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

1.8 添付文書（案）[注）]

持田製薬株式会社

注）最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示した。

20YY 年 MM 月作成（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36 箇月

日本標準商品分類番号
87219

承認番号	
販売開始	－

プロスタグランジン I_2 誘導体製剤
トレプロスチニル

劇薬
処方箋医薬品[注)]

トレプロスト®吸入液 1.74mg
TREPROST® Inhalation Solution 1.74mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1 アンプル中　トレプロスチニル 1.74mg
添加剤	塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、pH 調節剤

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の吸入液剤（無菌製剤）
pH	6.2～6.6

4. 効能又は効果
肺動脈性肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
5.2 WHO 機能分類クラス Ⅰ における有効性及び安全性は確立していない。
5.3 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量
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 18μg)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 54μg）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 吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 吸入間隔は約 4 時間あけること。
7.2 本剤の吸入には TD-300 ネブライザを使用すること。[14.1 参照]
7.3 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。[9.3、16.6.2 参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。
8.2 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。
8.3 血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
8.4 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
8.5 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
投与しないことが望ましい。本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。
9.1.2 高度に肺血管抵抗が上昇している患者
肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下している。
9.1.3 出血傾向のある患者
本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。
9.1.4 低血圧の患者
本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者を対象として有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していない。[7.3、16.6.2 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の発生率の増加が臨床曝露量の 4.4 倍に相当する曝露量で認められている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
一般に生理機能が低下していることが多い。

トレプロスト®及び TREPROST®は United Therapeutics Corporation の登録商標です。

10. 相互作用

本剤は主に CYP2C8 により代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジン E_1、E_2、I_2 誘導体製剤 等	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 プロスタグランジン E_1、E_2、I_2 誘導体製剤 等 [16.7.1 (2) 参照]	出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等 [16.7.2 (3) 参照]	本剤の AUC 及び C_{max} が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。	本剤の代謝酵素である CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP2C8 阻害剤 デフェラシロクス [16.7.2 (4) 参照]	本剤の AUC 及び C_{max} が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP2C8 を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血圧低下（1.5%）、**失神**（1.5%）

過度の血圧低下、失神があらわれることがある。

11.1.2 出血（頻度不明）

消化管出血又は鼻出血等があらわれることがある。

11.1.3 血小板減少（頻度不明）、**好中球減少**（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.4 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

[8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		喀血、肺出血、鼻出血	不正子宮出血、結膜出血、紫斑
循環器	潮紅	ほてり、動悸、低血圧	
消化器	悪心	下痢、軟便、嘔吐、腹痛	上腹部痛
筋骨格		顎痛、四肢痛	筋骨格痛
精神神経系	頭痛（37.1%）、浮動性めまい	頭部不快感、異常感	不眠症
呼吸器	咳嗽（50.8%）、咽喉刺激感、口腔咽頭痛	口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、呼吸困難、喘鳴	
皮膚		発疹	そう痒症
その他		発熱	浮腫、倦怠感

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。

13.2 処置

トレプロスチニルは透析では除去されない。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。[7.2、20. 参照]

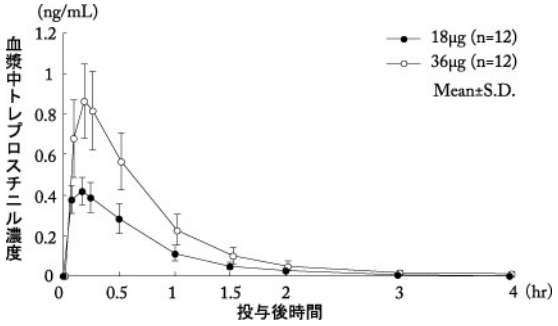
- 本剤の変色又はアンプル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。
- 吸入にあたり 1 アンプル全量をネブライザに移し、1 日の吸入が終了後ネブライザ内に残った液は捨てること。
- 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。
- 本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつけること。また、本剤を吸入する際には、十分に換気すること。
- 本剤を飲み込まないこと。
- アルミ袋を開封後、7 日以内に使用すること。また、未使用アンプルはアルミ袋に入れ、遮光保存すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 12 例に本剤 18μg 及び 36μg を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、t_{max} 及び $t_{1/2}$）は、以下のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{last} は投与量に応じて増加した [1]。



単回吸入投与時の血漿中濃度推移

単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} [a] (ng/mL)	AUC_{last} [a] (ng・hr/mL)	t_{max} [b] (hr)	$t_{1/2}$ [a] (hr)
18μg	12	0.42633 ±0.06633	0.32846 ±0.07441	0.1667 [0.083～0.250]	0.4523 ±0.0955
36μg	12	0.86983 ±0.18213	0.68544 ±0.17670	0.1667 [0.167～0.250]	0.5229 ±0.1382

a) Mean±S.D.

