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

1.12 添付資料一覧

持田製薬株式会社

第3部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
3.2　データ又は報告書								
3.2.S　原薬（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
3.2.S.1　一般情報（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
	3.2.S.1.1	－	名称（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）	国内	－	－	評価	
	3.2.S.1.2	－	該当なし	－	－	－	－	
	3.2.S.1.3	－	該当なし	－	－	－	－	
3.2.S.2　製造（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
	3.2.S.2.1	－	製造業者（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）	海外	－	－	評価	
	3.2.S.2.2	－	製造方法及びプロセス・コントロール（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）	海外	－	－	評価	
	3.2.S.2.3	－	原材料の管理（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）	海外	－	－	評価	
	3.2.S.2.4	－	該当なし	－	－	－	－	
	3.2.S.2.5	－	該当なし	－	－	－	－	
	3.2.S.2.6	－	製造工程の開発の経緯（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）	海外	－	－	評価	
3.2.S.3　特性（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
	3.2.S.3	－	該当なし	－	－	－	－	
3.2.S.4　原薬の管理（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
	3.2.S.4.1	－	該当なし	－	－	－	－	
	3.2.S.4.2	－	試験方法（分析方法）（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）	国内	－	－	評価	
	3.2.S.4.3	－	該当なし	－	－	－	－	
	3.2.S.4.4	－	ロット分析（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）	国内	－	－	評価	
	3.2.S.4.5	－	該当なし	－	－	－	－	
3.2.S.5　標準品又は標準物質（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
	3.2.S.5	－	該当なし	－	－	－	－	
3.2.S.6　容器及び施栓系（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
	3.2.S.6	－	該当なし	－	－	－	－	
3.2.S.7　安定性（トレプロスチニル、United Therapeutics Corporation）								
	3.2.S.7.1	－	該当なし	－	－	－	－	

第3部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	3.2.S.7.2	－	該当なし	－	－	－	－	
	3.2.S.7.3	－	該当なし	－	－	－	－	
3.2.P　製剤（MD-711、吸入液剤）								
3.2.P.1　製剤及び処方（MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.1	－	製剤及び処方（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
3.2.P.2　製剤開発の経緯（MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.2.1	－	製剤成分（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.2	－	製剤（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.3	－	製造工程の開発の経緯（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.4-1	－	[redacted]MD-711[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.4-2	－	[redacted]MD-711製剤に用いる[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.4-3	－	[redacted]MD-711[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.4-4	－	[redacted]MD-711[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.5	－	微生物学的観点からみた特徴（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.2.6	－	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
3.2.P.3　製造（MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.3.1	－	製造者（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.2	－	製造処方（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.3	－	製造工程及びプロセス・コントロール（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.4	－	重要工程及び重要中間体の管理（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-1	－	プロセス・バリデーション／プロセス評価（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-2	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-3	－	[redacted]	国内	－	－	評価	

第3部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	3.2.P.3.5-4	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-5	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-6	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-7	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-8	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-9	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.3.5-10	－	[redacted]	国内	－	－	評価	
3.2.P.4　添加剤の管理（MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.4.1	－	規格及び試験方法（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.4.2	－	試験方法（分析方法）（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.4.4	－	規格及び試験方法の妥当性（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.4.5	－	ヒト又は動物起源の添加剤（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.4.6	－	新規添加剤（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
3.2.P.5　製剤の管理（MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.5.1	－	規格及び試験方法（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.2	－	試験方法（分析方法）（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.3-1	－	試験方法（分析方法）のバリデーション（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.3-2	－	[redacted]	海外	－	－	評価	
	3.2.P.5.3-3	－	2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（トレプロスト注射液、注射剤）	国内	－	－	評価	

