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）

持田製薬株式会社

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。

X4
** 20YY 年 MM 月改訂（第 4 版、効能変更、用法変更、用量変更）
＊ 2024 年 4 月改訂（第 3 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	30400AMX00453000
販売開始	2023 年 5 月

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
○間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
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。
〈肺動脈性肺高血圧症〉
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。
〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉
** 5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（間質性肺疾患の臨床分類等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。
** 5.5 WHO 機能分類クラス IV 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
〈肺動脈性肺高血圧症〉
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。
〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉
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、3 日以上の間隔で、1 回 1 吸入ずつ、最大 12 吸入（トレプロスチニルとして 72μg）まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

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/J 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。
8.6 類薬では、吸入時に致死的な気管支痙攣が報告されている。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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（トレプロスチニルとして 72μg 吸入投与時）の 3.1 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。

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

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。

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**（1.6%）、**失神**（1.3%）

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、筋肉痛	
**	精神神経系	頭痛、浮動性めまい	頭部不快感、異常感、不眠症	
** *	呼吸器	咳嗽（45.7%）、咽喉刺激感、呼吸困難	口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、喘鳴	喀痰
**	皮膚		発疹、そう痒症	
**	その他		発熱、倦怠感、浮腫	

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

医療従事者は、患者に TD-300/J ネブライザを渡す際に、正しい使用方法を十分に指導すること。また、以下の点に注意するよう指導すること。［7.2、20. 参照］

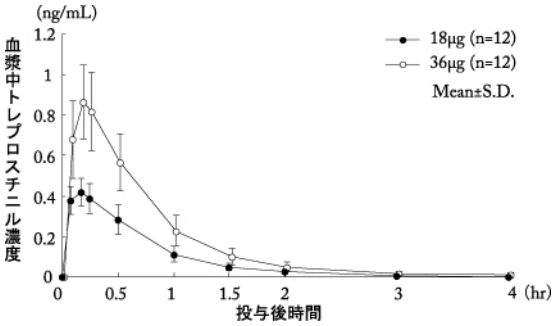
- 本剤の変色又はアンプル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。
- 吸入にあたり 1 アンプル全量をネブライザに移し、1 日の吸入が終了後ネブライザ内に残った液は捨てること。
- 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。
- 本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつけること。また、本剤を吸入する際には、十分に換気すること。
- 本剤を飲み込まないこと。
- アルミ袋を開封後、2 ヵ月以内に使用すること。また、未使用アンプルはアルミ袋に入れ、遮光保存すること。

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］

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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]。

〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉

** 16.1.3 反復投与

間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者に本剤を 16 週間吸入投与したとき、16 週時に本剤 1 回の投与量が 12 吸入（72μg）であった被験者 15 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 1.95653±0.97303ng/mL、1.70530±0.93260ng・hr/mL、1.79127±0.95409ng・hr/mL 及び 0.9523±0.1645hr であり、t_{max}（中央値[最小値～最大値]）は 0.1667［0.067～0.267］hr であった [3]。

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[4]（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[5]。

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[6]。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[7]。［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[8]。

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[9]（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[10]（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[11]（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[12]（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[13]（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[14]（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[15]（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[16]（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[17]（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[17]（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

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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[18]。

〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉

** 17.1.3 国内第 II/III 相試験

間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者 20 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 12 吸入（72μg）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。なお、当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳は、特発性間質性肺炎が 12 例、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 5 例、気腫合併肺線維症が 2 例、慢性過敏性肺炎が 1 例であった。
主要評価項目である投与 16 週時の肺血管抵抗係数の変化率に改善が認められ、また、投与 16 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（中央値）は、13.00m であった。

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（16 週時）	変化率（16 週時）
肺血管抵抗係数[a,b] (Wood 単位・m^2)	20	9.736±5.013 [7.389, 12.082]	-4.089±3.655 [-5.799, -2.378]	-40.14±27.69% [-53.10%, -27.18%]
6 分間歩行距離[c,d] (m)	20	313.85±106.95 326.50	18.77±58.58 13.00	-

a）Mean±S.D. ［両側 95%信頼区間］
b）変化量（16 週時）及び変化率（16 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、70.0%（14/20 例）であった。主な副作用は、咳嗽 50.0%（10/20 例）、倦怠感及び血圧低下各 10.0%（2/20 例）であった[3]。