b) 中央値［最小値～最大値］

16.1.2 反復投与

肺動脈性肺高血圧症患者に本剤を 12 週間吸入投与したとき、12 週時に本剤 1 回の投与量が 9 吸入（54μg）であった被験者 12 例における C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は、それぞれ 1.03467±0.54191ng/mL 、 0.99429±0.56639ng ・ hr/mL 、 1.04735±0.60064ng・hr/mL 及び 0.7219±0.1115hr であり、t_{max}（中央値［最小値～最大値］）は 0.1667［0.067～1.017］hr であった [2]。

16.2 吸収
健康成人 18 例に本剤 18μg 及び 36μg を単回吸入投与したときの絶対的生物学的利用率は、それぞれ 61.52±18.26%及び 74.05±15.72%であった[3]（外国人データ）。

16.3 分布
16.3.1 分布容積
健康成人 12 例に本剤 18μg 及び 36μg を単回吸入投与したときの消失相の見かけの分布容積（Vz/F）は、それぞれ 35.59644±9.37359L 及び 40.57935±14.75002L であった[1]。

16.3.2 血漿蛋白結合率
In vitro 試験において、トレプロスチニルのヒト血漿蛋白結合率は、96.1～96.3%（平衡透析法）、91.0%（限外ろ過法）であり、結合率に濃度依存性は認められなかった[4]。

16.4 代謝
In vitro 試験において、トレプロスチニルは主に CYP2C8（一部 CYP2C9）により代謝されることが示唆された。トレプロスチニルは各種 CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 及び 3A4）に対して顕著な阻害は示さなかった。また、ヒト肝細胞を用いた試験において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の顕著な誘導は認められなかった[5]。ヒト肺ミクロソーム及び S9 を用いた試験により、肺ではほとんど代謝されないと推定された[6]。[10. 参照]

16.5 排泄
健康成人 24 例にトレプロスチニルの注射剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与（2.5、5、10 又は 15ng/kg/分、150 分間）したとき、投与開始後 48 時間までに、未変化体及び未変化体のグルクロナイドとして、皮下投与ではそれぞれ投与量の 5.4～6.8%及び 11.2～15.0%、静脈内投与ではそれぞれ投与量の 4.5～6.1%及び 11.0～13.5%が尿中に排泄された[7]。

健康成人 6 例に ^{14}C で標識したトレプロスチニルの注射剤を持続皮下投与（15ng/kg/分、8 時間）したとき、投与開始後 224 時間までに、投与放射能の 78.6%が尿中に、13.4%が糞中に排泄された。尿中には、未変化体として投与放射能の 3.7%が排泄され、5 種の代謝物（3 種のトレプロスチニル 3-ヒドロキシオクチル側鎖の酸化体、未変化体のグルクロナイド、1 種の構造未同定代謝物）が、それぞれ投与放射能の 10.2～15.5%排泄された[8]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
透析を必要とする重度の腎機能障害患者 8 例にトレプロスチニルの経口剤 1mg を透析前及び透析後に単回投与した結果、健康成人と比べてトレプロスチニルの薬物動態に影響は認められなかった[9]（透析前投与時の AUC：39.1%低下、C_{max}：28.3%低下、透析後投与時の AUC：22.9%低下、C_{max}：6.7%上昇）（外国人データ）。[13.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者
軽度又は中等度（Child-Pugh 分類 A 又は B）の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者 9 例にトレプロスチニルの注射剤を持続皮下投与（10ng/kg/分、150 分間）したとき、軽度（5 例）及び中等度（4 例）の肝機能障害患者における C_{max} 及び AUC は、健康成人に比べて、軽度肝機能障害患者がそれぞれ 127%及び 161%、中等度肝機能障害患者がそれぞれ 340%及び 412%上昇した[10]（外国人データ）。[7.3、9.3 参照]

16.7 薬物相互作用
16.7.1 本剤の有効成分であるトレプロスチニルの注射剤を用いた海外臨床試験の成績
(1) アセトアミノフェン
健康成人 26 例にアセトアミノフェン 1000mg を 6 時間ごとに 7 回反復経口投与し、5 回目の投与の後、トレプロスチニルの注射剤を 15ng/kg/分で 6 時間併用持続皮下投与したとき、トレプロスチニルの薬物動態に影響は認められなかった[11]（外国人データ）。

(2) ワルファリン
健康成人 15 例にトレプロスチニルの注射剤を 5ng/kg/分（1 日目）及び 10ng/kg/分（2～9 日目）で持続皮下投与し、3 日目にワルファリン 25mg を併用経口投与したとき、血清中 *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、ワルファリンの抗凝固作用（プロトロンビン時間の国際標準比（INR）値）に影響は認められなかった[12]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 本剤の有効成分であるトレプロスチニルの経口剤を用いた海外臨床試験の成績
(1) ボセンタン
健康成人 23 例にトレプロスチニルの経口剤 1mg を 1 日 2 回とボセンタン 125mg を 1 日 2 回、4.5 日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びボセンタンの薬物動態に影響は認められなかった[13]（外国人データ）。

