例及びプラセボ群35例が16週までに試験を中止した。

主要評価項目の16週時におけるピーク時6分間歩行距離のベースラインからの変化量 (中央値) は、それぞれ6.0 m及び-9.0 mであった。Hodges-Lehmann法に基づく中央値の両群間の差 [両側95%信頼区間] は21.0 m [7.0, 37.0 m] であり、プラセボ群と比較してトレプロスチニル群で統計学的に有意に大きかった (ノンパラメトリックANCOVA, $p = 0.0043$) (表2)。

NT-proBNPは、トレプロスチニル吸入によりベースラインから15%低下し、プラセボ群ではベースラインから46%上昇した (治療比0.58; 95% CI: 0.47 ~ 0.72; $p < 0.001$)。

臨床症状悪化は、トレプロスチニル群及びプラセボ群で、それぞれ37例 (22.7%), 54例 (33.1%) に認められた。Kaplan-Meier推定に基づく臨床症状悪化までの時間は、プラセボ群と比較してトレプロスチニル群で延長した (層別log-rank検定, $p = 0.0410$)。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比 [両側95%信頼区間] は0.61 [0.40, 0.92] であり ($p = 0.0202$)、臨床症状悪化の発現リスクはプラセボ群と比較してトレプロスチニル群で39%低下した。

トレプロスチニル濃度のピークとトラフ時点での

表 2 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (海外第 II / III 相試験)

| 変数 | 評価時期 | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 | 中央値の両群間の差 ^a | | 両側 95% 信頼区間 | | 検定 | |
|-----|--------------------|-----------|-----|--------|-------|-------|--------|-------|-------|-----|------------------------|-----|------------------|--------|----|---|
| | | | | | | | | | | | 下限 | 上限 | p 値 ^b | | | |
| 測定値 | ベースライン | トレプロスチニル群 | 163 | 254.1 | 102.4 | 100 | 159.0 | 256.0 | 317.0 | 538 | — | — | — | — | — | — |
| | | プラセボ群 | 163 | 265.1 | 93.1 | 30 | 195.0 | 260.0 | 323.0 | 505 | — | — | — | — | — | — |
| | 16 週時 ^c | トレプロスチニル群 | 163 | 238.2 | 137.0 | 0 | 162.0 | 255.0 | 327.0 | 521 | — | — | — | — | — | — |
| | | プラセボ群 | 163 | 226.3 | 137.9 | 0 | 122.0 | 240.0 | 324.0 | 549 | — | — | — | — | — | — |
| 変化量 | 16 週時 ^c | トレプロスチニル群 | 163 | - 15.9 | 104.6 | - 396 | - 24.0 | 6.0 | 44.0 | 183 | 21.0 | 7.0 | 37.0 | 0.0043 | | |
| | | プラセボ群 | 163 | - 38.8 | 105.7 | - 426 | - 73.0 | - 9.0 | 19.0 | 179 | | | | | | |

a : Hodges-Lehmann 法による推定値

b : ベースラインの 6 分間歩行距離 (カテゴリ) を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c : データを欠測した場合, 6 分間歩行試験未実施の理由が死亡, または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合, 測定値を 0 m (最悪値) で補完した。その他の場合は LOCF 法 (代入可能なデータがない場合, BOCF 法) で補完した。

表 3 副作用 (海外第 II / III 相試験)