第3部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	3.2.P.5.3-4	－	[redacted]MD-711 製剤の[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.3-5	－	[redacted]MD-711製剤の[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.3-6	－	[redacted]MD-711の実測値の取得[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.3-7	－	[redacted]MD-711の実測値の取得[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.4	－	ロット分析（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.5-1	－	不純物の特性（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.5-2	－	[redacted]MD-711の[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.5-3	－	[redacted]MD-711の[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.5-4	－	[redacted]MD-711製剤の[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.6-1	－	規格及び試験方法の妥当性（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.6-2	－	[redacted]MD-711の実測値の取得[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.6-3	－	[redacted]MD-711の実測値の取得[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.6-4	－	[redacted]MD-711の[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.5.6-5	－	[redacted]MD-711の[redacted]	国内	－	－	評価	
3.2.P.6　標準品又は標準物質（MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.6	－	標準品又は標準物質（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
3.2.P.7　容器及び施栓系 （MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.7	－	容器及び施栓系 （MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
3.2.P.8　安定性（MD-711、吸入液剤）								
	3.2.P.8.1	－	安定性のまとめ及び結論（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.3-1	－	安定性データ（MD-711、吸入液剤）	国内	－	－	評価	

第3部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	3.2.P.8.3-2	－	[redacted]MD-711の加速試験[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.3-3	－	[redacted]MD-711[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.3-4	－	[redacted]MD-711の加速試験[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.3-5	－	[redacted]MD-711の苛酷試験[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.3-6	－	[redacted]MD-711の苛酷試験[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.3-7	－	[redacted]MD-711の苛酷試験[redacted]	国内	－	－	評価	
	3.2.P.8.3-8	－	[redacted]MD-711の長期保存試験	国内	－	－	評価	
3.2.A　その他								
	該当なし	－	－	－	－	－	－	
3.2.R　各極の要求資料								
	該当なし	－	－	－	－	－	－	
3.3　参考文献								
	該当なし	－	－	－	－	－	－	

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
4.2　試験報告書								
4.2.1　薬理試験								
4.2.1.1　効力を裏付ける試験								
	4.2.1.1.1	－	Preclinical data inhaled treprostinil	海外	－	－	参考	無
	4.2.1.1.2	[redacted]05	Treprostinil: an exploratory efficacy study of oral and inhalation combination dosing in Sprague-Dawley rats	海外	－	－	評価	無
4.2.1.2　副次的薬理試験								
	該当なし							
4.2.1.3　安全性薬理試験								
	4.2.1.3.1	[redacted]583001	Cardiovascular assessment of intravenously administered treprostinil sodium to conscious, radiotelemetry-instrumented beagle dogs	海外	－	－	評価	無
	4.2.1.3.2	[redacted]78	Treprostinil: acute effects on respiratory function following inhalation administration in the conscious CD® IGS rat (safety pharmacology study)	海外	－	－	評価	無
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
	該当なし							
4.2.2　薬物動態試験								
4.2.2.1　分析法およびバリデーション報告書								
	4.2.2.1.1	[redacted]15C	Method validation report for the determination of UT-15 in rat plasma (K_3EDTA) using LC-API/MS/MS	海外	－	－	参考	無