(2) シルデナフィル
健康成人 18 例にトレプロスチニルの経口剤 1mg を 1 日 2 回とシルデナフィル 20mg を 1 日 3 回、4.5 日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びシルデナフィルの薬物動態に影響は認められなかった[14]（外国人データ）。

(3) リファンピシン
健康成人 20 例にトレプロスチニルの経口剤 1mg を 1 日目（単独投与）及び 11 日目（併用投与）に経口投与し、リファンピシン 600mg を 3 日目から 12 日目に反復経口投与したとき、11 日目のトレプロスチニルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 16.6%及び 21.7%低下した[15]（外国人データ）。[10.2 参照]

(4) ゲムフィブロジル
健康成人 20 例にゲムフィブロジル（国内未承認）600mg を 1 日 2 回、4 日間反復経口投与し、3 日目にトレプロスチニルの経口剤 1mg を併用経口投与したとき、トレプロスチニルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 96.4%及び 91.6%上昇した[16]（外国人データ）。[10.2 参照]

(5) フルコナゾール
健康成人 20 例にフルコナゾールを 7 日間反復経口投与（1 日目 400mg、引き続き 200mg を 6 日間）し、6 日目にトレプロスチニルの経口剤 1mg を併用経口投与したとき、AUC がやや低下したものの（14.6%低下）、トレプロスチニルの薬物動態に顕著な影響は認められなかった[16]（外国人データ）。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第 II/III 相試験
肺動脈性肺高血圧症患者 17 例を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を 1 日 4 回吸入投与した。1 回 3 吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら最大 1 回 9 吸入（54μg）まで漸増した。治験期間を通じて、忍容性に問題があると認められた場合には、1 回 1 吸入（6μg）までの減量を可能とした。

主要評価項目である投与 12 週時の肺血管抵抗係数の変化率及び副次評価項目である投与 12 週時の投与後 10～60 分に評価した 6 分間歩行距離の開始時からの変化量に改善が認められた。

国内第 II/III 相試験における主要及び副次評価項目の変化

評価項目	n	開始時	変化量（12 週時）	変化率（12 週時）
肺血管抵抗係数[a,b]（Wood 単位・m^2）	17	11.621±2.670 [10.248, 12.994]	−4.675±2.999 [−6.217, −3.133]	−39.43±25.53% [−52.55%, −26.30%]
6 分間歩行距離[c,d]（m）	17	487.8±112.4 525.0	24.8±34.2 34.0	−

a）Mean±S.D. ［両側 95%信頼区間］
b）変化量（12 週時）及び変化率（12 週時）については吸入後の最良値
c）投与後 10～60 分に評価
d）Mean±S.D. 中央値

副作用発現頻度は、100%（17/17 例）であった。主な副作用は、頭痛 58.8%（10/17 例）、咳嗽 47.1%（8/17 例）、咽喉刺激感 29.4%（5/17 例）、ほてり 23.5%（4/17 例）であった[2]。

17.1.2 海外第 III 相試験
肺動脈性肺高血圧症患者 235 例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国間多施設共同並行群間比較試験において、本剤を 1 日 4 回吸入投与した。1 回 3 吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら 4 週時までに最大 1 回 9 吸入（54μg）まで増量した。忍容性に問題があると認められた場合には、1 回 1 吸入（6μg）までの減量を可能とした。

主要評価項目である投与 12 週時の投与後 10～60 分に評価した 6 分間歩行距離の開始時からの変化量は、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で有意に大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.00044）。

海外第 III 相試験における主要評価項目の変化

評価項目	投与群	n	開始時	変化量（12 週時）	差（Hodges-Lehmann 推定値）
6 分間歩行距離[a,b]（m）	本剤	115	359.0 [211～450]	21.6 [−318～135]	20.0 [8.0, 32.8][c]
	プラセボ	120	361.0 [204～448]	3.0 [−303～146]	

a）投与後 10～60 分に評価
b）中央値［最小値～最大値］
c）［両側 95%信頼区間］

副作用発現頻度は、本剤投与群で 76.5%（88/115 例）であった。本剤投与群の主な副作用は、咳嗽 51.3%（59/115 例）、頭痛 33.9%（39/115 例）、浮動性めまい、悪心及び潮紅各 14.8%（17/115 例）、咽喉刺激感 13.9%（16/115 例）、口腔咽頭痛 11.3%（13/115 例）で

あった[17]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プロスタサイクリンと同様に、トレプロスチニルは、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により、肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制し、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性を示すと考えられる。

18.2 肺高血圧症モデルにおける有効性

18.2.1 ウサギ摘出灌流肺に対して換気ガス中にトレプロスチニルを噴霧した結果、トロンボキサン A_2 誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制した[18]。

18.2.2 麻酔ラット及び麻酔ウサギに対してトレプロスチニルを吸入投与した結果、トロンボキサン A_2 誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制した[18]。

18.2.3 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットに対してトレプロスチニルを吸入投与した結果、生存率の低下を抑制した[18]。

18.2.4 麻酔ネコに対してトレプロスチニルを持続静脈内投与した結果、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[19]。

