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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

持田製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MD-711 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 社によって開発された PGI_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。

MD-711 は、米国で 2009 年に「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で承認を取得した後、2010 年にイスラエル、2015 年にアルゼンチンで承認を取得した。欧州では 2008 年に「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で承認申請したが、European Medicines Agency より、海外第 III 相試験である LRX-TRIUMPH 001 試験の実施医療機関 2 施設で GCP 不遵守が指摘され、承認推薦が得られなかったことから 2010 年に申請を取り下げた。[redacted]

また、米国では、2021 年に「間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症」の効能・効果の承認を取得した。なお、トレプロスチニルを有効成分とする注射剤は現在 30 ヵ国以上で「肺動脈性肺高血圧症」に対する治療薬として承認されており、国内では、持田製薬株式会社が 2014 年にトレプロスト®注射液として、「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・効果で製造販売承認を取得した。

MD-711 の外国における承認状況を表 1.6-1 に、米国における用法・用量を表 1.6-2 に示した。また、別添 1 として米国の添付文書および日本語訳を添付した。

表 1.6-1 外国における承認状況

国名	承認年月日（効能・効果別）	
	肺動脈性肺高血圧症	間質性肺疾患に伴う肺高血圧症
アルゼンチン	2015/9/29	－
イスラエル	2010/11/27	－
米国	2009//7/30	2021/3/31

表 1.6-2 米国における用法・用量

販売名	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
Tyvaso ®	経口吸入用無菌溶液： 2.9 mL のアンプル中に treprostinil 1.74 mg を含有（0.6 mg/mL）	運動能力の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）（WHO グループ 1）	1 日 4 回、約 4 時間の間隔で吸入 初回投与量：1 回 3 吸入（18 μg） 漸増：約 1～2 週間の間隔で 1 回 3 吸入ずつ増量 目標維持用量：1 回 9 吸入～12 吸入
		運動能力の改善を目的とした間質性肺疾患に伴う肺高血圧症（PH-ILD）（WHO グループ 3）	

別添１　米国添付文書および日本語訳

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use TYVASO safely and effectively. See full prescribing information for TYVASO.

TYVASO® (treprostinil) inhalation solution, for oral inhalation use
Initial U.S. Approval: 2002

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions (5.4) 05/2022

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
Tyvaso is a prostacyclin mimetic indicated for the treatment of:
- Pulmonary arterial hypertension (PAH; WHO Group 1) to improve exercise ability. Studies establishing effectiveness predominately included patients with NYHA Functional Class III symptoms and etiologies of idiopathic or heritable PAH (56%) or PAH associated with connective tissue diseases (33%). (1.1)
- Pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease (PH-ILD; WHO Group 3) to improve exercise ability. The study establishing effectiveness predominately included patients with etiologies of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) (45%) inclusive of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) (25%), and WHO Group 3 connective tissue disease (22%). (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Use only with the Tyvaso Inhalation System. (2.1)
- Administer undiluted, as supplied. A single breath of Tyvaso delivers approximately 6 mcg of treprostinil. (2.1)
- Administer in 4 separate treatment sessions each day approximately 4 hours apart, during waking hours. (2.1)
- Initial dosage: 3 breaths (18 mcg) per treatment session. If 3 breaths are not tolerated, reduce to 1 or 2 breaths. (2.1)
- Dosage should be increased by an additional 3 breaths per treatment session at approximately 1- to 2-week intervals, if tolerated. (2.1)
- Titrate to target maintenance doses of 9 to 12 breaths per treatment session, 4 times daily. (2.1)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Sterile solution for oral inhalation: 2.9 mL ampule containing 1.74 mg treprostinil (0.6 mg per mL). (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Tyvaso may cause symptomatic hypotension. (5.1)
- Tyvaso inhibits platelet aggregation and increases the risk of bleeding. (5.2)
- Tyvaso dosage adjustments may be necessary if inhibitors or inducers of CYP2C8 are added or withdrawn. (5 3, 7.3)
- May cause bronchospasm: Patients with a history of hyperreactive airway disease may be more sensitive. (5.4)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (≥4%) are cough, headache, nausea, dizziness, flushing, throat irritation, pharyngolaryngeal pain, diarrhea, and syncope. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact United Therapeutics Corp. at 1-866-458-6479 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 05/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Pulmonary Arterial Hypertension
1.2 Pulmonary Hypertension Associated with ILD
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Usual Dosage in Adults
2.2 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Symptomatic Hypotension
5.2 Risk of Bleeding
5.3 Effect of Other Drugs on Treprostinil
5.4 Bronchospasm
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Post-Marketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Bosentan
7.2 Sildenafil
7.3 Effect of Cytochrome P450 Inhibitors and Inducers
7.4 Effect of Other Drugs on Treprostinil
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Patients with Hepatic Insufficiency
8.7 Patients with Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Pulmonary Arterial Hypertension (WHO Group 1)
14.2 Long-term Treatment of PAH
14.3 Pulmonary Hypertension Associated with ILD (WHO Group 3)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 4987170

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Pulmonary Arterial Hypertension

Tyvaso is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH; WHO Group 1) to improve exercise ability. Studies establishing effectiveness predominately included patients with NYHA Functional Class III symptoms and etiologies of idiopathic or heritable PAH (56%) or PAH associated with connective tissue diseases (33%).

The effects diminish over the minimum recommended dosing interval of 4 hours; treatment timing can be adjusted for planned activities.

While there are long-term data on use of treprostinil by other routes of administration, nearly all controlled clinical experience with inhaled treprostinil has been on a background of bosentan (an endothelin receptor antagonist) or sildenafil (a phosphodiesterase type 5 inhibitor). The controlled clinical experience was limited to 12 weeks in duration *[see Clinical Studies (14)]*.

1.2 Pulmonary Hypertension Associated with ILD

Tyvaso is indicated for the treatment of pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease (PH-ILD; WHO Group 3) to improve exercise ability. The study establishing effectiveness predominately included patients with etiologies of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) (45%) inclusive of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) (25%), and WHO Group 3 connective tissue disease (22%) *[see Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Usual Dosage in Adults

Tyvaso is intended for oral inhalation using the Tyvaso Inhalation System, which consists of an ultrasonic, pulsed delivery device and its accessories.

Tyvaso is dosed in 4 separate, equally spaced treatment sessions per day, during waking hours. Each treatment session will take 2 to 3 minutes. The treatment sessions should be approximately 4 hours apart.

Initial Dosage:

Therapy should begin with 3 breaths of Tyvaso (18 mcg of treprostinil) per treatment session 4 times daily. If 3 breaths are not tolerated, reduce to 1 or 2 breaths and subsequently increase to 3 breaths, as tolerated.

Maintenance Dosage:

Dosage should be increased by an additional 3 breaths per treatment session, 4 times daily at approximately 1- to 2-week intervals. Studies establishing effectiveness in patients with PAH and PH-ILD have used target doses of 9 to 12 breaths per treatment session, 4 times daily. If adverse effects preclude titration to target dose, Tyvaso should be continued at the highest tolerated dose.

If a scheduled treatment session is missed or interrupted, therapy should be resumed as soon as possible at the usual dose.

2.2 Administration

Tyvaso must be used only with the Tyvaso Inhalation System. Patients should follow the instructions for use for operation of the Tyvaso Inhalation System and for daily cleaning of the device components after the last treatment session of the day. To avoid potential interruptions in drug delivery because of equipment malfunction, patients should have access to a back-up Tyvaso Inhalation System device.

Do not mix Tyvaso with other medications in the Tyvaso Inhalation System. Compatibility of Tyvaso with other medications has not been studied.

The Tyvaso Inhalation System should be prepared for use each day according to the instructions for use. One ampule of Tyvaso contains a sufficient volume of medication for all 4 treatment sessions in a single day. Prior to the first treatment session, the patient should twist the top off a single Tyvaso ampule and squeeze the entire contents into the medicine cup. Between each of the 4 daily treatment sessions, the device should be capped and stored upright with the remaining medication inside.

At the end of each day, the medicine cup and any remaining medication must be discarded. The device must be cleaned each day according to the instructions for use.

Avoid skin or eye contact with Tyvaso solution. Do not orally ingest the Tyvaso solution.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Sterile solution for oral inhalation: 2.9 mL ampule containing 1.74 mg of treprostinil (0.6 mg per mL).

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Symptomatic Hypotension

Treprostinil is a pulmonary and systemic vasodilator. In patients with low systemic arterial pressure, treatment with Tyvaso may produce symptomatic hypotension.

5.2 Risk of Bleeding

Tyvaso inhibits platelet aggregation and increases the risk of bleeding.

5.3 Effect of Other Drugs on Treprostinil

Co-administration of a cytochrome P450 (CYP) 2C8 enzyme inhibitor (e.g., gemfibrozil) may increase exposure (both C_{max} and AUC) to treprostinil. Co-administration of a CYP2C8 enzyme inducer (e.g., rifampin) may decrease exposure to treprostinil. Increased exposure is likely to increase adverse events associated with treprostinil administration, whereas decreased exposure is likely to reduce clinical effectiveness *[see Drug Interactions (7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.4 Bronchospasm

Like other inhaled prostaglandins, Tyvaso may cause acute bronchospasm. Patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or other bronchial hyperreactivity, are at increased risk

for bronchospasm. Ensure that such patients are treated optimally for reactive airway disease prior to and during treatment with Tyvaso Inhalation Solution.

6 ADVERSE REACTIONS

The following potential adverse reactions are described in Warnings and Precautions (5):

- Decrease in systemic blood pressure *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Pulmonary Arterial Hypertension

In a 12-week, placebo-controlled study (TRIUMPH I) of 235 patients with PAH (WHO Group 1 and nearly all NYHA Functional Class III), the most commonly reported adverse reactions on Tyvaso included cough and throat irritation, headache, gastrointestinal effects, muscle, jaw or bone pain, dizziness, flushing, and syncope. Table 1 lists the adverse reactions that occurred at a rate of at least 4% and were more frequent in patients treated with Tyvaso than with placebo.

Table 1: Adverse Events in ≥4% of PAH Patients Receiving Tyvaso and More Frequent[a] than Placebo in TRIUMPH I

Adverse Event	Treatment n (%)	
	Tyvaso n=115	Placebo n=120
Cough	62 (54)	35 (29)
Headache	47 (41)	27 (23)
Throat Irritation / Pharyngolaryngeal Pain	29 (25)	17 (14)
Nausea	22 (19)	13 (11)
Flushing	17 (15)	1 (<1)
Syncope	7 (6)	1 (<1)

[a] More than 3% greater than placebo

The safety of Tyvaso was also studied in a long-term, open-label extension study in which 206 patients were dosed for a mean duration of 2.3 years, with a maximum exposure of 5.4 years. Eighty-nine percent (89%) of patients achieved the target dose of 9 breaths, 4 times daily. Forty-two percent (42%) achieved a dose of 12 breaths, 4 times daily. The adverse events during this chronic dosing study were qualitatively similar to those observed in the 12-week placebo-controlled trial.

In a prospective, observational study comparing patients taking Tyvaso (958 patient-years of exposure) and a control group (treatment with other approved therapies for PAH; 1094 patient-years), Tyvaso was associated with a higher rate of cough (16.2 vs. 10.9 per 100 patient-years), throat irritation (4.5 vs.