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	4.2.2.1.2	[redacted]22	Validation of an LC/MS/MS method using UPLC for the quantitation of treprostinil from 0.0250 ng/mL to 15.0 ng/mL in K_3-EDTA rat plasma	海外	－	－	参考	無
	4.2.2.1.3	[redacted]04	Partial validation of a UPLC/MS/MS method [redacted] for the quantitation of treprostinil from 0.0250 ng/mL to 15.0 ng/mL in K_3-EDTA rat plasma using treprostinil-d4 as the internal standard	海外	－	－	参考	無
	4.2.2.1.4	[redacted]15B	Method validation report for the determination of UT-15 (treprostinil) in dog plasma (K_3EDTA) using LC-API/MS/MS	海外	－	－	参考	無
4.2.2.2　吸収								
	4.2.2.2.1	[redacted]51	Treprostinil: single dose inhalation pharmacokinetic study in Sprague Dawley rats	海外	－	－	評価	無
	4.2.2.2.2	[redacted]86	Treprostinil: a supplemental single dose inhalation pharmacokinetic study in Sprague Dawley rats	海外	－	－	評価	無
4.2.2.3　分布								
	該当なし							
4.2.2.4　代謝								
	4.2.2.4.1	[redacted]88	Direct comparison of the metabolism of treprostinil in human pulmonary and hepatic microsomes and S9 fractions	海外	－	－	評価	無
4.2.2.5　排泄								
	該当なし							
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	4.2.2.6.1	[redacted]124	Evaluation of the interaction between UT-15C (treprostinil diethanolamine) and Tracleer (bosentan) and of UT-15C and Revatio (sildenafil citrate) using primary cultures of human hepatocytes	海外	－	－	評価	無
4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
	該当なし							
4.2.3　毒性試験								
4.2.3.1　単回投与毒性試験								
	4.2.3.1.1	[redacted]54	A single-dose and 7-day dose range finding inhalation study in the albino rat	海外	－	－	参考	無
	4.2.3.1.2	[redacted]55	A single-dose escalation and a 7-day dose range finding inhalation study in the dog	海外	－	－	参考	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験（用量設定試験およびTK評価を含む）								
	4.2.3.2.1	[redacted]56	A 13-week inhalation toxicity study of a nebulized aerosol formulation in the albino rat followed by a 4-week recovery period	海外	－	－	評価	無
	4.2.3.2.2	[redacted]57	A 13-week inhalation toxicity study of a nebulized aerosol formulation in the beagle dog followed by a 4-week recovery period	海外	－	－	評価	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1　*In vitro* 試験								
	該当なし							
4.2.3.3.2　*In vivo* 試験								
	該当なし							
4.2.3.4　がん原性試験								

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.4.1	**長期がん原性試験（用量設定試験およびTK評価を含む）**							
	4.2.3.4.1.1	[redacted]02	Treprostinil: a 13-week inhalation toxicity study in Sprague-Dawley rats with a 4-week treatment-free observation period	海外	－	－	評価	無
	4.2.3.4.1.2	[redacted]76	Treprostinil: a 104-week inhalation carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats	海外	－	－	評価	無
	4.2.3.4.1.3	[redacted]00010	A 2-year carcinogenicity study of UT-15C administered by oral gavage in Sprague Dawley rats	海外	－	－	評価	無
4.2.3.4.2	**短期または中期がん原性試験**							
	4.2.3.4.2.1	[redacted]	UT-15C: 26-week repeated dose oral carcinogenicity study in Tg rasH2 mice	海外	－	－	評価	無
4.2.3.4.3	**その他の試験**							
	該当なし							
4.2.3.5	**生殖発生毒性試験（用量設定試験を含む）**							
4.2.3.5.1	**受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験**							
	該当なし							
4.2.3.5.2	**胚・胎児発生に関する試験**							
	該当なし							
4.2.3.5.3	**出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験**							
	該当なし							
4.2.3.5.4	**新生児を用いた試験**							
	該当なし							
4.2.3.6	**局所刺激性試験**							
	該当なし							
4.2.3.7	**その他の毒性試験**							
4.2.3.7.1	**抗原性試験**							
	該当なし							
4.2.3.7.2	**免疫毒性試験**							

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	該当なし							
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験								
	該当なし							
4.2.3.7.4　依存性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.7.7　その他の試験								
	該当なし							
4.3　参考文献								
4.3.1　非臨床試験の概括評価								
	4.3.1.1	—	Clinical insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension.	—	Rich S.	Chest. 1998; 114:237S-41S.	—	—
	4.3.1.2	—	Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis.	—	Ghamra ZW, Dweik RA.	Cleve Clin J Med. 2003;70:S2-8.	—	—
	4.3.1.3	—	Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension.	—	Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al.	J Am Coll Cardiol. 2004;43:13S-24S.	—	—
	4.3.1.4	—	Pulmonary arterial hypertension.	—	Farber HW, Loscalzo J.	N Engl J Med. 2004;351:1655-65.	—	—
	4.3.1.5	—	Pulmonary arterial hypertension.	—	Raiesdana A, Loscalzo J.	Ann Med. 2006;38:95-110.	—	—