** 17.1.4 海外第 II/III 相試験

間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者 326 例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照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最大 1 回 12 吸入（72μg）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。なお、当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳は、特発性間質性肺炎が 146 例（プラセボ投与群 81 例、本剤投与群 65 例）、気腫合併肺線維症が 82 例（プラセボ投与群 40 例、本剤投与群 42 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 72 例（プラセボ投与群 32 例、本剤投与群 40 例）、慢性過敏性肺炎が 19 例（プラセボ投与群 9 例、本剤投与群 10 例）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が 6 例（プラセボ投与群 1 例、本剤投与群 5 例）、その他が 1 例（プラセボ投与群 0 例、本剤投与群 1 例）であった。
主要評価項目である投与 16 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=0.0043）。

海外第 II/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（16 週時）	差 (Hodges-Lehmann 推定値)
6 分間歩行距離[a,b] (m)	本剤	163	256.0 [100～538]	6.0 [-396～183]	21.0 [7.0, 37.0][c]
	プラセボ	163	260.0 [30～505]	-9.0 [-426～179]	

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 76.7%（125/163 例）であった。本剤投与群の主な副作用は、咳嗽 41.1%（67/163 例）、頭痛 22.7%（37/163 例）、呼吸困難 16.6%（27/163 例）、浮動性めまい 13.5%（22/163 例）、咽喉刺激感 12.3%（20/163 例）、下痢 10.4%（17/163 例）であった[19]。

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及び間質性肺疾患に伴う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[20]。

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[20]。

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[20]。

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[21]。

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[22]。

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[23]（*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[24]。

18.4 血小板凝集抑制作用

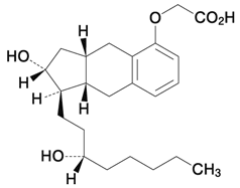
18.4.1 コラーゲンによるヒト血小板凝集及び ADP によるラット血小板凝集を抑制した[25]（*in vitro*）。

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[25]。

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[26]。

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]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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：2022 年 12 月 23 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：2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.6.8）
3) 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 2.7.6.2）
4) 持田製薬社内資料：海外第 I 相（BA）試験（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.6.2）
5) 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）
6) 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）
7) 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：2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.4.5.1）
8) 大森庸子 他：Prog. Med. 2014；34（2）：333-348
9) 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）
10) 持田製薬社内資料：海外第 I 相試験（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.6.5）
11) 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）
12) 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）
13) Wade, M. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003；41（6）：908-915
14) Gotzkowsky, S. K. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2010；50（7）：829-834
15) 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）
16) 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）
17) 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）
18) 持田製薬社内資料：海外第 III 相試験（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.6.6）
19) 持田製薬社内資料：海外第 II/III 相試験（トレプロスト吸入液：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.1）
20) 持田製薬社内資料：薬理試験－トレプロスチニル吸入投与における効力を裏付ける試験－（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.2.2）
21) 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）
22) 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）
23) 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）
24) 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）
25) 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）
26) 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）

間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

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、3 日以上の間隔で、1 回 1 吸入ずつ、最大 12 吸入（トレプロスチニルとして 72μg）まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠

MD-711 の間質性肺疾患 [a] に伴う肺高血圧症の適応症は、海外において既承認である（販売名：Tyvaso）。

a：気腫合併肺線維症（以下、CPFE）を含む。

United Therapeutics 社が実施した、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者を対象とした RIN-PH-201 試験は、肺疾患を有する患者に対して MD-711 を初めて投与した臨床試験であったことから、安全性の観点より、MD-711 の 1 回あたりの増量幅を小さく（肺動脈性肺高血圧症［以下、PAH］: 3 吸入⇒間質性肺疾患［CPFE を含む］に伴う肺高血圧症 : 1 吸入）することによって、より慎重に増量した。また、最高用量については、PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）の非盲検長期継続投与試験における最高用量が 1 回量として 12 吸入で、良好な忍容性が認められたことから、RIN-PH-201 試験では、最高用量を 1 回量として 12 吸入とした。

本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対する MD-711 の有効性および安全性は、RIN-PH-201 試験の成績を利用して説明する計画としたことから、MD711201 試験における MD-711 の用法・用量は、RIN-PH-201 試験と同様に設定した。