1.2 per 100 pt-years), nasal discomfort (2.6 vs. 1.3 per 100 pt-years), and hemoptysis (2.5 vs. 1.3 per 100 pt-years) compared to the control group.

Pulmonary Hypertension Associated with ILD

In a 16-week, placebo-controlled study (INCREASE) of 326 patients with PH-ILD (WHO Group 3), adverse reactions were similar to the experience in studies of PAH.

6.2 Post-Marketing Experience

The adverse reaction of angioedema has been identified during the post-approval use of Tyvaso. Because this reaction is reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Bosentan

In a human pharmacokinetic study conducted with bosentan (250 mg/day) and an oral formulation of treprostinil (treprostinil diolamine), no pharmacokinetic interactions between treprostinil and bosentan were observed.

7.2 Sildenafil

In a human pharmacokinetic study conducted with sildenafil (60 mg/day) and an oral formulation of treprostinil (treprostinil diolamine), no pharmacokinetic interactions between treprostinil and sildenafil were observed.

7.3 Effect of Cytochrome P450 Inhibitors and Inducers

In vitro studies of human hepatic microsomes showed that treprostinil does not inhibit cytochrome P450 (CYP) isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A. Additionally, treprostinil does not induce cytochrome P450 isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A.

Human pharmacokinetic studies with an oral formulation of treprostinil (treprostinil diolamine) indicated that co-administration of the cytochrome P450 (CYP) 2C8 enzyme inhibitor, gemfibrozil, increases exposure (both C_{max} and AUC) to treprostinil. Co-administration of the CYP2C8 enzyme inducer, rifampin, decreases exposure to treprostinil. It is unclear if the safety and efficacy of treprostinil by the inhalation route are altered by inhibitors or inducers of CYP2C8 *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

7.4 Effect of Other Drugs on Treprostinil

Drug interaction studies have been carried out with treprostinil (oral or subcutaneous) co-administered with acetaminophen (4 g/day), warfarin (25 mg/day), and fluconazole (200 mg/day), respectively, in healthy volunteers. These studies did not show a clinically significant effect on the pharmacokinetics of treprostinil. Treprostinil does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. The pharmacokinetics of R- and S- warfarin and the international normalized ratio (INR) in healthy subjects given a single 25 mg dose of warfarin were unaffected by continuous subcutaneous infusion of treprostinil at an infusion rate of 10 ng/kg/min.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited case reports of treprostinil use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. However, there are risks to the mother and the fetus associated with pulmonary arterial hypertension *(see Clinical Considerations)*. In animal studies, no adverse reproductive and developmental effects were seen for treprostinil at ≥9 and ≥145 times the human exposure when based on C_{max} and AUC, respectively, following a single treprostinil dose of 54 mcg.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and embryo-fetal risk

Pulmonary arterial hypertension is associated with an increased risk of maternal and fetal mortality.

Data

Animal reproduction studies have been conducted with treprostinil via continuous subcutaneous administration and with treprostinil diolamine administered orally. In studies with orally administered treprostinil diolamine, no adverse effect doses for fetal viability/growth, fetal development (teratogenicity), and postnatal development were determined in rats. In pregnant rats, no evidence of harm to the fetus was observed following oral administration of treprostinil diolamine at the highest dose tested (20 mg/kg/day), which represents about 154 and 1479 times the human exposure, when based on C_{max} and AUC, respectively, following a single Tyvaso dose of 54 mcg. In pregnant rabbits, external fetal and soft tissue malformations and fetal skeletal malformation occurred. The dose at which no adverse effects were seen (0.5 mg/kg/day) represents about 9 and 145 times the human exposure, when based on C_{max} and AUC, respectively, following a single Tyvaso dose of 54 mcg. No treprostinil treatment-related effects on labor and delivery were seen in animal studies. Animal reproduction studies are not always predictive of human response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of treprostinil in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Clinical studies of Tyvaso did not include patients younger than 18 years to determine whether they respond differently from older patients.

8.5 Geriatric Use

Across clinical studies used to establish the effectiveness of Tyvaso in patients with PAH and PH-ILD, 268 (47.8%) patients aged 65 years and over were enrolled. The treatment effects and safety profile observed in geriatric patients were similar to younger patients. In general, dose selection for an elderly

patient should be cautious, reflecting the greater frequency of hepatic, renal, or cardiac dysfunction, and of concomitant diseases or other drug therapy.

8.6 Patients with Hepatic Insufficiency

Plasma clearance of treprostinil, delivered subcutaneously, was reduced up to 80% in subjects with mild-to-moderate hepatic insufficiency. Uptitrate slowly when treating patients with hepatic insufficiency because of the risk of an increase in systemic exposure which may lead to an increase in dose-dependent adverse effects. Treprostinil has not been studied in patients with severe hepatic insufficiency *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Patients with Renal Impairment

No dose adjustments are required in patients with renal impairment. Treprostinil is not cleared by dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

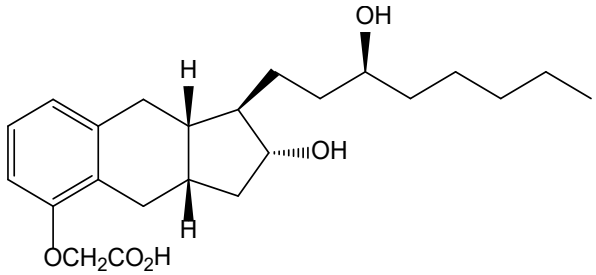
In general, symptoms of overdose with Tyvaso include flushing, headache, hypotension, nausea, vomiting, and diarrhea. Provide general supportive care until the symptoms of overdose have resolved.

11 DESCRIPTION

Tyvaso is a sterile formulation of treprostinil, a prostacyclin mimetic, intended for administration by oral inhalation using the Tyvaso Inhalation System. Tyvaso is supplied in 2.9 mL low density polyethylene (LDPE) ampules, containing 1.74 mg treprostinil (0.6 mg/mL). Each ampule also contains 18.9 mg sodium chloride, 18.3 mg sodium citrate dihydrate, 0.58 mg sodium hydroxide, 11.7 mg 1 N hydrochloric acid, and water for injection. Sodium hydroxide and hydrochloric acid may be added to adjust pH between 6.0 and 7.2.

Treprostinil is (1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-[[2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetic acid. Treprostinil has a molecular weight of 390.52 and a molecular formula of $C_{23}H_{34}O_5$.

The structural formula of treprostinil is:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Treprostinil is a prostacyclin analogue. The major pharmacologic actions of treprostinil are direct vasodilation of pulmonary and systemic arterial vascular beds and inhibition of platelet aggregation.

12.2 Pharmacodynamics

In a clinical trial of 240 healthy volunteers, single doses of Tyvaso 54 mcg (the target maintenance dose per session) and 84 mcg (supratherapeutic inhalation dose) prolonged the corrected QTc interval by approximately 10 ms. The QTc effect dissipated rapidly as the concentration of treprostinil decreased.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic information for single doses of inhaled treprostinil was obtained in healthy volunteers in 3 separate studies. Treprostinil systemic exposure (AUC and C_{max}) post-inhalation was shown to be proportional to the doses administered (18 mcg to 90 mcg).

Absorption

In a 3-period crossover study, the bioavailability of 2 single doses of Tyvaso (18 mcg and 36 mcg) was compared with that of intravenous treprostinil in 18 healthy volunteers. Mean estimates of the absolute systemic bioavailability of treprostinil after inhalation were approximately 64% (18 mcg) and 72% (36 mcg).

Treprostinil plasma exposure data were obtained from 2 studies at the target maintenance dose, 54 mcg. The mean C_{max} at the target dose was 0.91 and 1.32 ng/mL with corresponding mean T_{max} of 0.25 and 0.12 hr, respectively. The mean AUC for the 54-mcg dose was 0.81 and 0.97 hr•ng/mL, respectively.

Distribution

Following parenteral infusion, the apparent steady state volume of distribution (V_{ss}) of treprostinil is approximately 14 L/70 kg ideal body weight.

In vitro treprostinil is 91% bound to human plasma proteins over the 330 to 10,000 mcg/L concentration range.

Metabolism and Excretion

Of subcutaneously administered treprostinil, only 4% is excreted unchanged in urine. Treprostinil is substantially metabolized by the liver, primarily by CYP2C8. Metabolites are excreted in urine (79%) and feces (13%) over 10 days. Five apparently inactive metabolites were detected in the urine, each accounting for 10 to 15% of the dose administered. Four of the metabolites are products of oxidation of the 3-hydroxyloctyl side chain and 1 is a glucuroconjugated derivative (treprostinil glucuronide).

The elimination of treprostinil (following subcutaneous administration of treprostinil) is biphasic, with a terminal elimination half-life of approximately 4 hours using a 2-compartment model.

Specific Populations

Hepatic Insufficiency

Plasma clearance of treprostinil, delivered subcutaneously, was reduced up to 80% in subjects presenting with mild-to-moderate hepatic insufficiency. Treprostinil has not been studied in patients with severe hepatic insufficiency *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Renal Impairment

In patients with severe renal impairment requiring dialysis (n=8), administration of a single 1 mg dose of orally administered treprostinil pre- and post-dialysis resulted in $AUC_{0\text{-}inf}$ that was not significantly altered compared to healthy subjects *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A 2-year rat carcinogenicity study was performed with treprostinil inhalation at target doses of 5.26, 10.6, and 34.1 mcg/kg/day. There was no evidence for carcinogenic potential associated with treprostinil inhalation in rats at systemic exposure levels up to 35 times the clinical exposure at the target maintenance dose of 54 mcg. *In vitro* and *in vivo* genetic toxicology studies did not demonstrate any mutagenic or clastogenic effects of treprostinil. Treprostinil sodium did not affect fertility or mating performance of male or female rats given continuous subcutaneous infusions at rates of up to 450 ng treprostinil/kg/min. In this study, males were dosed from 10 weeks prior to mating and through the 2-week mating period. Females were dosed from 2 weeks prior to mating until gestational day 6.

Oral administration of treprostinil diolamine to Tg.rasH2 mice at 0, 5, 10, and 20 mg/kg/day in males and 0, 3, 7.5, and 15 mg/kg/day in females daily for 26 weeks did not significantly increase the incidence of tumors.

Treprostinil diolamine was tested *in vivo* in a rat micronucleus assay and did not induce an increased incidence of micronucleated polychromatic erythrocytes.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In a 2-year rat study with treprostinil inhalation at target doses of 5.26, 10.6, and 34.1 mcg/kg/day, there were more deaths (11) in the mid- and high-dose treprostinil groups during the first 9 weeks of the study, compared to 1 in control groups. At the high-dose level, males showed a higher incidence of inflammation in teeth and preputial gland, and females showed higher incidences of inflammation and urothelial hyperplasia in the urinary bladder. The exposures in rats at mid- and high-dose levels were about 15 and 35 times, respectively, the clinical exposure at the target maintenance dose of 54 mcg.