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所 (国内/海外)	著者	出典	評価/ 参考	申請電子データの有無
	4.3.1.6	—	Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension.	—	Jain S, Ventura H, deBoisblanc B.	Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11:104-9.	—	—
	4.3.1.7	—	Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension.	—	Chan SY, Loscalzo J.	J Mol Cell Cardiol. 2008;44:14-30.	—	—
	4.3.1.8	—	肺高血圧症治療薬の最近の進歩:エンドセリンシステムから見た作用機序.	—	堀之内孝宏, 真崎雄一, 寺田晃士, 東恒仁, 三輪聡一.	日本薬理学雑誌. 2016;148:231-8.	—	—
	4.3.1.9	—	トレプロスチニル(トレプロスト®注射液)の薬理学的特徴および臨床試験成績.	—	齋藤亮, 大森庸子.	日本薬理学雑誌. 2016;147:56-62.	—	—
	4.3.1.10	—	吸入剤の研究開発の進め方—特に吸入剤特有の包括的な評価—.	—	小栗候二郎.	Drug Delivery System. 2005;20:610-9.	—	—
	4.3.1.11	—	吸入剤の粒子設計.	—	竹内洋文, 山本浩充, 川島嘉明.	粉体工学会誌. 2002;39:108-13.	—	—
	4.3.1.12	—	Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies.	—	Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM.	J Am Coll Cardiol. 1997;29:709-15.	—	—
	4.3.1.13	—	Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone.	—	Chadha C, Pritzker M, Mariash CN.	Endocr Pract. 2009;15:116-21.	—	—
	4.3.1.14	—	Thyroid dysfunction in patients with pulmonary artery hypertension (PAH): the effect of therapies affecting the prostanoid pathway.	—	Menon AA, Sahay S, Braverman LE, Farber HW.	Lung. 2019;197:761-8.	—	—
4.3.2　緒言								

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	該当なし							
4.3.3　薬理試験								
	4.3.3.1	—	Clinical insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension.	—	Rich S.	Chest. 1998; 114:237S-41S.	—	—
	4.3.3.2	—	Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis.	—	Ghamra ZW, Dweik RA.	Cleve Clin J Med. 2003;70:S2-8.	—	—
	4.3.3.3	—	Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension.	—	Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al.	J Am Coll Cardiol. 2004;43:13S-24S.	—	—
	4.3.3.4	—	Pulmonary arterial hypertension.	—	Farber HW, Loscalzo J.	N Engl J Med. 2004;351:1655-65.	—	—
	4.3.3.5	—	Pulmonary arterial hypertension.	—	Raiesdana A, Loscalzo J.	Ann Med. 2006;38:95-110.	—	—
	4.3.3.6	—	Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension.	—	Jain S, Ventura H, deBoisblanc B.	Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11:104-9.	—	—
	4.3.3.7	—	Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension.	—	Chan SY, Loscalzo J.	J Mol Cell Cardiol. 2008;44:14-30.	—	—
	4.3.3.8	—	肺高血圧症治療薬の最近の進歩：エンドセリンシステムから見た作用機序.	—	堀之内孝宏, 真崎雄一, 寺田晃士, 東恒仁, 三輪聡一.	日本薬理学雑誌. 2016;148:231-8.	—	—