18.2.5 麻酔ブタ新生児に対してトレプロスチニルを急速静脈内投与した結果、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[20]。

18.3 血管拡張作用

18.3.1 トロンボキサン A_2 誘導体である U-46619 により収縮させたウサギ腸間膜動脈血管平滑筋を弛緩させた[21]（*in vitro*）。

18.3.2 イヌ及びネコへの持続静脈内投与により、肺動脈圧、肺血管抵抗、血圧及び全末梢血管抵抗が低下した[22]。

18.4 血小板凝集抑制作用

18.4.1 コラーゲンによるヒト血小板凝集及び ADP によるラット血小板凝集を抑制した[23]（*in vitro*）。

18.4.2 持続静脈内投与により、ADP によるウサギ血小板凝集を抑制した。また、皮下投与及び経口投与により、ADP によるラット血小板凝集を抑制した[23]。

18.4.3 持続静脈内投与により、イヌの冠動脈狭窄による血小板凝集に伴う冠血流量減少を抑制した[24]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トレプロスチニル（Treprostinil）

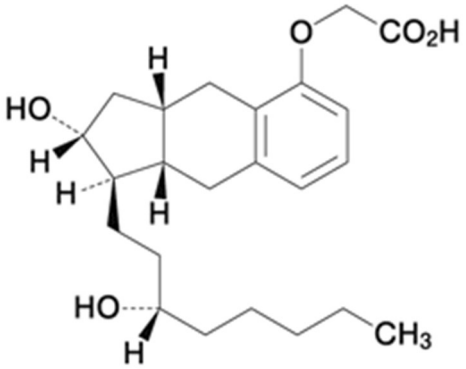
化　学　名：{[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-Hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-5-yl]oxy}acetic acid

分　子　式：$C_{23}H_{34}O_5$

分　子　量：390.51

性　　状：白色～淡黄色の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミ袋開封後は遮光して保存すること。[14.1 参照]

22. 包装

アンプル：2.9mL×30 管（1 袋中に 6 管×5 袋）

23. 主要文献

1) 持田製薬社内資料：国内第 I 相試験（トレプロスト吸入液：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.1）
2) 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：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.8）
3) 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：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.2）
4) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－トレプロスチニルのたん白結合の検討－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.4.3）
5) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－トレプロスチニルの代謝に関する検討（*in vitro*）－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.5）
6) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－*In vitro* におけるヒト肝・肺ミクロソーム及び S9 による代謝比較－（トレプロスト吸入液：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.4.5.1）
7) 大森庸子 他：Prog. Med. 2014；34（2）：333-348
8) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－トレプロスチニルのマスバランス－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1.5）
9) 持田製薬社内資料：海外第 I 相試験（トレプロスト吸入液：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.5）
10) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－肝機能障害患者におけるトレプロスチニルの薬物動態－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.3.1）
11) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－アセトアミノフェンとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.1）
12) Wade, M. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003；41（6）：908-915
13) Gotzkowsky, S. K. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2010；50（7）：829-834
14) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－シルデナフィルとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.4）
15) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－リファンピシンとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.5）
16) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－ゲムフィブロジル及びフルコナゾールとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.6）
17) 持田製薬社内資料：海外第 III 相試験（トレプロスト吸入液：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.6）
18) 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：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.6.2.2）
19) 持田製薬社内資料：薬理試験－低酸素負荷によるネコ肺高血圧症モデルにおける有効性－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
20) 持田製薬社内資料：薬理試験－低酸素負荷によるブタ肺高血圧症モデルにおける有効性－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
21) 持田製薬社内資料：薬理試験－ウサギ摘出腸間膜動脈における血管拡張作用（*in vitro*）－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
22) 持田製薬社内資料：薬理試験－イヌ及びネコにおける肺動脈圧及び肺血管抵抗に及ぼす影響－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
23) 持田製薬社内資料：薬理試験－ヒト、ラット及びウサギ血小板凝集に及ぼす影響（*in vitro* 及び *in vivo*）－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
24) 持田製薬社内資料：薬理試験－イヌにおける冠動脈狭窄による冠血流量減少に及ぼす影響－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MOCHIDA 持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）および用法・用量（案）

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

1.8.2.1.2 用法・用量（案）

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 18μg）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 54μg）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 吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量の設定根拠

MD-711 は、海外において既承認である（製品名：Tyvaso®）。MD-711 の国内における推奨用法・用量は、海外における用法・用量選択の経緯に持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験の成績を踏まえ検討した。

1.8.2.2.1.1 海外における用法・用量選択の経緯

United Therapeutics 社（以下、UT 社）は、肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）に対する治療薬として 2008 年 6 月に米国食品医薬品局（FDA）へ承認申請し、表 1.8.2-1 の効能・効果および用法・用量で 2009 年 7 月に承認された [1)]。

表 1.8.2-1 FDA で承認された際の効能・効果[a]および用法・用量[b]