| PT (基本語) | トレプロスチニル群 (163 例) | | プラセボ群 (163 例) | |
|---------------|----------------------|---------|------------------|---------|
| | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現例数 | 発現率 (%) |
| 全 体 | 125 例 | 76.7 | 103 例 | 63.2 |
| 咳嗽 | 67 例 | 41.1 | 45 例 | 27.6 |
| 頭痛 | 37 例 | 22.7 | 29 例 | 17.8 |
| 呼吸困難 | 27 例 | 16.6 | 26 例 | 16.0 |
| 浮動性めまい | 22 例 | 13.5 | 14 例 | 8.6 |
| 咽喉刺激感 | 20 例 | 12.3 | 5 例 | 3.1 |
| 下痢 | 17 例 | 10.4 | 12 例 | 7.4 |
| 悪心 | 16 例 | 9.8 | 19 例 | 11.7 |
| 口腔咽頭痛 | 13 例 | 8.0 | 3 例 | 1.8 |
| 疲労 | 12 例 | 7.4 | 5 例 | 3.1 |
| 潮紅 | 6 例 | 3.7 | 2 例 | 1.2 |
| 低酸素症 | 5 例 | 3.1 | 6 例 | 3.7 |
| 食欲減退 | 5 例 | 3.1 | 3 例 | 1.8 |
| 湿性咳嗽 | 5 例 | 3.1 | 3 例 | 1.8 |
| 鼻出血 | 5 例 | 3.1 | 1 例 | 0.6 |
| 咯血 | 5 例 | 3.1 | 0 例 | 0.0 |
| 末梢性浮腫 | 4 例 | 2.5 | 5 例 | 3.1 |
| 胸部不快感 | 4 例 | 2.5 | 4 例 | 2.5 |
| 胸痛 | 4 例 | 2.5 | 1 例 | 0.6 |
| 分泌物分泌 | 4 例 | 2.5 | 0 例 | 0.0 |
| 口内乾燥 | 3 例 | 1.8 | 4 例 | 2.5 |
| NT-proBNP の増加 | 2 例 | 1.2 | 4 例 | 2.5 |
| 呼吸不全 | 0 例 | 0.0 | 4 例 | 2.5 |

用語辞書 : MedDRA/J Ver.26.0

ベースラインから 6 分間歩行距離の変化量の差は, トレプロスチニル群でそれぞれ 31.29 m 延長 (p < 0.001), 21.99 m 延長 (p = 0.004) であった。

発現頻度の高かった副作用は, 咳嗽, 頭痛, 呼吸

困難, 浮動性めまい, 悪心, 疲労, 下痢であった (表 3)。これらの事象のほとんどは軽度から中等度のものであった。重篤な有害事象は, トレプロスチニル群で 23.3%, プラセボ群で 25.8% に認められ

た。

(3) 海外第Ⅱ / Ⅲ相試験 (INCREASE 試験) の非盲検延長試験 (INCREASE-OLE 試験)³¹⁾³²⁾

本試験は、海外第Ⅱ / Ⅲ相試験を完了した被験者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験で、242名 (海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群、プラセボ群、それぞれ119例、121例)であった。本試験の主要目的は海外第Ⅱ / Ⅲ相試験に参加した被験者に対してトレプロスチニルを継続して提供することであり主要エンドポイントは設定しなかった。投与期間は平均62.5週、最長155週であった。

海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団では、ピーク時6分間歩行距離の海外第Ⅱ / Ⅲ相試験のベースラインからの変化長 (中央値) は、36週時 (海外第Ⅱ / Ⅲ相試験を含む評価時期: 52週時) までの各評価時期 (4週時, 12週時, 24週時及び36週時) において、それぞれ26.5 m, 17.0 m, 10.0 m 及び10.0 m と0を上回り、改善方向を示した。

副作用の発現率は、海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ50.4% (60/119例) 及び72.7% (88/121例) であった。

発現率が10%以上の副作用は、海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団で咳嗽16例 (13.4%)、呼吸困難13例 (10.9%)、プラセボ群だった集団で咳嗽37例 (30.6%)、頭痛24例 (19.8%)、呼吸困難21例 (17.4%) であった。

重篤な副作用は海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団で11例、プラセボ群だった集団で16例であり、主な重篤な副作用は海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団で急性呼吸不全、呼吸困難 (各2例)、プラセボ群だった集団で急性呼吸不全、血液量増加症 (各2例) であった。

投与中止に至った副作用は海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団で5例、プラセボ群だった集団で14例であり、主な投与中止に至った副作用は海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団で呼吸困難 (2例)、プラセボ群だった集団で呼吸困難、低酸素症 (各3例)、咳嗽、疲労 (各2例) であった。

死亡に至った副作用は海外第Ⅱ / Ⅲ相試験でトレプロスチニル群だった集団で0例、プラセボ群だった集団で3例 (4件) であり、内訳は死亡^{*}、急性呼吸不全、うっ血性心不全、間質性肺疾患 (各1件) であった (※: PTを死亡として集計されたが死因は不明)。