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所 (国内/海外)	著者	出典	評価/ 参考	申請電子データの有無
	4.3.3.9	—	トレプロスチニル(トレプロスト®注射液)の薬理学的特徴および臨床試験成績.	—	齋藤亮, 大森庸子.	日本薬理学雑誌. 2016;147:56-62.	—	—
	4.3.3.10	—	吸入剤の研究開発の進め方—特に吸入剤特有の包括的な評価—.	—	小栗候二郎.	Drug Delivery System. 2005;20:610-9.	—	—
	4.3.3.11	—	吸入剤の粒子設計.	—	竹内洋文, 山本浩充, 川島嘉明.	粉体工学会誌. 2002;39:108-13.	—	—
	4.3.3.12	—	ラットのモノクロタリン誘発による実験的肺高血圧症モデルに対するエリスロポエチン投与の有効性.	—	五十嵐登.	新潟医学会雑誌. 2008;120:184-93.	—	—
	4.3.3.13	—	Animal models of pulmonary hypertension: getting to the heart of the problem.	—	Dignam JP, Scott TE, Kemp-Harper BK, Hobbs AJ.	Br J Pharmacol. 2021;1-27. doi: 10.1111/bph.15444.	—	—
	4.3.3.14	—	Chapter32 drugs used for the treatment of myocardial ischemia. In the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed.	—	Robertson RM, Robertson D.	McGraw-Hill: United States of America; 1996. p.759-79.	—	—
	4.3.3.15	—	Variations in hemodynamic parameters and ECG in healthy conscious freely moving telemetrized beagle dogs.	—	Soloviev MV, Hamlin RL, Shellhammer LJ, Barrett RM, Wally RA, Birchmeier PA, et al.	Cardiovascular Toxicology. 2006;6:51-62.	—	—
4.3.4　薬物動態試験								
	該当なし							
4.3.5　毒性試験								
	4.3.5.1	—	Guidance document on inhalation toxicity studies. Series on testing and assessment. No. 39 (2nd edition).	—	OECD (2018).	ENV/JM/MONO(2009)28/REV1. OECD, Paris.	—	—

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所 (国内/海外)	著者	出典	評価/ 参考	申請電子データの有無
	4.3.5.2	－	特集「エアロゾル粒子の呼吸器内沈着と生体影響」. 小動物における呼吸器管内の粒子沈着とクリアランス.	－	田中勇武.	エアロゾル研究. 1988;3:104-10.	－	－
	4.3.5.3	－	呼吸器系の毒性.	－	長野嘉介.	日薬理誌. 2009;133:87-90.	－	－
	4.3.5.4	－	Characterizing “adversity” of pathology findings in nonclinical toxicity studies: results from the 4th ESTP International Expert Workshop.	－	Palazzi X, Burkhardt JE, Caplain H, Dellarco V, Fant P, Foster JR, et al.	Toxicol Pathol. 2016;44:810-24.	－	－
	4.3.5.5	－	Toxicologic pathology forum*: opinion on designation of adverse and nonadverse histopathological findings in toxicity studies: the pathologist's dilemma.	－	Gopinath C, Mowat V.	Toxicol Pathol. 2019;47:564-73.	－	－
	4.3.5.6	－	Toxicologic significance of histologic change in the larynx of the rat following inhalation exposure: a critical review.	－	Osimitz TG, Droege W, Finch JM.	Toxicol Appl Pharmacol. 2007;225:229-37.	－	－
	4.3.5.7	－	1st international ESTP expert workshop: "Larynx squamous metaplasia". A re-consideration of morphology and diagnostic approaches in rodent studies and its relevance for human risk assessment.	－	Kaufmann W, Bader R, Ernst H, Harada T, Hardisty J, Kittel B, et al.	Exp Toxicol Pathol. 2009;61:591-603.	－	－
	4.3.5.8	－	STP position paper: interpreting the significance of increased alveolar macrophages in rodents following inhalation of pharmaceutical materials.	－	Nikula KJ, McCartney JE, McGovern T, Miller GK, Odin M, Pino MV, et al.	Toxicol Pathol. 2014;42:472-86.	－	－