INDICATIONS AND USAGE Tyvaso is indicated to increase walk distance in patients with WHO Group I pulmonary arterial hypertension and NYHA Class III symptoms. 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.
DOSAGE AND ADMINISTRATION Tyvaso is intended for oral inhalation using the Tyvaso Inhalation System, which consists of the Optineb-ir Model ON-100/7 (an ultrasonic, pulsed-delivery device) and its accessories. Tyvaso is dosed in 4 separate, equally spaced treatment sessions per day, during waking hours. 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 at approximately 1-2 week intervals, if tolerated, until the target dose of 9 breaths (54 mcg of treprostinil) is reached 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. The maximum recommended dosage is 9 breaths per treatment session, 4 times daily.

a：2011 年に適応症が「PAH（NYHA 機能分類クラス III）」から「PAH」に改訂された。
b：吸入に使用するネブライザの変更、適応追加に伴い、用法・用量の記載が一部変更となっている。

FDA へ承認申請した際の試験成績は以下のとおりであった。

海外第 I 相試験（試験番号 LRX-TRIUMPH BA.001、以下、LRX-TRIUMPH BA.001 試験）においては、健康成人 18 例に MD-711 3 吸入または 6 吸入を単回吸入投与もしくはトレプロスチニル注射剤を 15 ng/kg/min で 60 分間持続静脈内投与した。その結果、MD-711 を単回吸入投与したときの生物学的利用率は、61.52%（3 吸入）および 74.05%（6 吸入）であった。血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} および AUC_{last} は、MD-711 の用量の増加に伴って増加した。また、血漿中トレプロスチニル濃度は、治験薬投与後 4 時間でほぼ消失した。試験期間中の安全性の評価において、発現した有害事象は、いずれも軽度であった。

海外第 I 相試験（試験番号 RIN-PH-102、以下、RIN-PH-102 試験）においては、健康成人 40 例に MD-711 9 吸入、12 吸入、13 吸入、14 吸入、15 吸入またはプラセボを単回吸入投与した。その結果、血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} および AUC_{last} は、MD-711 の用量の増加に伴って増加傾向を示した。安全性の評価について、MD-711 群の 15 吸入時においては、83.3%（5/6 例）に有害事象が認められた。MD-711 群の 15 吸入投与時のみに 2 例以上に認められ、かつ 9～14 吸入投与時には認められなかった事象は、頭痛、咳嗽および胸痛であった。RIN-PH-102 試験の主な目的は、MD-711 の最大耐量を検討することであり、MD-711 群の 15 吸入投与時で胸痛および胸部不快感が各 2 例に認められ、そのうち 1 例に気管支収縮が認められたことから、15 吸入を超える用量への増量は中止され、健康成人における MD-711 の最大耐量は 14 吸入と判断された。

海外第 III 相試験（試験番号 LRX-TRIUMPH 001、以下、LRX-TRIUMPH 001 試験）においては、試験に先立って実施された幾つかの医師主導試験 [2)-5)]を基に用法・用量が設定された。その中でも、トレプロスチニルを低用量吸入投与（4 μg/mL のトレプロスチニル溶液を霧化し 6 分間持続吸入投与）した際に血行動態パラメータの改善が認められた [3)]こと、MD-711 を 3 吸入または 6 吸入単回吸入投与した際に血行動態パラメータの改善が認められた [4)]こと、MD-711 を 1 回 6 吸入または 9 吸入、1 日 4 回、12 週間吸入投与とした際に 6 分間歩行距離および血行動態パラメータの改善が認められたこと [5)]から、治験薬を 1 回 1 吸入～9 吸入、1 日 4 回、12 週間吸入投与とする用法・用量が設定された。

開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 吸入または 2 吸入に減量した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、4 週時までに、1 回量を 9 吸入まで漸増した。増量は、1 回量として最大 3 吸入ずつ行った。

その結果、12 週時のピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の中央値は、MD-711 群では 21.6 m、プラセボ群では 3.0 m であった。また、両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は 20.0 m［8.0, 32.8 m］であり、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群と比較して有意に改善した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.00044）。

有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 87.8%（101/115 例）および 83.3%（100/120 例）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上で MD-711 群における発現率がプラセボ群と比較して高値であった事象は、咳嗽、頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅、咽喉刺激感および口腔咽頭痛であった。死亡の発現率は、それぞれ 0.0%（0/115 例）および 0.8%（1/120 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 7.8%（9/115 例）および 10.8%（13/120 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 6.1%（7/115 例）および 3.3%（4/120 例）であった。重度の有害事象の発現率は、それぞれ 13.0%（15/115 例）および 15.8%（19/120 例）であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験においては、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者 206 例に MD-711（1 回 3 吸入～12 吸入）を 1 日 4 回、約 4 時間間隔で吸入投与した。

その結果、ピーク時 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、PAH の徴候・症状スコア、ニューヨーク心臓協会（以下、NYHA）心機能分類およびミネソタ心不全質問票（以下、MLWHF）において持続的な有効性が示唆された。