(4) 海外第Ⅱ / Ⅲ相試験の事後解析³³⁾

海外第Ⅱ / Ⅲ相試験の事後解析として、トレプロスチニル吸入投与によるFVCの変化が検討された。

全例では、8週後及び16週後におけるFVCの両群差は、それぞれ28.5 mL (SE 30.1; 95% CI -30.8 ~ 87.7; p=0.35), 44.4 mL (114.0; -25.2 ~ 114.0; p=0.21) であった。またFVC (%予測値) の変化の割合は、8週後と16週後でそれぞれ1.8% (0.7; 0.4 ~ 3.2; p=0.014), 1.8% (0.8; 0.2 ~ 3.4; p=0.028) と統計的に有意であった。

全例の45%を占める特発性間質性肺炎のサブグループでは、FVCの変化は、8週後46.5 mL (SE 39.9; 95% CI -32.5 ~ 125.5; p=0.25), 16週後108.2 mL (46.9; 15.3 ~ 201.1; p=0.023) であった。FVC (%予測値) の変化の割合は、8週後と16週後でそれぞれ2.0% (0.9; 0.1 ~ 3.8; p=0.038), 2.9% (1.1; 0.7 ~ 5.0; p=0.0096) であった。

トレプロスチニルの吸入投与量と臨床的悪化あるいは臨床的改善との関係が分析された³⁴⁾。4週時あるいは最終投与時点で9吸入以上の用量を高用量グループ、9吸入未満の用量を低用量グループとした。トレプロスチニル群では高用量グループは70例、低用量グループは79例であり、プラセボ群ではそれぞれ86例、67例であった。

4週から16週までに、トレプロスチニル群高用量グループで17.1% (12/70例)、低用量グループで22.8% (18/79例) の臨床的悪化の事象を認め、プラセボ群ではそれぞれ33.7% (29/86例)、34.3% (23/67例) であった (p=0.006)。

また、16週までに、トレプロスチニル群高用量グループと低用量グループにおいてそれぞれ15.7% (11/70例) と12.7% (10/79例) が臨床的改善を示したのに対し、プラセボ群ではそれぞれ7% (6/86例)、1.5% (1/67例) であった (p=0.003)。

最終投与時点においても同様の傾向が認められ、臨床的悪化は、トレプロスチニル群高用量グループでは16.4%と低値であり、他の3グループ (トレ

表4 ベースライン時の患者の特徴 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

| | | |
|---|------------------|---------------|
| 女性 [例数 (%)] | | 7 (35.0) |
| 年齢 (歳, 平均値 ± 標準偏差) | | 65.6 ± 13.0 |
| PH 診断からの期間 (年, 平均値 ± 標準偏差) | | 0.7 ± 1.6 |
| 肺疾患の原因 [n (%)] | 特発性間質性肺炎 | 12 (60.0) |
| | 結合組織病 | 5 (25.0) |
| | 肺線維症と肺気腫の合併 | 2 (10.0) |
| | 慢性過敏性肺炎 | 1 (5.0) |
| 特発性間質性肺炎の サブカテゴリー [n (%)] | 特発性肺線維症 | 7 (35.0) |
| | 間質性肺疾患に伴う呼吸細気管支炎 | 1 (5.0) |
| | 特発性肺上葉線維症 | 1 (5.0) |
| | 分類不能の特発性間質性肺炎 | 3 (15.0) |
| 酸素補給の使用 [n (%)] | | 15 (75.0) |
| 背景抗線維化療法 [n (%)] | なし | 10 (50.0) |
| | ピルフェニドンのみ | 4 (20.0) |
| | ニンテダニブのみ | 6 (30.0) |
| ベースラインの WHO 機能分類 [n (%)] | I | 1 (5.0) |
| | II | 2 (10.0) |
| | III | 17 (85.0) |
| ベースラインの PVR (Wood units, 平均値 ± 標準偏差) | | 5.9 ± 3.1 |
| ベースラインの PVRI (Wood units/m ² , 平均値 ± 標準偏差) | | 9.7 ± 5.0 |
| ベースラインの 6 MWD (m, 平均値 ± 標準偏差) | | 313.9 ± 107.0 |