14 CLINICAL STUDIES

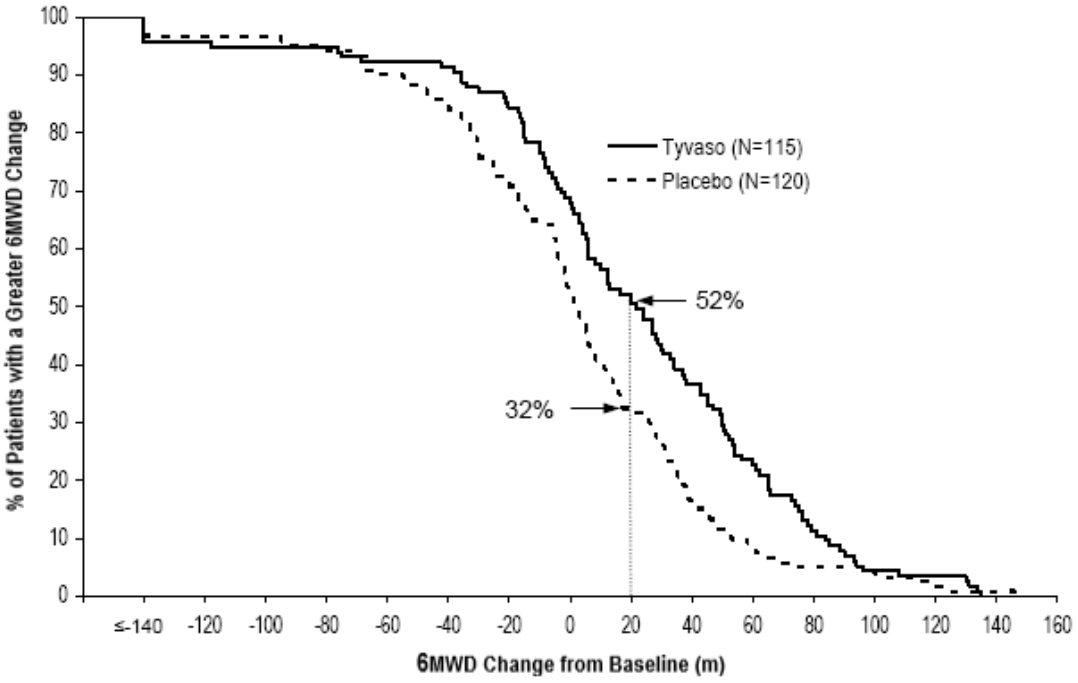
14.1 Pulmonary Arterial Hypertension (WHO Group 1)

TRIUMPH I, was a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of patients with PAH. The study population included 235 clinically stable subjects with PAH (WHO Group 1), nearly all with NYHA Class III (98%) symptoms who were receiving either bosentan (an endothelin receptor antagonist) or sildenafil (a phosphodiesterase-5 inhibitor) for at least 3 months prior to study initiation. Concomitant therapy also could have included anticoagulants, other vasodilators (e.g., calcium channel blockers), diuretics, oxygen, and digitalis, but not a prostacyclin. These patients were administered either placebo or Tyvaso in 4 daily treatment sessions with a target dose of 9 breaths (54 mcg) per session over the course of the 12-week study. Patients were predominately female (82%), had the origin of PAH as idiopathic/heritable (56%), secondary to connective tissue diseases (33%) or secondary to HIV or previous use of anorexigens (12%); bosentan was the concomitant oral medication in 70% of those enrolled, sildenafil in 30%.

The primary efficacy endpoint of the trial was the change in 6-Minute Walk Distance (6MWD) relative to baseline at 12 weeks. 6MWD was measured at peak exposure (between 10 and 60 minutes after dosing), and 3 to 5 hours after bosentan or 0.5 to 2 hours after sildenafil. Patients receiving Tyvaso had a placebo-corrected median change from baseline in peak 6MWD of 20 meters at Week 12 ($p<0.001$). The distribution of these 6MWD changes from baseline at Week 12 were plotted across the range of observed values (Figure 1). 6MWD measured at trough exposure (defined as measurement of 6MWD at

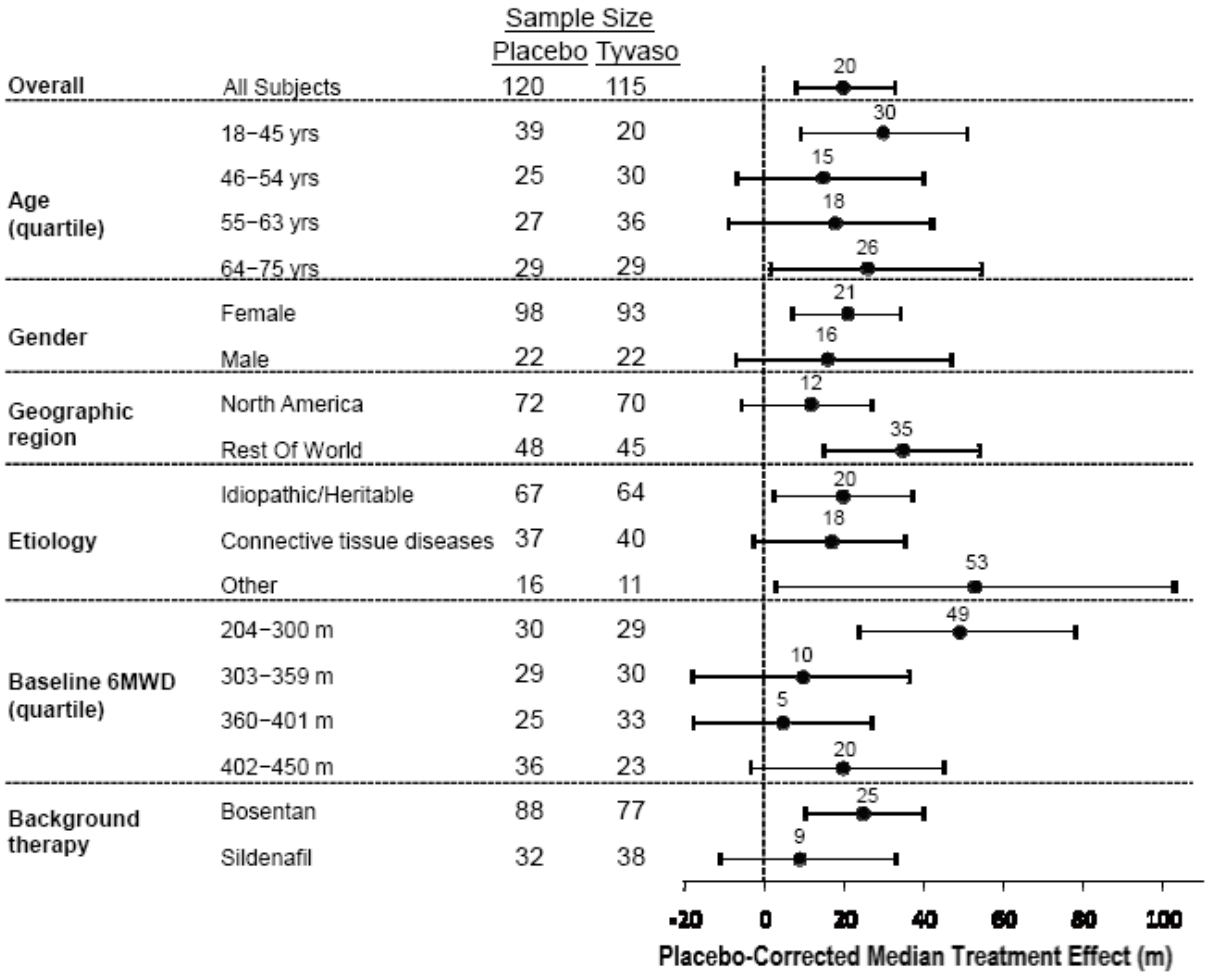
least 4 hours after dosing) improved by 14 meters. There were no placebo-controlled 6MWD assessments made after 12 weeks.

Figure 1: Distributions of 6MWD Changes from Baseline at Week 12 During Peak Plasma Concentration of Tyvaso



The placebo-corrected median treatment effect on 6MWD was estimated (using the Hodges-Lehmann estimator) within various subpopulations defined by age quartile, gender, geographic region of the study site, disease etiology, baseline 6MWD quartile, and type of background therapy (Figure 2).

Figure 2: Placebo-Corrected Median Treatment Effect (Hodges-Lehmann Estimate with 95% CI) on 6MWD Change from Baseline at Week 12 During Peak Plasma Concentration of Tyvaso for Various Subgroups



14.2 Long-term Treatment of PAH

In long-term follow-up of patients who were treated with Tyvaso in the pivotal study and the open-label extension (N=206), Kaplan-Meier estimates of survival at 1, 2, and 3 years were 97%, 91%, and 82%, respectively. These uncontrolled observations do not allow comparison with a control group not given Tyvaso and cannot be used to determine the long-term effect of Tyvaso on mortality.

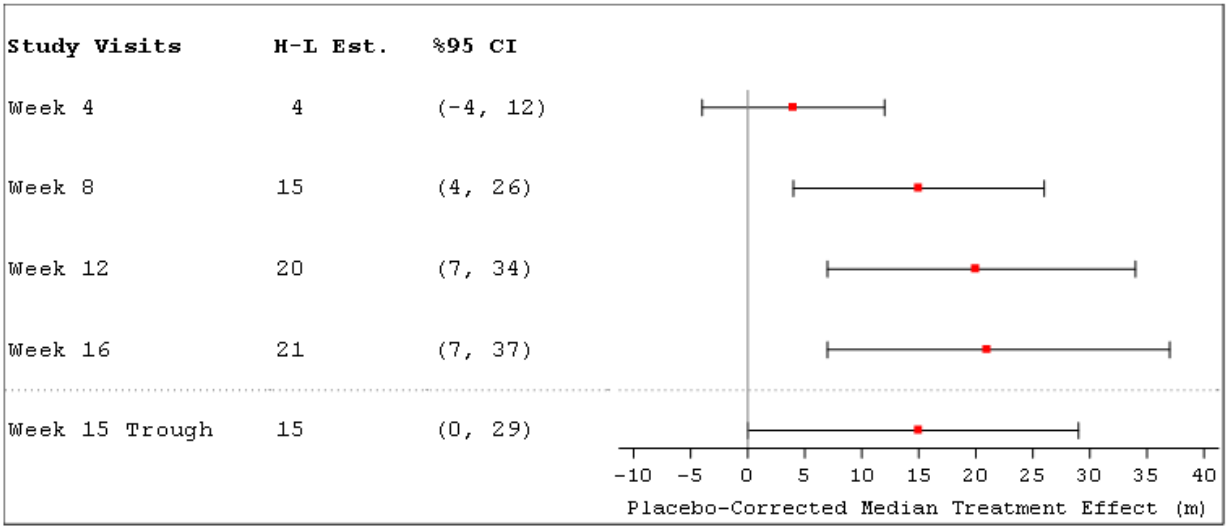
14.3 Pulmonary Hypertension Associated with ILD (WHO Group 3)

INCREASE was a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that enrolled 326 patients with PH-ILD. Enrolled study patients predominately had etiologies of idiopathic interstitial pneumonia (45%) inclusive of idiopathic pulmonary fibrosis, combined pulmonary fibrosis and emphysema (25%), and WHO Group 3 connective tissue disease (22%). The mean baseline 6MWD was 260 meters.

Patients in the INCREASE study were randomized (1:1) to either placebo or Tyvaso in 4 daily treatment sessions with a target dose of 9 breaths (54 mcg) per session and a maximum dose of 12 breaths (72 mcg) per session over the course of the 16-week study. Approximately 75% of patients randomized to Tyvaso titrated up to a dose of 9 breaths, 4 times daily or greater, with 48% of patients randomized to Tyvaso reaching a dose of 12 breaths, 4 times daily during the study.