MD-711 を最大 5.4 年間長期吸入投与した結果、発現した主要な有害事象は、投与経路に特異的な事象（咳嗽、口腔咽頭痛等）および他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でもよく見られる事象（頭痛、悪心、浮動性めまい等）であり、LRX-TRIUMPH 001 試験で認められた事象と同様であった。

1.8.2.2.1.2 国内における推奨用法・用量について

MD-711 の国内での申請に際し、持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験は、国内第 I 相試験（試験番号 MD711101、以下、MD711101 試験）および国内第 II/III 相試験（試験番号 MD711102、以下、MD711102 試験）である。本申請資料では、UT 社が PAH の効能・効果取得時に海外で実施した臨床試験および市販後の試験、ならびに持田製薬株式会社が本申請に際し国内で実施した臨床試験を臨床データパッケージに含めた。国内における推奨用法・用量は、海外における用法・用量選択の経緯に持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験の成績を踏まえ検討し、FDA で PAH の効能・効果が承認された当時の用法・用量（表 1.8.2-1 参照）と同様に、1.8.2.1.2 項に示すとおり設定した。

以下、薬物動態、有効性および安全性の成績を示した。

1.8.2.2.1.2.1 薬物動態の成績

健康成人を対象とした MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験において、体重 60 kg に換算した血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} および AUC_{last} に両試験間で大きな差はみられなかったことから、MD-711 3 吸入または 6 吸入投与時の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

PAH 患者を対象とした MD711102 試験および海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-402、以下、RIN-PH-402 試験）において、MD-711 9 吸入を吸入投与した際の血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} および AUC_{last} の平均値は、RIN-PH-402 試験に比し、MD711102 試験で低かったが、両試験間での数値はバラツキの範囲内であったことから、PAH 患者における MD-711 の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

1.8.2.2.1.2.2 有効性の成績

MD711102 試験においては、PAH 患者 17 例に MD-711（1 回 1 吸入～9 吸入）を 1 日 4 回、約 4 時間間隔で吸入投与した。

開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題が認められた場合、1 回量を 1 吸入または 2 吸入に減量した。1 回 1 吸入または 2 吸入の吸入投与で被験者の忍容性に問題が認められた場合、投与を中止した。被験者の忍容性に問題がない場合、1 回量を 9 吸入まで増量し、維持した。増量は 7 日間以上各用量を投与した上で、1 回量として 3 吸入ずつ行った。また、治験期間を通じて、被験者の忍容性に問題が認められた場合、1 回量の減量を可能とした。

その結果、主要期において、MD-711 の最大 1 回投与量の平均値 ± 標準偏差は 8.5 ± 1.1 吸入であり、最大 1 回投与量到達までの日数の平均値 ± 標準偏差は 34.8 ± 21.7 日であった。MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は 76.5%（13/17 例）であり、9 吸入到達までの日数の平均値 ± 標準偏差は 31.4 ± 19.0 日であった。

主要エンドポイントである 12 週時における肺血管抵抗係数（以下、PVRI）の投与前からの変化率について、FAS（主要期）での変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−39.43 ± 25.53%［−52.55, −26.30%］であった。変化率の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。また、最良値のみならず、12 週時のいずれの時点（治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分）においても同様に、統計学的に有意な低下が認められた。PPS（主要期）でも同様であり、12 週時における PVRI の投与前からの変化率について、平均値の両側 95%信頼区間における上限値は、最良値のみならず 12 週時のいずれの時点（治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分）においても 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。

副次エンドポイントである 12 週時における肺血管抵抗（以下、PVR）および平均肺動脈圧（mean PAP）の投与前からの変化率についても、最良値の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。また、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量についても、平均値の両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められ、12 週時以降のいずれの評価時期においても、同様に変化量の平均値の両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められた。また、WHO 機能分類の投与前からの変化についても、いずれの評価時期においても改善した被験者は認められたが、悪化した被験者は認められなかった。

個別症例を検討した結果、17 例中 12 例は、12 週時における PVRI の投与前からの変化率、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量のいずれも改善しており、多くの症例で両指標の改善方向は一致していた。12 週時における PVRI の投与前からの変化率が悪化した症例が 1 例あったが、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量および他の指標では改善が認められていた。また、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量が悪化した症例が 4 例あったが、これらの症例では 12 週時における PVRI の投与前からの変化率に加え、他の指標も改善が認められており、各評価指標の改善方向に明らかな不整合はないと考えられた。

PVRI、PVR およびピーク時 6 分間歩行距離について、年齢区分別、性別、PAH の臨床分類別、PAH に対する治療薬の併用数別、12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量別および WHO 機能分類別に、各部分集団と全体集団の結果を比較した。一部の部分集団の例数が少なく評価が困難であったものの、いずれの部分集団においても特筆すべき部分集団は認められなかった。

ピーク時 6 分間歩行距離、トラフ時 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、WHO 機能分類/NYHA 心機能分類、MLWHF、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）および臨床症状悪化までの時間について、国内外の試験成績の比較検討を行い、試験間で大きな相違はないと考えた。