第4部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所 (国内/海外)	著者	出典	評価/ 参考	申請電子 データの 有無
	4.3.5.9	—	Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies.	—	Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM.	J Am Coll Cardiol. 1997;29:709-15.	—	—
	4.3.5.10	—	Effect of immpbilization stress on testicular germ cell apoptosis in rats.	—	Yazawa H, Sasagawa I, Ishigooka M, Nakada T.	Hum Reprod. 1999;14:1806-10.	—	—
	4.3.5.11	—	Experimentally induced cryptorchidism increases apoptosis in rat testis.	—	Shikone T, Billig H, Hsueh AJW.	Biol Reprod. 1994;51:865-72.	—	—
	4.3.5.12	—	Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone.	—	Chadha C, Pritzker M, Mariash CN.	Endocr Pract. 2009;15:116-21.	—	—
	4.3.5.13	—	Thyroid dysfunction in patients with pulmonary artery hypertension (PAH): the effect of therapies affecting the prostanoid pathway.	—	Menon AA, Sahay S, Braverman LE, Farber HW.	Lung. 2019;197:761-8.	—	—

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
5.3　臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
	該当なし							
5.3.1.2　比較BA試験および生物学的同等性(BE)試験報告書								
	該当なし							
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
	該当なし							
5.3.1.4　生物学的および理化学的分析法検討報告書								
	5.3.1.4.1	[redacted]	分析法バリデーション報告書（[redacted]）	国内	－	－	－	－
	5.3.1.4.2	[redacted]	分析法バリデーション報告書（[redacted]）	海外	－	－	－	－
	5.3.1.4.3	[redacted]	分析法バリデーション報告書（[redacted]）	海外	－	－	－	－
	5.3.1.4.4	[redacted]	分析法バリデーション報告書（[redacted]）	海外	－	－	－	－
	5.3.1.4.5	[redacted]	分析法バリデーション報告書（[redacted]）	国内	－	－	－	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
	該当なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPKおよび初期忍容性試験報告書								
	5.3.3.1.1	MD711101	国内第I相試験（試験番号MD711101）	国内	－	－	評価	有
	5.3.3.1.2	LRX-TRIUMPH BA.001	海外第I相（BA）試験（試験番号LRX-TRIUMPH BA.001）	海外	－	－	参考	有
	5.3.3.1.3	RIN-PH-102	海外第I相試験（試験番号RIN-PH-102）	海外	－	－	参考	無
5.3.3.2　患者におけるPKおよび初期忍容性試験報告書								
	5.3.3.2.1	RIN-PH-402	海外第IV相試験（試験番号RIN-PH-402）	海外	－	－	参考	無
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
	5.3.3.3.1	TDE-PH-120	海外第I相試験（試験番号TDE-PH-120）	海外	－	－	参考	無
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
	該当なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
	該当なし							
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
	該当なし							
5.3.5　有効性および安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	5.3.5.1.1	LRX-TRIUMPH 001	海外第III相試験（試験番号LRX-TRIUMPH 001）	海外	－	－	評価	有
	5.3.5.1.2	LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験	海外第III相試験（試験番号LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験）	海外	－	－	評価	有
5.3.5.2　非対照試験報告書								
	5.3.5.2.1	MD711102	国内第II/III相試験（試験番号MD711102）（[redacted]）	国内	－	－	評価	有
	5.3.5.2.2	MD711102	国内第II/III相試験（試験番号MD711102）	国内	－	－	評価	有
	5.3.5.2.3	RIN-PH-401	海外第IV相試験（試験番号RIN-PH-401）	海外	－	－	参考	無
	5.3.5.2.4	RIN-PH-403	海外第IV相試験（試験番号RIN-PH-403）	海外	－	－	参考	無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
	5.3.5.3.1	－	承認申請用解析報告書	国内、海外	－	－	－	－
	5.3.5.3.2	－	承認申請用解析報告書2	国内	－	－	－	－
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
	該当なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
	5.3.6.1	RIN-PH-404	海外第IV相試験（試験番号RIN-PH-404）	海外	－	－	参考	無
	5.3.6.2	－	定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）	海外	－	－	－	－
5.3.7　患者データ一覧表および症例記録								
5.3.7.1　症例一覧表								
	該当なし							
5.3.7.2　有害事象一覧表								
	5.3.7.2.1	MD711101	有害事象一覧表（試験番号MD711101）	国内	－	－	評価	有
	5.3.7.2.2	LRX-TRIUMPH BA.001	有害事象一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH BA.001）	海外	－	－	参考	有
	5.3.7.2.3	RIN-PH-102	有害事象一覧表（試験番号RIN-PH-102）	海外	－	－	参考	無
	5.3.7.2.4	TDE-PH-120	有害事象一覧表（試験番TDE-PH-120）	海外	－	－	参考	無
	5.3.7.2.5	LRX-TRIUMPH 001	有害事象一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH 001）	海外	－	－	評価	有
	5.3.7.2.6	LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験	有害事象一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験）	海外	－	－	評価	有
	5.3.7.2.7	MD711102	有害事象一覧表（試験番号MD711102）（[redacted]）	国内	－	－	評価	有
	5.3.7.2.8	MD711102	有害事象一覧表（試験番号MD711102）	国内	－	－	評価	有
	5.3.7.2.9	RIN-PH-401	有害事象一覧表（試験番号RIN-PH-401）	海外	－	－	参考	無
	5.3.7.2.10	RIN-PH-403	有害事象一覧表（試験番号RIN-PH-403）	海外	－	－	参考	無