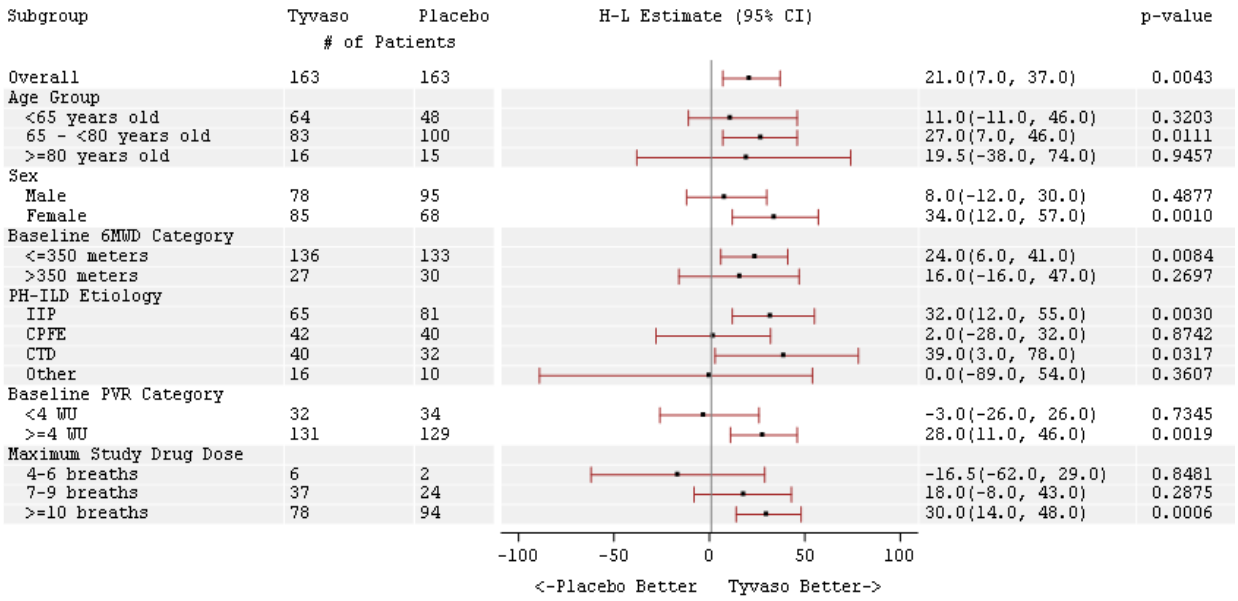
The primary efficacy endpoint was the change in 6MWD measured at peak exposure (between 10 and 60 minutes after dosing) from baseline to Week 16. Patients receiving Tyvaso had a placebo-corrected median change from baseline in peak 6MWD of 21 meters at Week 16 (p=0.004) using Hodges-Lehmann estimate (Figure 3).

Figure 3: Hodges-Lehmann Estimate of Treatment Effect by Visit for 6MWD at Peak Exposure (PH-ILD)



The treatment effect on 6MWD at Week 16 was consistent for various subgroups, including etiology of PH-ILD, disease severity, age, sex, baseline hemodynamics, and dose (Figure 4).

Figure 4: Forest Plot on Subgroup Analyses of Peak 6MWD (Meter) at Week 16 (PH-ILD)



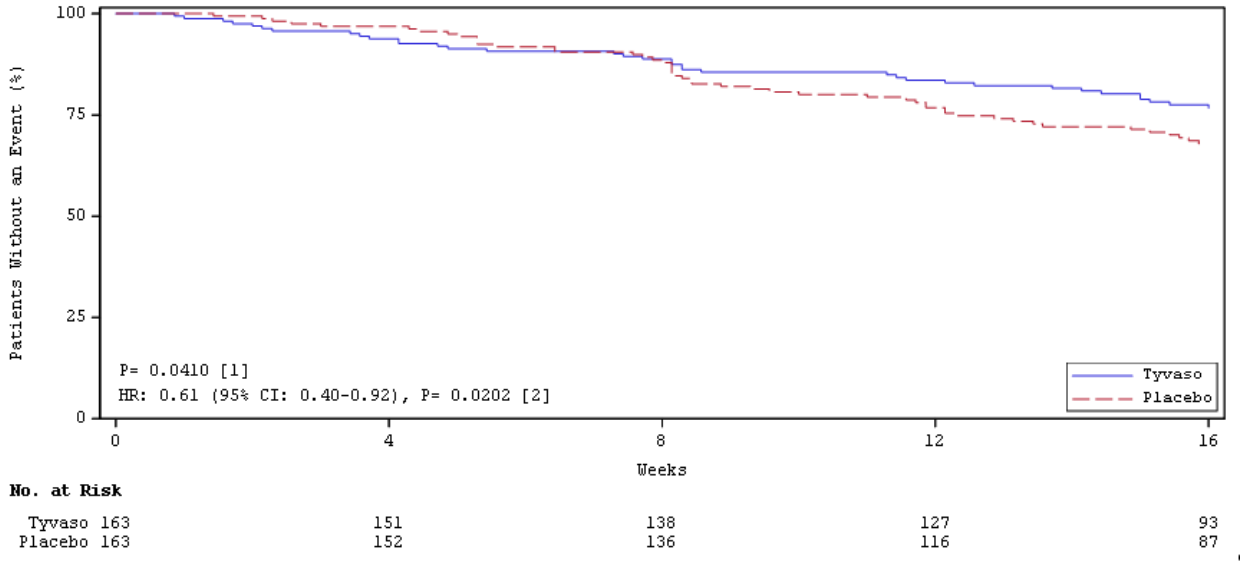
Time to clinical worsening in the INCREASE study was defined as the time of randomization until 1 of the following criteria were met: hospitalization due to a cardiopulmonary indication, decrease in 6MWD >15% from baseline directly related to PH-ILD at 2 consecutive visits and at least 24 hours apart, death (all causes), or lung transplantation. Treatment with Tyvaso in patients with PH-ILD resulted in numerically fewer hospitalizations. The numbers of reported deaths were the same for both treatment groups (Table 2). Overall, treatment with Tyvaso demonstrated a statistically significant increase in the time to first clinical worsening event (log-rank test p=0.041; Figure 5), and a 39% overall reduction in the risk of a clinical worsening event (HR=0.61 [95% CI; 0.40, 0.92]; Figure 5).

Reference ID: 4987170

Table 2: Clinical Worsening Events (PH-ILD)

		Tyvaso n=163 n (%)	Placebo n=163 n (%)	HR (95% CI)
Clinical worsening		37 (22.7%)	54 (33.1%)	0.61 (0.40, 0.92)
First contributing event	**Hospitalization due to a cardiopulmonary indication**	18 (11.0%)	24 (14.7%)	
	Decrease in 6MWD >15% from baseline directly related to PH-ILD	13 (8.0%)	26 (16.0%)	
	Death (all causes)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	
	Lung transplantation	2 (1.2%)	0	
First of each event	**Hospitalization due to a cardiopulmonary indication**	21 (12.9%)	30 (18.4%)	
	Decrease in 6MWD >15% from baseline directly related to PH-ILD	16 (9.8%)	31 (19.0%)	
	Death (all causes)	8 (4.9%)	10 (6.1%)	
	Lung transplantation	2 (1.2%)	1 (0.6%)	

Figure 5: Kaplan-Meier Plot of Time to Clinical Worsening Events (PH-ILD)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Tyvaso (treprostinil) inhalation solution is supplied in 2.9 mL clear LDPE ampules packaged as 4 ampules in a foil pouch. Tyvaso is a clear colorless to slightly yellow solution containing 1.74 mg treprostinil per ampule at a concentration of 0.6 mg/mL.

Ampules of Tyvaso are stable until the date indicated when stored in the unopened foil pouch at 20-25°C (68-77°F) with excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Once the foil pack is opened, ampules should be used within 7 days. Because Tyvaso is light-sensitive, unopened ampules should be stored in the foil pouch.

One ampule of Tyvaso should be used each day in the Tyvaso Inhalation System. After a Tyvaso ampule is opened and transferred to the medicine cup, the solution should remain in the device for no more than 1 day (24 hours). Any remaining solution should be discarded at the end of the day.

Tyvaso Inhalation System Starter Kit containing a 28-ampule carton of Tyvaso (7 foil pouches each containing four 2.9 mL ampules; each ampule contains 1.74 mg treprostinil [0.6 mg per mL]) and the Tyvaso Inhalation System. (NDC 66302-206-01)

Tyvaso Inhalation System Refill Kit containing a 28-ampule carton of Tyvaso (7 foil pouches each containing four 2.9 mL ampules; each ampule contains 1.74 mg treprostinil [0.6 mg per mL]) and accessories. (NDC 66302-206-02)

Tyvaso 4 Pack Carton with 1 foil pouch containing four 2.9 mL ampules. Each ampule contains 1.74 mg treprostinil (0.6 mg per mL). (NDC 66302-206-03)

Tyvaso Inhalation System Institutional Starter Kit containing a 4-ampule carton of Tyvaso (1 foil pouch containing four 2.9 mL ampules; each ampule contains 1.74 mg treprostinil [0.6 mg per mL]) and the Tyvaso Inhalation System. (NDC 66302-206-04)

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Instructions for Use).

Train patients in the administration process for Tyvaso, including dosing, Tyvaso Inhalation System set up, operation, cleaning, and maintenance, according to the instructions for use *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2)]*.

To avoid potential interruptions in drug delivery because of equipment malfunction, patients should have access to a back-up Tyvaso Inhalation System device *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

In the event that a scheduled treatment session is missed or interrupted, resume therapy as soon as possible *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

If Tyvaso comes in contact with the skin or eyes, instruct patients to rinse immediately with water *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

©Copyright 2022 United Therapeutics Corp. All rights reserved.