【略号】ILD: 間質性肺疾患, PH: 肺高血圧症, PVR: 肺血管抵抗, 6 MWD: 6 分間歩行距離,
WHO: 世界保健機関

プロスチニル低用量グループ, プラセボ群の高用量及び低用量グループ) では, それぞれ 30.8%, 32.3%, 42.3%であった。

また, 臨床的改善はトレプロスチニル群高用量グループでは 17.3%と高値であり, 他の3グループでは, それぞれ 5.1%, 4.7%, 3.8%であった。

2) 国内臨床成績

(1) 国内第Ⅰ相試験 (MD711101 試験)³⁵⁾

トレプロスチニルの薬物動態試験成績は, トレプロスト[®]注射液及びトレプロスト[®]吸入液の PAH 治療薬としての承認申請時に報告済みである。本適応症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 μ g) 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 μ g) 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) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験³⁶⁾³⁷⁾

前述の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験では ILD-PH 患者におけるトレプロスチニル吸入液の有効性として 6 分間

歩行距離の増加が示されたが, 肺血行動態に関する評価はされなかったため, 日本人 ILD-PH 患者を対象として, 多施設共同, 非無作為化, 非盲検, 単一群, 52 週間の試験を実施し, 20 例が登録された。

トレプロスチニル吸入液による有効性評価としては, 6 分間歩行距離に加え, 肺血行動態として肺血管抵抗係数 (PVRI) を評価し, 安全性及び薬物動態を評価した。対象患者は, 投与前 6 カ月以内に実施された胸部 CT 検査で, びまん性の実質性肺疾患の診断基準に基づき ILD と診断され, WHO 機能分類クラス I ~ IV の 18 ~ 80 歳の日本人患者であった。ベースラインの 6 分間歩行距離 100 m 以上, 平均肺動脈圧 25 mmHg 以上, 肺動脈楔入圧 15 mmHg 以下, 肺血管抵抗 3WU 超を組み入れ基準とした。組み入れられた 20 例の平均年齢は 65.6 歳, 診断名は特発性間質性肺炎が 60%と最も多く, PH 診断からの平均期間は 0.7 年であった (表 4)。

12 吸入投与には TD-300/J を用い, 1 回 3 吸入 (18 μ g) 1 日 4 回から開始し, 忍容性を確認しながら 1 回 12 吸入 (72 μ g) 1 日 4 回まで漸増した。

表5 血行動態指標の変化 (n = 20) (国内第II / III相試験)