1.8.2.2.1.2.3 安全性の成績

MD711102 試験における安全性については、主要期および継続期 I において、有害事象および副作用は 17 例全例に認められた。主に認められた有害事象は、投与経路に特異的な事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛等）および他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも添付文書に記載のある事象（頭痛、ほてり、悪心、浮動性めまい等）であった。
MD711102 試験において良好な忍容性が認められており、主要期および継続期 I において、死亡および重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、継続期 I において 1 例（肺炎および肺血栓症）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰はそれぞれ回復および軽快であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（咳嗽および咽喉刺激感）に認められた。いずれも軽度であったものの、被験者による希望で治験を中止し、転帰は回復であった。

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性有害事象と全身性有害事象に大別し、MD711102 試験の成績を LRX-TRIUMPH 001 試験の成績と比較した。その結果、局所性有害事象においても全身性有害事象においても、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。加えて、MD-711 の薬理学的特性に基づき、また、MD-711 の米国添付文書 [6]および既承認のトレプロスチニル注射剤の国内添付文書 [7]で注意喚起している事象を参考に特定した注目すべき有害事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少）についても、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。臨床検査値、バイタルサインおよびその他の安全性に関する観察項目について、特段の懸念は認められなかった。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

MD-711 の使用上の注意（案）および設定根拠を表 1.8.3-1 に示した。

表 1.8.3-1 MD-711 の使用上の注意（案）および設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。 5.2 WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない。 5.3 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。	5.1：本剤の適正使用に対する注意を喚起するため設定した。 5.2：MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験にクラス I の被験者に対する臨床試験成績がないことから、設定した。 5.3：国内において、特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症および結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症に対する臨床試験成績がないことから、設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 吸入間隔は約 4 時間あけること。 7.2 本剤の吸入には TD-300 ネブライザを使用すること。［14.1 参照］ 7.3 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。［9.3、16.6.2 参照］	7.1、7.2：MD711102 試験の実施方法に基づき設定した。 7.3：軽度および中等度の肝機能障害のある患者では C_{max} がそれぞれ正常肝機能患者の約 2.27 および 4.40 倍となる可能性があることから、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。 8.2 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。 8.3 血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照] 8.4 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照] 8.5 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	8.1：重篤な疾患である肺高血圧症の患者が対象であることから、病態の変化および副作用へ適切に対応できることが重要と考え、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。 8.2：本剤は血管拡張作用を有しており、11.1 項に重大な副作用として設定した血圧低下について、適切に管理する必要があるため、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。 8.3、8.4：11.1 項に設定した重大な副作用について、適切に管理する必要があるため、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。 8.5：MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験において浮動性めまい等の副作用が認められており、判断力および操作技術の低下の可能性が否定できないことから、本剤の投与中に高所作業や自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意する必要があるため、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 肺静脈閉塞性疾患を有する患者** 投与しないことが望ましい。本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。 **9.1.2 高度に肺血管抵抗が上昇している患者** 肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下している。 **9.1.3 出血傾向のある患者** 本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長す	9.1.1：トレプロスチニル注射剤の海外市販後で、肺静脈閉塞性疾患の患者において肺水腫が増悪した症例が報告されている。本剤を含む肺血管拡張薬を肺静脈閉塞性疾患を有する患者に投与することにより肺循環血流量が増加し、生命に危険を及ぼす可能性のある肺水腫および肺うっ血を招く危険性が考えられることから、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。 9.1.2：肺血管抵抗が高度に上昇した

使用上の注意（案）	設定根拠
るおそれがある。 **9.1.4 低血圧の患者** 本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。	病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者は、心機能も著しく低下しており、本剤の投与による重篤な副作用（血圧低下および徐脈等）が発現するおそれがあることから、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。 **9.1.3**：本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、出血傾向のある患者では出血を助長するおそれがあることから、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。 **9.1.4**：低血圧の患者に投与すると、本剤の血管拡張作用により、さらに血圧を低下させ、場合によっては低血圧によるショック状態に陥るおそれもあることから、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。
9.3 肝機能障害患者 本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者を対象として有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していない。［7.3、16.6.2 参照］	本申請において、肝機能障害患者を対象とした新たな試験は実施していない。Tyvaso®の添付文書およびトレプロスチニル注射剤の国内添付文書の内容を参考に設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の発生率の増加が臨床曝露量の 4.4 倍に相当する曝露量で認められている。	国内では妊婦に対する使用経験はなく、海外においても安全性は確立していないことから設定した。また、動物実験（ラット、ウサギ）において本剤による催奇形作用は認められていないが、ウサギの胎児に骨格変異（腰肋骨）の出現率増加が認められたことから設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。	本剤の乳汁中への移行に関するデータはないが、類薬（ベラプロストナトリウム）においてラットで乳汁中への移行が報告されている。医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.38 より、非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であるものは「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と記載することになっていることから、設定し