Tyvaso manufactured for:

United Therapeutics Corp.
Research Triangle Park, NC 27709

処方情報の要点

以下に示す要点は、Tyvaso を安全かつ効果的に用いるのに必要なすべての情報を含んではいない。Tyvaso の全処方情報を参照すること。

TYVASO®（treprostinil）吸入液（経口吸入用）
米国の初回承認：2002 年

----------最近の主な変更点----------

警告および注意（5.4） 2022 年 5 月

---------- 効能および用法 ----------

Tyvaso はプロスタサイクリン誘導体で、以下の治療を適応とする。

- 運動能力の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）（WHO グループ 1）。有効性を確認した臨床試験は、主に NYHA 心機能分類 III 度の症状を有する PAH 患者で実施され、臨床分類別では、特発性／遺伝性 PAH（56%）および結合組織病に伴う PAH（33%）であった。（1.1）
- 運動能力の改善を目的とした間質性肺疾患に伴う肺高血圧症（PH-ILD）（WHO グループ 3）。有効性を確認した臨床試験は、主に特発性肺線維症（IPF）を含む特発性間質性肺炎（IIP）（45%）、気腫合併肺線維症（CPFE）（25%）、および WHO グループ 3 の結合組織病（22%）の原因疾患を有する患者で実施された。

---------- 用量および投与 ----------

- Tyvaso 吸入システムのみを使用すること。（2.1）
- 希釈せずに投与すること。Tyvaso 1 回の吸入で treprostinil 約 6 µg が送達される。（2.1）
- 起きている時間に 1 日 4 回、約 4 時間の間隔で吸入すること。（2.1）
- 初回投与量：1 回 3 吸入（18 µg）。3 吸入に対して忍容性が認められない場合は、1 または 2 吸入に減量すること。（2.1）
- 忍容性が認められる場合は、約 1～2 週間の間隔で 1 回 3 吸入ずつ増量すること。（2.1）
- 目標維持用量の 1 日 4 回、1 回 9 吸入～12 吸入まで漸増すること。（2.1）

---------- 剤形および濃度 ----------

経口吸入用無菌溶液：2.9 mL のアンプル中に treprostinil 1.74 mg を含有する（0.6 mg/mL）。（3）

---------- 禁忌 ----------

なし（4）

---------- 警告および注意 ----------

- Tyvaso により症候性低血圧が生じる可能性がある。（5.1）
- Tyvaso により血小板凝集が抑制され、出血のリスクが増大する。（5.2）
- CYP2C8 の阻害剤または誘導剤を追加または中止する場合は、Tyvaso の用量調節が必要となる場合がある。（5.3、7.3）
- 気管支痙攣が生じる可能性がある。活動亢進性気道疾患の既往を有する患者は、感受性が高い可能性がある。（5.4）

----------副作用 ----------

最も多く認められた副作用（4%以上）は、咳嗽、頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅、咽喉刺激感、咽喉頭疼痛、下痢および失神である。（6）

副作用が疑われる事象を報告する場合は、United Therapeutics Corp.（1-866-458-6479）に連絡するか、FDA（1-800-FDA-1088 または *www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

患者に対する情報提供および FDA の承認が得られた患者向け資材については 17 を参照すること。

改訂：［2022 年 5 月］

全処方情報：目次*

処方情報の要点 1
1 効能および用法 4
1.1 肺動脈性肺高血圧症 4
1.2 ILD に伴う肺高血圧症 4
2 用量および投与 4
2.1 成人での常用量 4
2.2 投与 4
3 剤形および濃度 5
4 禁忌 5
5 警告および注意 5
5.1 症候性低血圧のリスク 5
5.2 出血のリスク 5
5.3 Treprostinil に対する他の薬剤の影響 5
5.4 気管支痙攣 5
6 副作用 5
6.1 臨床試験成績 6
6.2 市販後成績 6
7 薬物相互作用 7
7.1 ボセンタン 7
7.2 シルデナフィル 7
7.3 チトクロム P450 阻害剤および誘導剤の影響 7
7.4 Treprostinil に対する他の薬剤の影響 7
8 特殊集団に対する使用 7
8.1 妊娠 7
8.2 授乳 8
8.4 小児に対する使用 8
8.5 高齢者に対する使用 8
8.6 肝障害患者 8
8.7 腎障害患者 8
10 過量投与 9
11 説明 9
12 臨床薬理 9
12.1 作用機序 9
12.2 薬力学 9
12.3 薬物動態 9

13　非臨床毒性試験 10
13.1　がん原性、変異原性、生殖機能障害 10
13.2　動物毒性および／または薬理 10
14　臨床試験 11
14.1　肺動脈性肺高血圧症（WHO グループ 1） 11
14.2　PAH 患者における長期投与 12
14.3　ILD に伴う肺高血圧症（WHO グループ 3） 12
16　製品の供給／保存および取扱い 14
17　患者に対する情報提供 15
*　全処方情報から削除されたセクションおよびサブセクションは記載していない。

全処方情報

1　効能および用法

1.1　肺動脈性肺高血圧症

Tyvaso は、運動能力の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）（WHO グループ 1）の治療を適応とする。有効性を確認した臨床試験は、主に NYHA 心機能分類 III 度の症状を有する PAH 患者で実施され、臨床分類別では、特発性／遺伝性 PAH（56%）および結合組織病に伴う PAH（33%）であった。

最短の推奨投与間隔である 4 時間で効果は減弱する。予定される活動に合わせて投与時間を調節することが可能である。

Treprostinil の長期投与データは他の投与経路により得られている。Treprostinil を吸入投与したこれまでのプラセボ対照試験のほぼすべてで、基礎治療としてボセンタン（エンドセリン受容体拮抗薬）またはシルデナフィル（ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬）が継続投与されていた。なお、プラゼボ対照試験の期間は 12 週間であった*[臨床試験（14）を参照]*。

1.2　ILD に伴う肺高血圧症

Tyvaso は、運動能力の改善を目的とした間質性肺疾患に伴う肺高血圧症（PH-ILD）（WHO グループ 3）の治療を適応とする。有効性を確認した臨床試験は、主に特発性肺線維症（IPF）を含む特発性間質性肺炎（IIP）（45%）、気腫合併肺線維症（CPFE）（25%）、および WHO グループ 3 の結合組織病（22%）の原因疾患を有する患者で実施された*[臨床試験（14）を参照]*。

2　用量および投与

2.1　成人での常用量

Tyvaso は、超音波パルス送達装置とその付属品で構成される Tyvaso 吸入システムを用いて経口吸入する。

Tyvaso は、起きている時間に等間隔で 1 日 4 回投与する。1 回あたりの投与に必要な時間は 2～3 分である。投与間隔は約 4 時間とすること。

初回投与量：

1 日 4 回、1 回あたり 3 吸入で Tyvaso（treprostinil 18 µg）の投与を開始する。3 吸入に対して忍容性が認められない場合は 1 または 2 吸入に減量し、忍容性に応じて 3 吸入に増量する。

維持用量：

約 1～2 週間の間隔で 1 回あたり 3 吸入ずつ追加する。PAH および PH-ILD 患者で有効性を確認した臨床試験では、目標用量は 1 日 4 回、1 回 9 吸入～12 吸入であった。副作用によって目標用量まで漸増できない場合は、最大耐用量で投与を継続する。

予定していた時間に投与し忘れた場合や、投与を中断した場合は、可能な限り速やかに通常の用量で投与を再開する。

2.2　投与

Tyvaso の投与には、Tyvaso 吸入システムのみを使用すること。Tyvaso 吸入システムの操作および 1 日の最終投与後に行う部品の洗浄については、使用説明書に従うこと。装置の故障によって投与が中断することのないように、患者が予備の Tyvaso 吸入システム装置を使用できるようにしておくこと。

Tyvaso 吸入システムで Tyvaso と他剤を混合しないこと。Tyvaso と他剤の配合変化についての検

討は実施していない。

Tyvaso 吸入システムは、使用説明書に従って毎日調製すること。Tyvaso アンプル 1 本には、1 日 4 回投与に必要な十分量の薬剤が入っている。最初の吸入前に、Tyvaso アンプルの上部をねじって外し、薬剤カップに内容物をすべて入れる。投与と投与の間は、装置に蓋をして、残りの薬剤が入った状態で立てて保管する。

1 日の終わりに、薬剤カップと残った薬剤を廃棄すること。装置は使用説明書に従って毎日洗浄しなければならない。

Tyvaso 溶液が皮膚に付着したり目に入ったりしないようにすること。Tyvaso 溶液を飲み込まないこと。

3 剤形および濃度

経口吸入用無菌溶液：2.9 mL のアンプル中に treprostinil 1.74 mg を含有する（0.6 mg/mL）。

4 禁忌

なし

5 警告および注意

5.1 症候性低血圧のリスク

Treprostinil は肺および全身の血管を拡張する薬剤である。全身動脈圧が低い患者では、Tyvaso の投与により症候性低血圧が生じる可能性がある。

5.2 出血のリスク

Tyvaso の投与により血小板凝集が抑制され、出血のリスクが増大する。

5.3 Treprostinil に対する他の薬剤の影響

チトクロム P450（CYP）2C8 酵素阻害剤（例えばゲムフィブロジル）の同時投与により、treprostinil の曝露量（C_{max} および AUC）が増加する可能性がある。CYP2C8 酵素誘導剤（例えばリファンピン）の同時投与によって、treprostinil の曝露量が減少する可能性がある。曝露量の増加により、treprostinil 投与に関連する有害事象が増加する可能性があるのに対し、曝露量の減少では臨床効果が低下する可能性がある*[薬物相互作用（7.3）および臨床薬理（12.3）を参照]*。

5.4 気管支痙攣

他の吸入プロスタグランジンと同様に、Tyvaso は急性気管支痙攣を引き起こすことがある。喘息または慢性閉塞性肺疾患（COPD）、またはその他の気管支反応性亢進のある患者は、気管支痙攣のリスクが高い。そのような患者は、Tyvaso 吸入液による治療前と治療中に、反応性気道疾患に対して最適な治療をされることを保証すること。

6 副作用

以下の潜在的副作用が警告および注意（5）に記載されている。

- 全身血圧の低下*[警告および注意（5.1）を参照]*
- 出血*[警告および注意（5.2）を参照]*

6.1 臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された有害事象の発現率を別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、また実際の臨床使用での発現率を反映するものではない場合がある。

肺動脈性肺高血圧症

PAH 患者 235 例（WHO グループ 1、ほぼ全例が NYHA 心機能分類 III 度）を対象とした 12 週間プラセボ対照試験（TRIUMPH I）において、Tyvaso 群で最も多く報告された有害事象は、咳嗽および咽喉刺激感、頭痛、胃腸に対する影響、疼痛（筋肉、顎または骨）、浮動性めまい、潮紅ならびに失神であった。表 1 に、発現率が 4%以上で、プラセボ群よりも Tyvaso 群で高頻度に認められた有害事象の一覧を示す。

表 1 : PAH 患者において、発現率が 4%以上で、プラセボ群より Tyvaso 投与群で高頻度*に認められた有害事象（TRIUMPH I）

有害事象	発現例数(%)	
	Tyvaso n = 115	**プラセボ n = 120**
咳嗽	62 (54)	35 (29)
頭痛	47 (41)	27 (23)
咽喉刺激感／咽喉頭疼痛	29 (25)	17 (14)
悪心	22 (19)	13 (11)
潮紅	17 (15)	1 (<1)
失神	7 (6)	1 (<1)

*Tyvaso 群の発現率がプラセボ群より 3%を超えて高い有害事象

Tyvaso の安全性は、206 例（平均投与期間 2.3 年、最長 5.4 年）を対象とした長期非盲検継続投与試験でも検討された。被験者の 89%が目標用量である 1 日 4 回、1 回 9 吸入を達成した。42%は 1 日 4 回、1 回 12 吸入を達成した。本長期非盲検継続投与試験で認められた有害事象は、12 週間プラセボ対照試験で認められたものと質的に類似していた。

Tyvaso 治療群（958 曝露患者年[patient-years of exposure: PYE]）と対照群（他の PAH 治療薬で治療された患者、1094 PYE）を比較した前向き観察研究において、Tyvaso 治療群における発現頻度が対照群よりも高かった有害事象は、咳嗽（16.2 件/100 PYE vs. 10.9 件/100 PYE）、咽喉刺激感（4.5 件/100 PYE vs. 1.2 件/100 PYE）、鼻部不快感（2.6 件/100 PYE vs. 1.3 件/100 PYE）および喀血（2.5 件/100 PYE vs. 1.3 件/100 PYE）であった。