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表								
	5.3.7.3.1	LRX-TRIUMPH 001	重篤な有害事象一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH 001）	海外	－	－	評価	有
	5.3.7.3.2	LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験	重篤な有害事象一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験）	海外	－	－	評価	有
	5.3.7.3.3	MD711102	重篤な有害事象一覧表（試験番号MD711102）	国内	－	－	評価	有
	5.3.7.3.4	RIN-PH-401	重篤な有害事象一覧表（試験番号RIN-PH-401）	海外	－	－	参考	無
	5.3.7.3.5	RIN-PH-403	重篤な有害事象一覧表（試験番号RIN-PH-403）	海外	－	－	参考	無
5.3.7.4　臨床検査値異常変動一覧表								
	5.3.7.4.1	MD711101	臨床検査値一覧表（試験番号MD711101）	国内	－	－	評価	有
	5.3.7.4.2	LRX-TRIUMPH BA.001	臨床検査値一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH BA.001）	海外	－	－	参考	有
	5.3.7.4.3	RIN-PH-102	臨床検査値一覧表（試験番号RIN-PH-102）	海外	－	－	参考	無
	5.3.7.4.4	TDE-PH-120	臨床検査値一覧表（試験番TDE-PH-120）	海外	－	－	参考	無
	5.3.7.4.5	LRX-TRIUMPH 001	臨床検査値一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH 001）	海外	－	－	評価	有
	5.3.7.4.6	LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験	臨床検査値一覧表（試験番号LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験）	海外	－	－	評価	有
	5.3.7.4.7	MD711102	臨床検査値一覧表（試験番号MD711102）（[redacted]）	国内	－	－	評価	有
	5.3.7.4.8	MD711102	臨床検査値一覧表（試験番号MD711102）	国内	－	－	評価	有
	5.3.7.4.9	RIN-PH-401	臨床検査値一覧表（試験番号RIN-PH-401）	海外	－	－	参考	無
5.3.7.5　臨床検査値の変動の図								
	5.3.7.5.1	RIN-PH-401	臨床検査値の変動の図（試験番号RIN-PH-401）	海外	－	－	参考	無
5.4　参考文献								
	5.4.1	－	肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）	－	一般社団法人日本循環器学会	[cited 2021 Dec 28]; [114 pages]. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf.	－	－