| | ベースライン | 16週時 | | | | 変化量 ベースライン～ 16週時 | 変化率 ベースライン～ 16週時 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------|---|
| | | 吸入前 | 吸入後 15 min | 吸入後 30 min | 最良値 | 吸入後最良値 | 吸入後最良値 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 平均値 ± 標準偏差 | 平均値 ± 標準偏差 | 平均値 ± 標準偏差 | 平均値 ± 標準偏差 | 平均値 ± 標準偏差 (95%信頼区間) | 平均値 ± 標準偏差 (95%信頼区間) |
| PVRI (Wood units/m ²) | 9.7 ± 5.0 | 9.3 ± 5.9 | 6.0 ± 3.3 | 6.0 ± 2.9 | 5.6 ± 3.2 | - 4.1 ± 3.7 (- 5.8 ~ - 2.4) | - 40.1 ± 27.7 (- 53.1 ~ - 27.2) |
| PVR (Wood units) | 5.9 ± 3.1 | 5.6 ± 3.6 | 3.7 ± 2.2 | 3.7 ± 2.0 | 3.5 ± 2.1 | - 2.4 ± 2.3 (- 3.5 ~ - 1.3) | - 40.2 ± 27.7 (- 53.1 ~ - 27.2) |
| mPAP (mmHg) | 33.3 ± 7.1 | 33.7 ± 9.9 | 26.7 ± 6.7 | 26.3 ± 7.2 | 25.7 ± 6.7 | - 7.6 ± 7.2 (- 11.0 ~ - 4.2) | - 21.6 ± 19.0 (- 30.5 ~ - 12.8) |
| CO ^a (L/分) | 4.4 ± 0.8 | 4.3 ± 0.9 | 4.8 ± 1.0 | 4.8 ± 1.0 | 4.9 ± 1.0 | 0.6 ± 0.8 (0.2 ~ 0.9) | 13.4 ± 17.2 (5.4 ~ 21.4) |
| 心係数 (L/min/m ²) | 2.6 ± 0.5 | 2.6 ± 0.5 | 2.9 ± 0.6 | 2.9 ± 0.6 | 3.0 ± 0.6 | 0.3 ± 0.5 (0.1 ~ 0.5) | 13.2 ± 17.1 (5.3 ~ 21.2) |
| SVR (Wood units) | 23.1 ± 6.8 | 23.5 ± 7.1 | 20.1 ± 6.2 | 20.4 ± 6.2 | 19.7 ± 6.3 | - 3.4 ± 4.0 (- 5.3 ~ - 1.6) | - 14.5 ± 14.0 (- 21.2 ~ - 7.9) |
| SVRI (Wood units/m ²) | 38.3 ± 10.8 | 38.9 ± 11.1 | 33.2 ± 8.6 | 33.5 ± 8.5 | 32.4 ± 8.6 | - 6.0 ± 6.5 (- 9.0 ~ - 2.9) | - 14.5 ± 14.0 (- 21.0 ~ - 7.9) |
| PAWP (mmHg) | 9.1 ± 3.3 | 10.6 ± 3.6 | 10.2 ± 4.5 | 9.7 ± 4.0 | 9.4 ± 4.0 | 0.4 ± 3.2 (- 1.1 ~ 1.9) | 8.0 ± 42.9 (- 12.1 ~ 28.1) |
| mRAP (mmHg) | 4.4 ± 3.4 | 4.6 ± 3.3 | 3.3 ± 2.9 | 3.4 ± 3.5 | 2.7 ± 2.5 | - 1.7 ± 2.6 (- 2.9 ~ - 0.5) | - 36.4 ± 45.3 ^b (- 59.6 ~ - 13.1) |
| SvO ₂ (%) | 68.4 ± 6.2 | 68.1 ± 7.8 | 67.7 ± 6.6 | 66.9 ± 5.9 | 68.0 ± 6.5 | - 0.4 ± 4.4 (- 2.5 ~ 1.7) | - 0.4 ± 6.5 (- 3.5 ~ 2.7) |

CO : 心拍出量, mPAP : 平均肺動脈圧, mRAP : 平均右房圧, PAWP : 肺動脈楔入圧, PVR : 肺血管抵抗, SvO₂ : 混合静脈血酸素飽和度, SVR : 全身血管抵抗, SVRI : 全身血管抵抗係数。

a : CO は熱希釈法 (n = 17) または間接フィック法 (n = 3) で測定した。b : n = 17

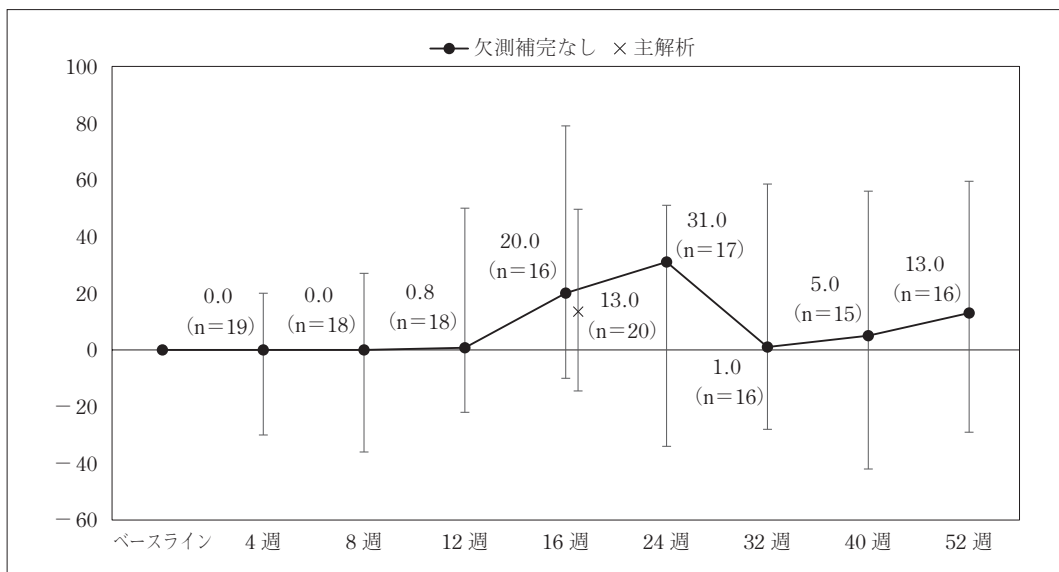


図3 ベースラインから52週までのピーク時の6分間歩行距離の変化長 (国内第II / III相試験)