ILD に伴う肺高血圧症

PH-ILD 患者 326 例（WHO グループ 3）を対象とした 16 週間プラセボ対照試験（INCREASE）において、有害事象は PAH 患者を対象に実施された臨床試験で報告された有害事象と同様であった。

6.2 市販後成績

承認後の Tyvaso の使用経験から血管浮腫の副作用が特定された。この副作用は母数が不明の集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度を正確に推定できるとは限らず、薬剤の投与との因果関係を明確にできない場合がある。

7　薬物相互作用

7.1　ボセンタン

ボセンタン（250 mg/day）と treprostinil の経口剤（treprostinil diolamine）を用いて実施したヒト薬物動態試験において、treprostinil とボセンタンとの間で薬物動態に関する相互作用は認められなかった。

7.2　シルデナフィル

シルデナフィル（60 mg/day）と treprostinil の経口剤（treprostinil diolamine）を用いて実施したヒト薬物動態試験において、treprostinil とシルデナフィルとの間で薬物動態に関する相互作用は認められなかった。

7.3　チトクロム P450 阻害剤および誘導剤の影響

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、treprostinil はチトクロム P450（CYP）分子種 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 および CYP3A を阻害しなかった。さらに、treprostinil はチトクロム P450 分子種 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 および CYP3A を誘導しなかった。

Treprostinil の経口剤（treprostinil diolamine）を用いて実施したヒト薬物動態試験から、チトクロム P450（CYP）2C8 酵素阻害剤ゲムフィブロジルを同時に投与すると、treprostinil の曝露量（C_{max} および AUC）が増大することが示された。また、CYP2C8 酵素誘導剤リファンピンを同時に投与した場合は treprostinil の曝露量が減少することが示された。吸入投与での treprostinil の安全性および有効性が、CYP2C8 の阻害剤または誘導剤によって変化するかどうかは調査されていない*[警告および注意（5.3）を参照]*。

7.4　Treprostinil に対する他の薬剤の影響

健康被験者においてアセトアミノフェン（4 g/day）、ワルファリン（25 mg/day）、およびフルコナゾール（200 mg/day）のそれぞれと treprostinil（経口または皮下）を併用した薬物相互作用試験を実施した。これらの試験からは、treprostinil の薬物動態に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。treprostinil はワルファリンの薬物動態または薬力学に影響を及ぼさなかった。25 mg のワルファリンを単回投与した健康被験者における R 体および S 体ワルファリンの薬物動態および国際標準化比（INR）は、10 ng/kg/min の投与速度での treprostinil の持続皮下投与により影響を受けなかった。

8　特殊集団に対する使用

8.1　妊娠

リスクの要約

妊婦に treprostinil を使用した症例報告は少なく、薬剤と関連した、発生に関する有害なアウトカムのリスク情報を提供するのに十分ではない。しかし、母親と胎児において、肺動脈性肺高血圧症と関連するリスクがある*（臨床的検討を参照）*。動物実験では、treprostinil（C_{max} および AUC を基準とした曝露量はヒトでの 54 µg 単回吸入における曝露量のそれぞれ 9 倍以上および 145 倍以上の用量）の投与において、生殖および発生に対する有害作用は認められなかった。

対象集団での主要出生異常および流産の推定背景リスクは、不明である。すべての妊娠に、出生異常、死産およびその他の有害なアウトカムの背景リスクが存在する。米国の一般集団において、臨床的に認識された妊娠における主な出生異常および流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%および 15～20%である。

臨床的検討

疾患関連の母体および胚－胎児のリスク

肺動脈性肺高血圧症は、母親および胎児の死亡のリスク増加を伴う。

データ

動物を用いて、treprostinil を持続皮下投与および treprostinil の経口剤（treprostinil diolamine）を投与する生殖発生毒性試験を実施した。Treprostinil の経口剤（treprostinil diolamine）を投与した試験では、ラットにおける胎児の生存能力または成長、胎児の発生（催奇性）および出生後の発育に対する無毒性用量を求めた。妊娠ラットでは、検討した最高用量（20 mg/kg/day、C_{max} および AUC を基準にした曝露量はヒトでの 54 μg 単回吸入における曝露量のそれぞれ約 154 倍および 1479 倍）の treprostinil の経口剤（treprostinil diolamine）を投与した場合も、胎児への悪影響は認められなかった。妊娠ウサギでは、胎児の外表、軟組織および骨格の奇形が認められた。無毒性用量（0.5 mg/kg/day）における C_{max} および AUC を基準とした曝露量は、ヒトでの 54 μg 単回吸入における曝露量のそれぞれ約 9 倍および 145 倍であった。動物を用いた試験では、分娩および出産に対して treprostinil 投与と関連のある影響は認められなかった。動物を用いた生殖発生毒性試験は、必ずしもヒトへの影響を予測するものではない。

8.2 授乳

リスクの要約

Treprostinil がヒト母乳中に移行するかどうか、授乳した乳児への影響または乳汁産生に対する影響に関するデータはない。

8.4 小児に対する使用

小児患者に対する安全性および有効性は確立されていない。18 歳以上の患者と異なる反応を示すかどうかを判定するために、18 歳未満の患者を組み入れた Tyvaso の臨床試験はない。

8.5 高齢者に対する使用

Tyvaso の PAH 患者および PH-ILD 患者を対象とした臨床試験では、65 歳以上の患者が 268 例（47.8%）組み入れられた。高齢患者における治療効果および安全性プロファイルは、若年患者と同様であった。一般的に高齢患者では、肝機能、腎機能あるいは心機能が低下している頻度が高く、また、合併症あるいは他の薬剤による治療を受けている頻度が高いため、用量の選択は慎重に行うこと。

8.6 肝障害患者

軽度～中等度の肝障害を有する患者では、treprostinil の皮下投与での血漿クリアランスが最大で 80%低下した。用量依存的な副作用の増加につながり得る全身曝露量の増加リスクがあるため、肝障害患者への投与にあたっては、ゆっくり漸増すること。重度の肝障害を有する患者を対象とする treprostinil の試験は実施していない*[臨床薬理（12.3）を参照]*。

8.7 腎障害患者

腎障害を有する患者では用量調節は不要である。Treprostinil は透析によって除去されない*[臨床薬理（12.3）を参照]*。

10　過量投与

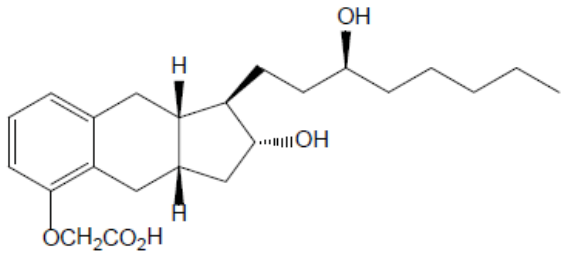
一般的に、Tyvaso の過量投与による症状は、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐および下痢などである。過量投与による症状が消失するまで一般的な支持療法を行うこと。

11　説明

プロスタサイクリン誘導体である Tyvaso は、Tyvaso 吸入システムを用いて経口吸入により投与する treprostinil の無菌製剤であり、treprostinil 1.74 mg（0.6 mg/mL）を含有する 2.9 mL の低密度ポリエチレン（LDPE）製アンプルとして提供される。各アンプルには、塩化ナトリウム 18.9 mg、クエン酸ナトリウム 18.3 mg、水酸化ナトリウム 0.58 mg、1 規定塩酸 11.7 mg および注射用水が含まれる。また、pH を 6.0～7.2 に調節するために水酸化ナトリウムおよび塩酸が添加される場合がある。

Treprostinil の化学名は(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-[[2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetic acid である。Treprostinil の分子量は 390.52、分子式は $C_{23}H_{34}O_5$ である。

構造式は以下のとおりである：



12　臨床薬理

12.1　作用機序

Treprostinil はプロスタサイクリン誘導体である。Treprostinil の主な薬理作用は、肺および全身の動脈血管床に対する直接的な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用である。

12.2　薬力学

健康被験者 240 例を対象とした臨床試験において、54 µg（1 回あたりの目標維持用量）および 84 µg（治療における最大投与量以上の用量）の Tyvaso を単回投与したところ、QTc 間隔が約 10 ms 延長した。QTc に対する影響は、treprostinil 濃度の低下に伴って急速に消失した。

12.3　薬物動態

健康被験者に treprostinil を吸入により単回投与したときの薬物動態データが 3 件の試験で得られている。吸入投与後の treprostinil の全身曝露量（AUC および C_{max}）は投与量（18～90 µg）に比例することが示された。

吸収

健康被験者 18 例を対象とする 3 期クロスオーバー試験にて、Tyvaso（18 µg および 36 µg）を 2 回にわたり単回投与したときの生物学的利用率を、treprostinil の静脈内投与と比較した。吸入投与後の treprostinil の絶対的生物学的利用率の平均推定値は約 64%（18 µg）および 72%（36 µg）であった。

目標維持用量（54 µg）で投与したときの treprostinil の血漿中曝露量データが 2 件の試験で得られている。目標用量での平均 C_{max} は 0.91 および 1.32 ng/mL であり、対応する平均 T_{max} はそれぞ

れ 0.25 および 0.12 時間であった。54 µg 投与時の平均 AUC はそれぞれ 0.81 および 0.97 hr･ng/mL であった。

分布

非経口投与後、treprostinil の見かけの定常状態における分布容積（V_{ss}）は約 14 L/70 kg（標準体重）である。

In vitro では、treprostinil は 330～10,000 µg/L の濃度範囲でヒト血漿蛋白に 91%結合する。

代謝および排泄

Treprostinil を皮下投与したとき、尿中に排泄された未変化体はわずか 4%であった。Treprostinil は実質的に肝臓で、主に CYP2C8 によって代謝される。代謝物は 10 日間で尿中（79%）および糞便中（13%）に排泄された。尿中には不活性とみられる 5 つの代謝物が投与量の 10～15%の割合で検出された。

4 つの代謝物は 3-hydroxyloctyl 側鎖の酸化産物であり、1 つは treprostinil のグルクロン酸抱合体（treprostinil glucuronide）であった。

Treprostinil の消失（皮下投与後）は二相性で、2-コンパートメントモデルを用いたときの終末相の消失半減期は約 4 時間である。

特殊集団

肝障害

軽度～中等度の肝障害を有する患者では、treprostinil の皮下投与での血漿クリアランスが最大で 80%低下した。重度の肝障害を有する患者を対象とする treprostinil の試験は実施していない*[特殊集団に対する使用（8.6）を参照]*。

腎障害

透析を必要とする重度の腎障害を有する患者（n=8）に対し、透析前後に treprostinil を 1 mg 単回経口投与した結果、$AUC_{0\text{-}inf}$ は健康被験者と大きく異ならなかった*[特殊集団に対する使用（8.7）を参照]*。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖機能障害

ラットを用いた 2 年間のがん原性試験では、目標用量 5.26、10.6 および 34.1 µg/kg/day にて treprostinil を吸入投与した。目標維持用量（54 µg）で投与したときの臨床曝露量の 35 倍までの全身曝露量で、ラットに treprostinil 吸入による発がん性は認められなかった。*In vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験では、treprostinil による変異原性および染色体異常誘発性は認められなかった。雌雄ラットに treprostinil を 450 ng/kg/min の用量まで持続皮下投与した結果、treprostinil は受精率および交尾行動に影響を及ぼさなかった。なお、本試験では雄ラットに交配 10 週前から 2 週間の交配期間の終了時まで、雌ラットには交配 2 週前から妊娠 6 日まで treprostinil を投与した。