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	5.4.2	－	令和元年度末現在 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数	－	公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター	[cited 2021 Dec 24]; [11 pages]. Available from: https://www nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2021/03/koufu20201.pdf.	－	－
	5.4.3	－	特集, 肺高血圧症の病態と治療2016 Up to Date: 肺高血圧症に対する肺選択的薬剤効果を目指して	－	坂尾誠一郎	呼と循. 2016;64(6):588-92.	－	－
	5.4.4	－	Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension	－	Hill NS, Preston IR, Roberts KE	Respir Care. 2015 Jun;60(6):794-802.	－	－
	5.4.5	－	Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis	－	Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH	J Clin Med. 2019 Apr 9;8(4):481.	－	－
	5.4.6	－	Inhaled treprostinil [corrected] for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension	－	Voswinckel R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H	Ann Intern Med. 2006 Jan 17;144(2):149-50.	－	－
	5.4.7	－	Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies	－	Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, et al	J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 17;48(8):1672-81.	－	－
	5.4.8	－	Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension	－	Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, et al	Pulm Pharmacol Ther. 2008 Oct;21(5):824-32.	－	－

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	5.4.9	－	Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension	－	Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ	J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1433-7.	－	－
	5.4.10	－	特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療ガイドライン	－	日本肺高血圧・肺循環学会	[cited 2021 Dec 14]; [74 pages]. Available from: http://jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf.	－	－
	5.4.11	－	Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)	－	Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al	Circulation. 2010 Jul 13;122(2):164-72.	－	－
	5.4.12	－	Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era	－	Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al	Circulation. 2010 Jul 13;122(2):156-63.	－	－
	5.4.13	－	Efficacy and Safety of Inhaled Iloprost in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension - Insights From the IBUKI and AIR Studies	－	Saji T, Myoishi M, Sugimura K, Tahara N, Takeda Y, Fukuda K, et al	Circ J. 2016;80(4):835-42.	－	－
	5.4.14	－	Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials	－	Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM	J Heart Lung Transplant. 2011 Sep;30(9):982-9.	－	－

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内/海外）	著者	出典	評価/参考	申請電子データの有無
	5.4.15	－	血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について	－	一般社団法人日本心不全学会	[cited 2021 Dec 14]; [3 pages]. Available from: http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403 html.	－	－
	5.4.16	－	1-1.特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症（I/HPAH）の診断と治療方針	－	波多野将	波多野将編. 肺高血圧症診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2020. p.29-30.	－	－
	5.4.17	－	TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2009年7月改訂	－	United Therapeutics Corp	－	－	－
	5.4.18	－	TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2022年5月改訂	－	United Therapeutics Corp	－	－	－
	5.4.19	－	REMODULIN® PRESCRIBING INFORMATION. 2021年7月改訂	－	United Therapeutics Corp	－	－	－
	5.4.20	－	「心不全のモニタリングと治療：バイオマーカーから遠隔モニタリングまで」：心不全における心筋トロポニン測定	－	佐藤幸人, 藤原久義, 鷹津良樹	日本心臓病学会誌. 2012;7(2):146-51.	－	－
	5.4.21	－	TRACLEER® tablets　PRESCRIBING INFORMATION. 2019年5月改訂	－	Actelion Pharmaceuticals US, Inc	－	－	－
	5.4.22	－	Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension	－	Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al	N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2522-33.	－	－

第5部　添付資料一覧

項目	資料番号	試験番号	表題	実施場所 (国内/海外)	著者	出典	評価/ 参考	申請電子 データの 有無
	5.4.23	－	Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia	－	Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al	Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801914.	－	－
	5.4.24	－	Standards of care in pulmonary hypertension	－	Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gó mez MÁ, Oribe M, Martínez A, et al	Rev Esp Cardiol. 2008 Feb;61(2):170-84.	－	－
	5.4.25	－	Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers	－	Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, Hunt T, Wade M	J Cardiovasc Pharmacol. 2004 Aug;44(2):209-14.	－	－
	5.4.26	－	Switching inhaled iloprost formulations in patients with pulmonary arterial hypertension: the VENTASWITCH Trial	－	Richter MJ, Stollfuß B, Roitenberg A, Kleinjung F, Graeff V, Berghaus S, et al	Pulm Circ. 2018 Oct-Dec;8(4):1-7.	－	－
	5.4.27	－	Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension	－	Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB, et al	Cardiovasc Ther. 2013 Feb;31(1):38-44.	－	－