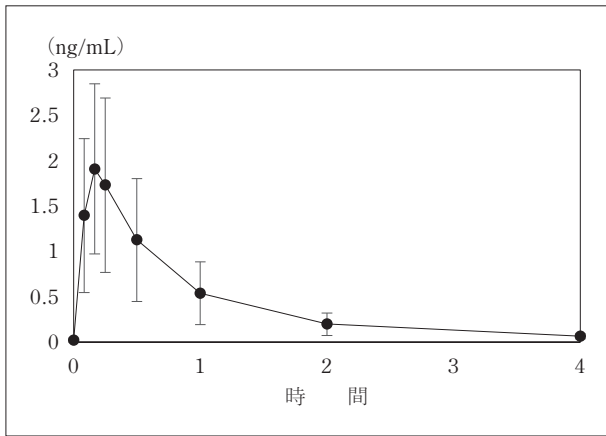


図4 トレプロスチニル 72 µg 吸入後の血漿中濃度の推移 (n = 15)

表6 トレプロスチニル 72 µg 吸入時の薬物動態パラメータ (国内第Ⅱ / Ⅲ相試験)

| | n | 平均値 ± 標準偏差 |
|-------------------------------|----|---------------|
| C _{max} (ng/mL) | 15 | 1.96 ± 0.97 |
| C _{last} (ng/mL) | 15 | 0.06 ± 0.03 |
| T _{max} (h) | 15 | 0.18 ± 0.05 |
| T _{1/2} (h) | 15 | 0.95 ± 0.16 |
| T _{last} (h) | 15 | 3.96 ± 0.07 |
| AUC _{last} (h·ng/mL) | 15 | 1.71 ± 0.93 |
| AUC _{inf} (h·ng/mL) | 15 | 1.79 ± 0.95 |
| AUC _{extrap} (%) | 15 | 5.69 ± 3.54 |
| λ _z (/h) | 15 | 0.74 ± 0.11 |
| MRT (h) | 15 | 1.16 ± 0.27 |
| CL/F (L/h) | 15 | 56.87 ± 39.46 |
| V _z /F (L) | 15 | 82.60 ± 66.28 |

表7 副作用 (国内第Ⅱ / Ⅲ相試験)

| 有害事象を発現した患者 [例数 (%)] | | | |
|---------------------------------------|-------|----|---------|
| 1件以上の有害事象が発現した患者 | | 20 | (100.0) |
| トレプロスチニルに関連する少なくとも1件以上の有害事象が発現した患者 | | 14 | (70.0) |
| 死亡 | | 0 | (0.0) |
| 重篤な有害事象が1件以上発現した患者 | | 8 | (40.0) |
| トレプロスチニルに関連する少なくとも1件以上の重篤な有害事象が発現した患者 | | 1 | (5.0) |
| 少なくとも1件以上のトレプロスチニルの中止に関連する有害事象を発現した患者 | | 4 | (20.0) |
| トレプロスチニルに関する有害事象 | 咳嗽 | 10 | (50.0) |
| | 倦怠感 | 2 | (10.0) |
| | 血圧低下 | 2 | (10.0) |
| | 肺炎 | 1 | (5.0) |
| | 味覚異常 | 1 | (5.0) |
| | 呼吸困難 | 1 | (5.0) |
| | 咽喉刺激感 | 1 | (5.0) |
| | 側腹部痛 | 1 | (5.0) |
| | 筋肉痛 | 1 | (5.0) |
| | 顎痛 | 1 | (5.0) |
| | 異常感 | 1 | (5.0) |
| | 浮腫 | 1 | (5.0) |
| | 異物感 | 1 | (5.0) |