Treprostinil の経口剤（treprostinil diolamine）を rasH2 マウスの雄に 0、5、10 および 20 mg/kg/day、雌に 0、3、7.5 および 15 mg/kg/day にて 26 週間投与した試験では、腫瘍性病変の発現頻度への影響は認められなかった。

In vivo での treprostinil diolamine のラット小核試験において、多染性赤血球の誘発は認められなかった。

13.2 動物毒性および／または薬理

2 年間にわたりラットに目標用量 5.26、10.6 および 34.1 µg/kg/day にて treprostinil を吸入投与した試験では、試験開始後 9 週間で中用量および高用量の treprostinil 群で 11 匹が死亡したのに対し

て、対照群の死亡数は 1 匹であった。高用量では、雄ラットで歯および包皮腺の炎症の発現率が高く、雌ラットでは膀胱の炎症および尿路上皮過形成の発現率が高かった。中用量および高用量群のラットの曝露量はそれぞれ、目標維持用量（54 μg）で投与したときの臨床曝露量の約 15 倍および 35 倍であった。

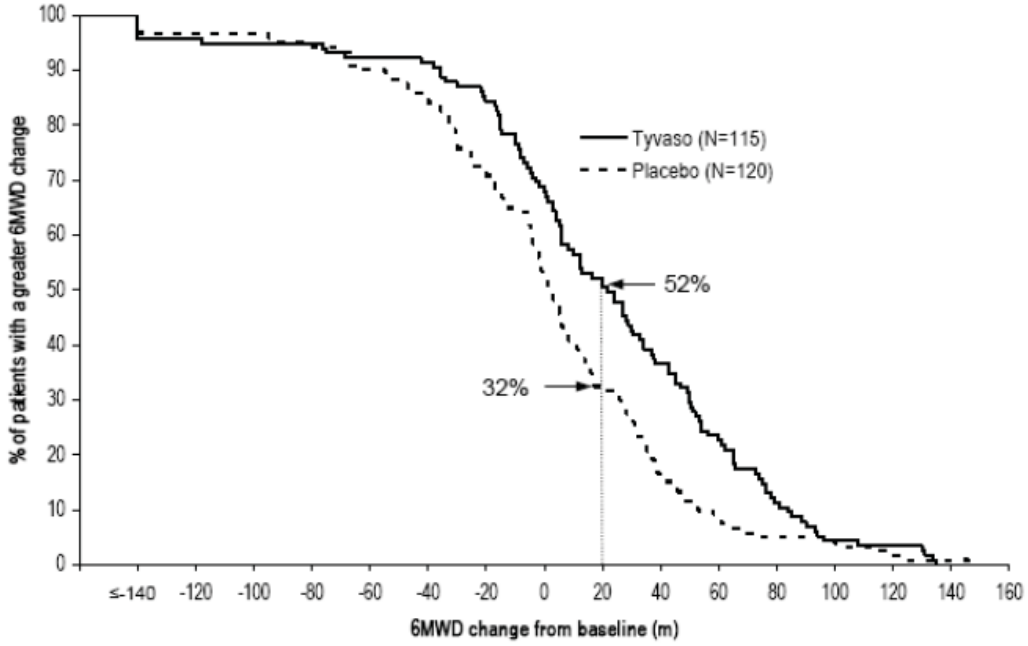
14　臨床試験

14.1　肺動脈性肺高血圧症（WHO グループ 1）

TRIUMPH I 試験は、PAH 患者を対象とした 12 週間ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。試験対象集団には、試験開始前の少なくとも 3 ヵ月間にわたりボセンタン（エンドセリン受容体拮抗薬）またはシルデナフィル（ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬）の投与を受け臨床的に安定した PAH（WHO グループ 1）患者 235 例を組み入れ、ほぼ全例が NYHA 心機能分類 III 度（98%）であった。抗凝固薬、他の血管拡張薬（例えばカルシウムチャネル遮断薬）、利尿薬、酸素およびジギタリスの併用を可能としたが、プロスタサイクリンの併用は不可とした。プラセボまたは Tyvaso のいずれかを 1 日 4 回、1 回あたり 9 吸入（54 μg）を目標として 12 週間にわたって被験者に投与した。被験者の大半が女性（82%）であり、特発性／遺伝性 PAH（56%）、結合組織病に伴う PAH（33%）、または HIV もしくは食欲減退薬投与歴に伴う PAH（12%）であった。併用薬として、被験者の 70%がボセンタン、30%がシルデナフィルの経口投与を受けていた。

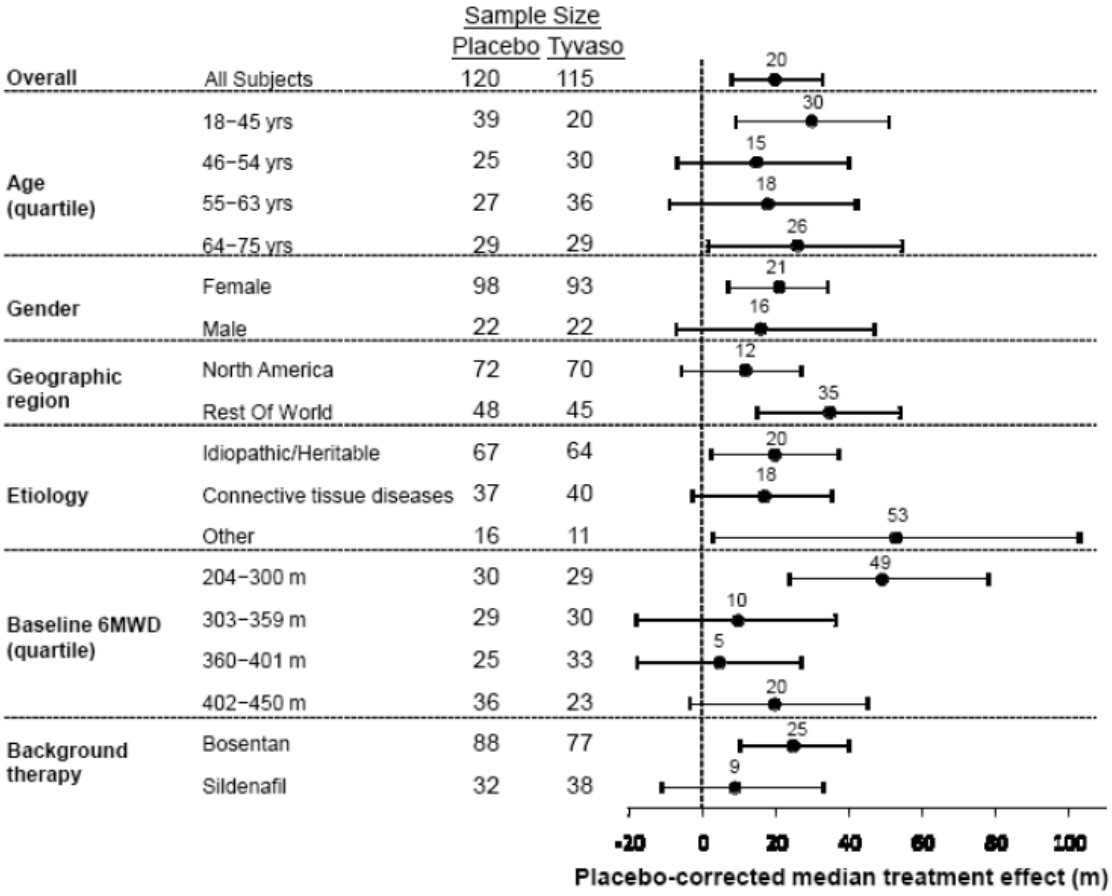
本試験の有効性の主要エンドポイントは、12 週時の 6 分間歩行距離（6MWD）のベースライン時からの変化量とした。6MWD は、曝露量がピークとなる時点（投与後 10～60 分）およびボセンタン投与後 3～5 時間またはシルデナフィル投与後 0.5～2 時間の時点で測定した。Tyvaso 群では、12 週時のピーク時 6MWD におけるベースライン時からの変化量の中央値（プラセボ補正後）は 20 m であった（p<0.001）。12 週時の 6MWD のベースライン時からの変化量の分布を、実測値の範囲にわたってプロットした（図 1）。曝露量がトラフの時点で測定した 6MWD（投与から 4 時間以上経過した時点で測定した 6MWD と定義）では、14 m の改善が示された。12 週以降のプラセボ対照による 6MWD 評価は行っていない。

図 1：12 週時におけるピーク時 6MWD のベースライン時からの変化の分布



プラセボで補正した 6MWD の治療効果の中央値を、年齢四分位値、性別、実施医療機関の地理的地域、病因、ベースライン時の 6MWD 四分位値および基礎療法の種類によって定義されるさまざまな部分集団で（Hodges-Lehmann 推定量により）推定した（図 2）。

図 2：12 週時におけるピーク時 6MWD のベースライン時からの変化（部分集団解析）



14.2 PAH 患者における長期投与

プラセボ対象試験および長期非盲検継続投与試験で投与を受けた被験者（206 例）の長期追跡調査では、1、2 および 3 年時における生存率の Kaplan-Meier 推定値はそれぞれ 97%、91%および 82%であった。対照を設定していないこれらの観察データと、Tyvaso 未投与の対照群で得られたデータとを比較することはできない。また、これらのデータを用いて死亡率に対する Tyvaso の長期的影響を判断することもできない。

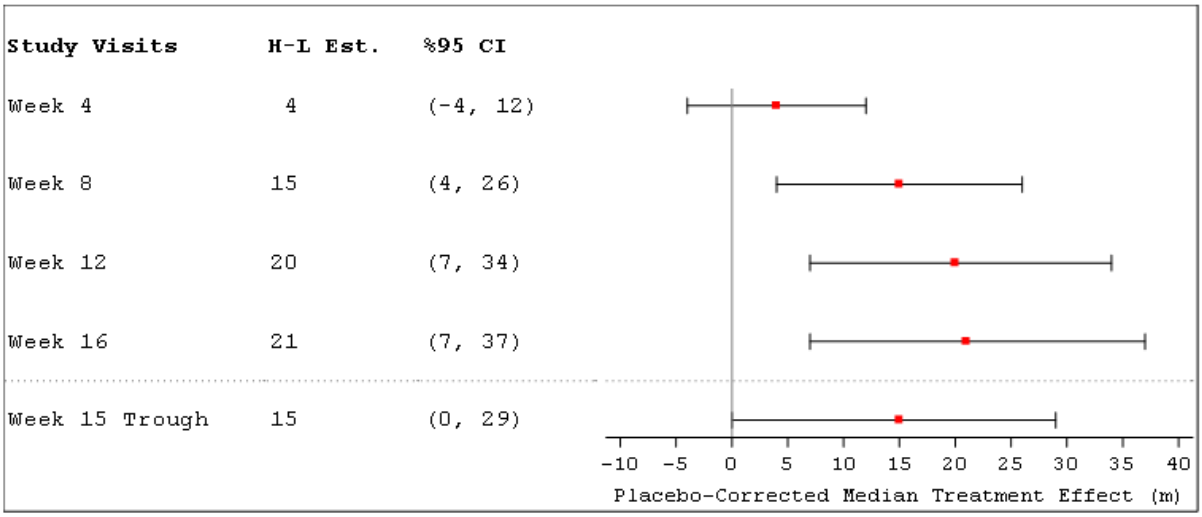
14.3 ILD に伴う肺高血圧症（WHO グループ 3）

INCREASE 試験は、PH-ILD 患者 326 例を対象とした 16 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。組み入れられた被験者の主な原因疾患は、特発性肺線維症（IPF）を含む特発性間質性肺炎（IIP）（45%）、気腫合併肺線維症（CPFE）（25%）、および WHO グループ 3 の結合組織病（22%）であった。ベースライン時の 6MWD の平均値は 260 m であった。