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>た。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</td><td>国内患者対象臨床試験では、小児等に対する臨床試験成績はなく、海外においても安全性および有効性は確立していないことから、設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
一般に生理機能が低下していることが多い。</td><td>一般的に、高齢者では肝機能、腎機能、心機能が低下しており、若年患者に比べ、合併症や薬物治療が多いと考えられることから、用量の選択あるいは増量に注意が必要であると考え、設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主に CYP2C8 により代謝される。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧作用を有する薬剤
　カルシウム拮抗剤
　アンジオテンシン変換酵素阻害剤
　利尿剤
　プロスタグランジン E_1、E_2、I_2 誘導体製剤　等</td><td>過度の血圧低下が起こることがある。併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。</td><td>相互に降圧作用を増強することが考えられる。</td></tr>
<tr><td>抗凝固剤
　ワルファリンカリウム　等
血栓溶解剤
　ウロキナーゼ　等
血小板凝集抑制作用を有する薬剤
　アスピリン
　チクロピジン塩酸塩
　プロスタグランジン E_1、E_2、I_2 誘導体製剤　等
［16.7.1（2）参照］</td><td>出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。</td><td>相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。</td></tr>
<tr><td>CYP2C8 誘導剤
　リファンピシン　等
［16.7.2（3）参照］</td><td>本剤の AUC 及び C_{max} が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。</td><td>本剤の代謝酵素である CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
</table></td><td>本申請において、薬物相互作用に関する新たな試験は実施していない。トレプロスチニル注射剤の国内添付文書と同様に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
CYP2C8 阻害剤 デフェラシロクス ［16.7.2（4）参照］	本剤の AUC 及び C_{max} が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP2C8 を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 血圧低下**（1.5%）**、失神**（1.5%） 過度の血圧低下、失神があらわれることがある。 **11.1.2 出血**（頻度不明） 消化管出血又は鼻出血等があらわれることがある。 **11.1.3 血小板減少**（頻度不明）**、好中球減少**（頻度不明） ［8.3 参照］ **11.1.4 甲状腺機能亢進症**（頻度不明） ［8.4 参照］			トレプロスチニル注射剤の国内添付文書における重大な副作用のうち、注射剤特有の副作用（血流感染および注射部位の局所反応）を除く副作用について、同様に設定した。なお、血圧低下および失神は、MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験における発現率を記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>出血傾向</td><td></td><td>喀血、肺出血、鼻出血</td><td>不正子宮出血、結膜出血、紫斑</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅</td><td>ほてり、動悸、低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>下痢、軟便、嘔吐、腹痛</td><td>上腹部痛</td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td></td><td>顎痛、四肢痛</td><td>筋骨格痛</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛（37.1%）、浮動性めまい</td><td>頭部不快感、異常感</td><td>不眠症</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽（50.8%）、咽喉刺激感、口腔咽頭痛</td><td>口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、呼吸困難、喘鳴</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱</td><td>浮腫、倦怠感</td></tr>
</table>

</td><td>MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験で認められた副作用については、発現率および Tyvaso®の添付文書の内容を考慮して記載し、MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験では認められず、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書に記載済みの副作用については、頻度不明とした。ただし、注射剤特有の副作用（蜂巣炎を含む注射部位の局所反応）は除外した。</td></tr>
<tr><td>

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。

13.2 処置

トレプロスチニルは透析では除去されない。

［9.2、16.6.1 参照］

</td><td>13.1：Tyvaso®の添付文書を参考に設定した。なお、Tyvaso®の添付文書では、過量投与時に出現する症状（潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等）を示すとともに、処置として「症状が治まるまで一般的な支持療法を行うこと」としているが、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日　日薬連発第 54 号）No.39 より、過量投与時の処置については記載しないこととした。
13.2：透析を必要とする重度の腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（試験番号 TDE-PH-120）の成績に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。［7.2、20. 参照］

・本剤の変色又はアンプル内に微粒子が認められ

</td><td>Tyvaso®の添付文書を参考に、吸入剤の一般的な注意事項を考慮して設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
るものは使用しないこと。 ・吸入にあたり 1 アンプル全量をネブライザに移し、1 日の吸入が終了後ネブライザ内に残った液は捨てること。 ・本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。 ・本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつけること。また、本剤を吸入する際には、十分に換気すること。 ・本剤を飲み込まないこと。 ・アルミ袋を開封後、7 日以内に使用すること。また、未使用アンプルはアルミ袋に入れ、遮光保存すること。	

1.8.4 参考文献

1）United Therapeutics Corp. TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2009 年 7 月改訂.

2）Voswinckel R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H. Inhaled treprostinil [corrected] for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med. 2006 Jan 17;144(2):149-50.

3）Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 17;48(8):1672-81.

4）Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, et al. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. Pulm Pharmacol Ther. 2008 Oct;21(5):824-32.

5）Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1433-7.

6）United Therapeutics Corp. TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2022 年 5 月改訂.

7）持田製薬株式会社. トレプロスト®注射液 20mg、同注射液 50mg、同注射液 100mg、同注射液 200mg　添付文書. 2021 年 5 月改訂（第 2 版）.