① 主要評価項目

ベースラインから16週後のPVRI及び6分間歩行距離の変化とした。右心カテーテルによる血行動態測定は、ベースラインと16週後のトレプロスチニル吸入前後に実施した。PVRIは、トレプロスチニル吸入後著明な低下を示し、ベースラインから $-40.1 \pm 27.7\%$ [95%信頼区間(CI) : $-53.1 \sim -27.2$] の低下であった(表5)。他の血行動態も16週後のトレプロスチニル吸入後の改善が認められた。

ベースラインの6分間歩行距離(平均値 ± 標準偏差)は 313.9 ± 107.0 mであり、16週後のピーク時6分間歩行距離のベースラインからの変化の中央値は $+13.0$ m (95% CI : $-15.0 \sim 49.0$) であった。また6分間歩行距離の延長傾向は52週間においても認められた(図3)。

② 副次評価項目

NT-proBNPは16週間後及び52週間後ともにベースラインからそれぞれ -39.1 ± 224.2 pg/mL (95% CI : $-147.2 \sim 68.9$)、 -119.2 ± 450.5 pg/mL (95

% CI: -359.2 ~ 120.9) の低下であった。

③ 薬物動態

15例で吸入12回でのトレプロスチニルの薬物動態が検討された。0.18時間に最高濃度に達し、半減期は0.95時間であった。C_{max}, AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値はそれぞれ1.96 ng/mL, 1.71 h·ng/mL 及び 1.79 h·ng/mL であった(図4, 表6)。

④ 安全性

トレプロスチニルに関連する有害事象で最も高頻度に報告されたものは、咳嗽(50.0%)、倦怠感(10.0%) 及び血圧低下(10.0%) であった(表7)。重篤な副作用として薬剤性肺炎が1例(5%) に認められ、投与中止により回復した。主要評価期である16週以内の中止は2例で、それぞれ咳嗽と呼吸困難及び肺炎であった。咳嗽と肺炎はトレプロスチニルと関連があると考えられ、投与中止により回復した。16週以降の中止は2例で、それぞれ呼吸困難及びうっ血性心不全であった。

呼吸困難はトレプロスチニルに関連があると考えられ、投与中止により回復した。

5. おわりに

海外 INCREASE 試験において、トレプロスチニル吸入液はILD-PH患者の6分間歩行距離を有意に延長し、NT-proBNPの低下などとともに、臨床的悪化イベントの発現も抑制した²⁹⁾。事後解析ではあるものの、プラセボ群では低下傾向のあるFVCが実薬群では上昇する傾向を認めた。また、長期投与によってもそれらの傾向は維持された。国内試験においては、6分間歩行距離に加え、肺血管抵抗係数も評価し、海外 INCREASE 試験結果と同様にトレプロスチニル吸入液のILD-PH患者における有効性と安全性が示された³⁷⁾。

国内では、これまでILD-PHの適応症を有する治療薬がなく、本剤に対する期待は大きい。しかし、ILD-PHは難治かつ予後不良であること¹⁾に加え、ILD及びPHの両疾患ともに診断・治療に関して高い専門性を要することから、ILD-PHに対する治療検討の際には、両者に精通した医師による判断または適切な診療科連携が望ましい。特にILD-PH患者におけるPHの要素として、第3群のみならず第1群(肺動脈性)、第1'群(肺静脈閉塞性)、第2群(左心疾患)、第4群(慢性血栓性)といった他

の因子が混在している場合、肺血管拡張薬である本剤投与により低酸素血症や肺うっ血など予期せぬ有害事象をもたらす可能性もある³⁸⁾。従って、右心カテーター検査を含めた、治療前の確定診断及び病態評価は特に重要である。また、ILD自体に対する治療についても、常に考慮する必要があることは言うまでもない。今後、実臨床で本剤の使用経験が蓄積され、適正使用に関する情報がさらに明確になることが期待される。

【利益相反開示】

織戸貴史, 木戸啓介: 持田製薬株式会社社員

西山 理: 講演料及び原稿料(持田製薬株式会社)

6. 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会: 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2022(改訂第4版).
- 2) 特発性間質性肺炎(指定難病85)[Internet]. 難病情報センター; [updated 2002 May 16; cited 2023 Jun 30]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/156>.
- 3) 日本肺高血圧・肺循環学会 [internet]. 肺疾患に伴う肺高血圧症診療ガイドライン. 2018. Available from: http://www.jpccphs.org/pdf/guideline/lung_guideline.pdf
- 4) 日本循環器学会 [internet]. 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版); Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf
- 5) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; **129**: 746-752.
- 6) Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al: Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013; **85**: 456-463.
- 7) Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al: Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; **190**: 208-17.
- 8) Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al: Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019; **7**: 780-790.
- 9) Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al: A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010; **363**: 620-628.
- 10) King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al: BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in

- idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; **177**: 75-81.
- 11) King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al: BUILD-3: a randomised, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; **184**: 92-99.
 - 12) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013; **158**: 641-649.
 - 13) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al: Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013; **42**: 1622-32.
 - 14) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022; **43**: 3618-3731
 - 15) 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.
 - 16) 超音波式ネブライザ TD-300/J ネブライザ 取扱説明書.
 - 17) 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.
 - 18) Hill NS, Preston IR, Roberts KE: Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension. *Respir Care.* 2015; **60**: 794-802; discussion 802-5.
 - 19) Gessler T. Inhalation of repurposed drugs to treat pulmonary hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018; **133**: 34-44.
 - 20) Channick RN, Voswinckel R, Rubin LJ. Inhaled treprostinil: a therapeutic review. *Drug Des Devel Ther.* 2012; **6**: 19-28.
 - 21) 齋藤 亮, 大森庸子: トレプロスチニル (トレプロスト®注射液) の薬理学的特徴及び臨床試験成績. *日薬理誌.* 2016; **147**: 56-62.
 - 22) Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* 2012; **92**: 367-520.
 - 23) 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)
 - 24) 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.
 - 25) Whittle BJ, Silverstein AM, Mottola DM, et al: Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonist, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: Treprostinil is a potent DP1 and EP2 agonist. *Biochem Pharmacol.* 2012; **84**: 68-75.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) 持田製薬社内資料: 海外第I相 (BA) 試験 (2022年12月23日承認, CTD 2.7.6.2)
 - 29) 持田製薬社内資料: 海外第II / III相試験 (トレプロスト®吸入液, CTD 2.7.6.1) <承認時評価資料>
 - 30) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al: Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021; **384**: 325-334.
 - 31) 持田製薬社内資料: 海外第II / III相継続試験 (トレプロスト®吸入液, CTD 2.7.6.3) <承認時評価資料>
 - 32) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al: Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J.* 2023; **61**: 2202414.
 - 33) Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, et al: Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med.* 2021; **9**: 1266-1274.
 - 34) Nathan SD, Deng C, King CS, et al: Inhaled Treprostinil Dosage in Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease and Its Effects on Clinical Outcomes. *Chest.* 2023; **163**: 398-406.
 - 35) 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, CTD2.7.6.1)
 - 36) 持田製薬社内資料: 国内第II / III相継続試験 (トレプロスト®吸入液, CTD 2.7.6.2) <承認時評価資料>
 - 37) Sakao S, Kondo Y, Kinoshita H, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of inhaled treprostinil in Japanese patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Respir Investig.* 2024; **62**: 980-9
 - 38) 巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎: 呼吸器疾患による肺高血圧症. *日内会誌.* 2018; **107**: 226-233.

Inhaled Prostacyclin Derivative Formulation Treprostinil (Treprost[®] Inhalation Solution 1.74 mg): Clinical Study Results in Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease

Keisuke KIDO¹⁾ / Takashi ORIDO¹⁾ / Osamu NISHIYAMA²⁾

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

2) Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University Faculty of Medicine

Summary

Treprostinil is a chemically stabilized analogue of prostacyclin (PGI₂), and injectable and inhaled formulations of treprostinil have been approved in Japan for treatment of pulmonary arterial hypertension. The inhaled formulation is atomized with a special nebulizer and delivered directly to lungs. A double-blind study was conducted in the US for pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease (ILD-PH) which revealed a significant increase in 6-minute walking distance as the primary endpoint and tolerability in inhaled treprostinil group. Therefore, treprostinil was approved in the United States as the world's first ILD-PH treatment in 2021. In Japan, an open-label, one-aim study was conducted for patients with ILD-PH, and improvement in 6-minute walking distance and PVRI was observed. Treprostinil was also approved as the first ILD-PH treatment in Japan in September 2024.

Key words : pulmonary hypertension, interstitial lung disease, PGI₂ analogue, inhaled formulation