INCREASE 試験ではプラセボまたは Tyvaso に無作為に割付けられ（1:1）、Tyvaso 群では 16 週間の試験期間中、目標用量が 1 日 4 回、1 回 9 吸入（54 μg）、最高用量が 1 日 4 回、1 回 12 吸入（72 μg）であった。試験期間中、Tyvaso 群に割り付けられた約 75%が 1 日 4 回、1 回 9 吸入以上に漸増し、48%は 1 回 12 吸入に到達した。

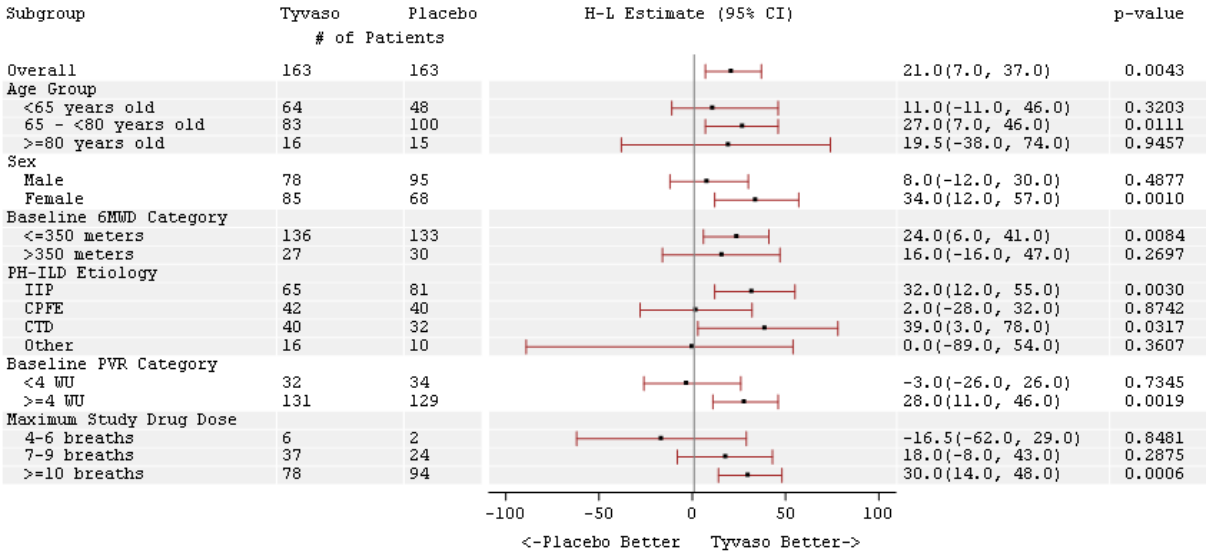
有効性の主要エンドポイントは曝露量がピークとなる時点（投与後 10～60 分）で測定した 16 週時の 6MWD のベースライン時からの変化量とした。Tyvaso 群における Hodges-Lehmann 推定値を用いてプラセボで補正した 16 週時のピーク時 6MWD におけるベースライン時からの変化量の中央値は 21 m であった（p=0.004）（図 3）。

図 3：各来院時点におけるピーク時 6MWD の Hodges-Lehmann 推定値（PH-ILD）



16 週時における 6MWD に対する治療効果は、PH-ILD の原因疾患、重症度、年齢、性別、ベースライン時の血行動態、用量などの様々なサブグループで一貫していた（図 4）。

図 4：16 週時のピーク時 6MWD のサブグループ解析に関する Forest Plot（PH-ILD）

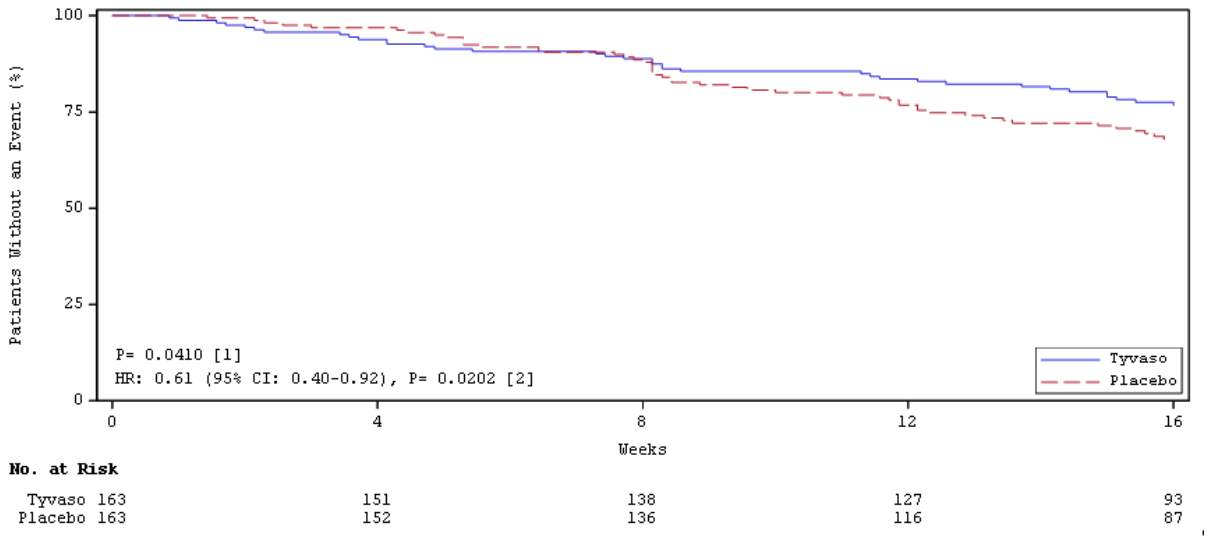


INCREASE 試験における臨床症状悪化までの時間は、割付け後、心肺症状のための入院、PH-ILD に直接関連した 6MWD の 24 時間以上空けて 2 回連続でのベースライン時からの 15%を超える短縮、死亡（原因は問わない）または肺移植のうち 1 つが満たされるまでと定義した。Tyvaso 群において、入院数が減少した。死亡例は両群で同数であった（表 2）。全体として、Tyvaso の投与により、最初の臨床症状悪化までの時間は有意に延長し（log-rank test p=0.041）（図 5）、臨床症状悪化の発現リスクが全体で 39%減少した（HR=0.61 [95% CI; 0.40, 0.92]）（図 5）。

表 2：臨床症状悪化（PH-ILD）

		Tyvaso n= 163 発現例数（%）	プラセボ n= 163 発現例数（%）	HR（95%CI）
臨床症状悪化		37（22.7%）	54（33.1%）	0.61（0.40, 0.92）
最初に発現したイベント	心肺症状悪化のための入院	18（11.0%）	24（14.7%）	
	PH-ILD に直接関連した 6MWD のベースライン時からの 15%を超える短縮	13（8.0%）	26（16.0%）	
	死亡（原因は問わない）	4（2.5%）	4（2.5%）	
	肺移植	2（1.2%）	0	
各イベントの発現	心肺症状悪化のための入院	21（12.9%）	30（18.4%）	
	PH-ILD に直接関連した 6MWD のベースライン時からの 15%を超える短縮	16（9.8%）	31（19.0%）	
	死亡（原因は問わない）	8（4.9%）	10（6.1%）	
	肺移植	2（1.2%）	1（0.6%）	

図 5：臨床症状悪化までの時間に関する Kaplan-Meier Plot（PH-ILD）



16　製品の供給／保存および取扱い

Tyvaso（treprostinil）吸入液は、ホイルパウチで包装（アンプル 4 本入り）された 2.9 mL の透明な LDPE 製アンプルで供給される。Tyvaso は、1 アンプルあたり treprostinil 1.74 mg（0.6 mg/mL）が含まれる無色～微黄色澄明の溶液である。

Tyvaso アンプルは、未開封のホイルパウチに入れた状態で、20～25℃（68～77°F）で保管した場合、記載されている期日まで安定である。なお、一時的な 15～30℃（59～86°F）［USP 定義の管理された室温（Controlled Room Temperature）を参照］の範囲での保管は許容される。ホイルパウチ開封後は 7 日以内にアンプルを使用すること。Tyvaso は感光性のため、未開封のアンプルはホイルパウチに入れて保管すること。

毎日、Tyvaso アンプル 1 本を Tyvaso 吸入システムに入れて使用する。Tyvaso アンプルを開封し、薬剤カップに移した溶液は、1 日（24 時間まで）を超えて装置に入れたままとしないこと。1 日の終わりに、残った溶液をすべて廃棄すること。

1 箱に 28 アンプル［2.9 mL アンプル 4 本入りのホイルパウチ 7 個、1 アンプルあたり treprostinil 1.74 mg（0.6 mg/mL）含有］および Tyvaso 吸入システムが入った Tyvaso 吸入システムスターターキット。（NDC 66302-206-01）

1 箱に 28 アンプル［2.9 mL アンプル 4 本入りのホイルパウチ 7 個、1 アンプルあたり treprostinil 1.74 mg（0.6 mg/mL）含有］および付属品が入った Tyvaso 吸入システム補充キット。（NDC 66302-206-02）

2.9 mL アンプル 4 本入りのホイルパウチが 1 個入った Tyvaso 4 パックカートン。1 アンプルあたり treprostinil 1.74 mg（0.6 mg/mL）含有。（NDC 66302-206-03）

1 箱に 4 アンプル［2.9 mL アンプル 4 本入りのホイルパウチ 1 個、1 アンプルあたり treprostinil 1.74 mg（0.6 mg/mL）含有］および Tyvaso 吸入システムが入った Tyvaso 吸入システム施設用スターターキット。（NDC 66302-206-04）

17　患者に対する情報提供

・ FDA の承認が得られた患者向け資材（使用説明書）を参照のこと。

使用説明書に従って、Tyvaso の投与方法を患者に正しく指導すること（吸入、Tyvaso 吸入システムのセットアップ、操作、洗浄、維持管理を含む）*[用量および投与（2.1、2.2）を参照]*。

装置の故障によって投与が中断することのないように、患者が予備の Tyvaso 吸入システム装置を使用できるようにしておくこと*[用量および投与（2.2）を参照]*。

予定していた時間に投与し忘れた場合や、投与を中断した場合は、可能な限り速やかに通常の用量で投与を再開すること*[用量および投与（2.1）を参照]*。

Tyvaso が皮膚に付着したり目に入ったりした場合は、直ちに水ですすぐよう患者を指導すること*[用量および投与（2.2）を参照]*。

©Copyright 2022　United Therapeutics Corp. 無断転載を禁ず。

Tyvaso 製造者

United Therapeutics Corp.
Research Triangle Park, NC 27709