本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対する MD-711 の用法･用量（案）は、1.8.2.2.1.1 項および 1.8.2.2.1.2 項に示した RIN-PH-201 試験および MD711201 試験の成績から以下のように設定した（表 1.8.2-1 参照）。

表 1.8.2-1 MD-711 の用法・用量（案）

＜間質性肺疾患に伴う肺高血圧症＞ 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、3 日以上の間隔で、1 回 1 吸入ずつ、最大 12 吸入(トレプロスチニルとして 72μg)まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

1.8.2.2.1.1 有効性

RIN-PH-201 試験において、主要エンドポイントである 16 週時のピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）は、MD-711 群では 6.0 m［0.0, 14.0 m］、プラセボ群では−9.0 m［−21.0, 0.0 m］であった。また、Hodges-Lehmann に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 21.0 m［7.0, 37.0 m］であり、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=0.0043）。

MD711201 試験において、主要エンドポイントである 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率および 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、16 週時における PVRI のベースラインからの変化率（最良値）の平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］は−40.14 ± 27.69%［−53.10, −27.18%］であった。変化率（最良値）の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。また、両側 95%信頼区間の上限は 0%も下回り、統計学的に有意な低下が認められた。変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、最良値のみならず、16 週時の治験薬投与前、投与後 15 分および投与後 30 分のいずれの時点においても+7%を下回った。16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値［両側 95%信頼区間］は 13.00 m［−15.0, 49.0 m］であった。MD711201 試験の中央値［両側 95%信頼区間］を RIN-PH-201 試験の主要な解析における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］（6.0 m［0.0, 14.0 m］）と比較した結果、各治験における中央値の両側 95%信頼区間は互いの中央値を含み、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性が確認されたと判断した。また、MD711201 試験における変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した。副次エンドポイントである 16 週時における PVR のベースラインからの変化率（最良値）および mean PAP のベースラインからの変化量（最良値）についても、ベースラインからの低下が認められた。

1.8.2.2.1.2 安全性

MD711201 試験の副作用、死亡および重篤な副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群と比較して低値または同程度であった。また、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験で比較的よくみられた副作用（咳嗽、頭痛、呼吸困難、浮動性めまい、咽喉刺激感、下痢、悪心、血圧低下、倦怠感）は、いずれも PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書に記載のある事象であった [1)]。

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性事象と全身性事象に大別し、分析した。さらに、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象、甲状腺機能亢進事象）[1)]も注目すべき有害事象とし、分析した。その結果、発現頻度、重篤性等の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による各事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。また、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による各事象のリスクは、発現頻度、重篤性等の観点から、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以

上を踏まえ、低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象および甲状腺機能亢進事象について、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等での新たな注意喚起は不要と考えた。

臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特筆すべき問題は認められなかった。

以上、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験の成績から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 の安全性プロファイルは許容可能と考えられ、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し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）およびその設定根拠を表 1.8.3-1 に示した。

表 1.8.3-1 MD-711 の使用上の注意（案）およびその設定根拠

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）** （略）	現行の添付文書からの変更なし
5. **効能又は効果に関連する注意** ＜効能共通＞ 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。 ＜肺動脈性肺高血圧症＞ 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。 ＜間質性肺疾患に伴う肺高血圧症＞ 5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（間質性肺疾患の臨床分類等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。 5.5 WHO 機能分類クラス IV における有効性及び安全性は確立していない。	5.1：既承認の適応症「肺動脈性肺高血圧症」および今回追加する適応症「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」のいずれにも共通する注意事項であるため、項タイトルを追加した。 5.2、5.3：「肺動脈性肺高血圧症」にのみ該当する注意事項であるため、項タイトルを追加した。 5.4：CPFE は「疾病及び関連保健問題の国際統計分類」の第 10 回目の改訂版（ICD-10）では「J84：その他の間質性肺疾患」に分類され、間質性肺疾患の 1 つとして取り扱われているが、再改訂版肺高血圧症臨床分類では「3.2 間質性肺疾患」と区別されていることから、CPFE に伴う肺高血圧症も投与対象に含まれることを示すため、「17. 臨床成績」の項を参照させることとした。 5.5：MD711201 試験および RIN-PH-201 試験にクラス IV 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。
7. **用法及び用量に関連する注意** （略）	現行の添付文書からの変更なし
8. **重要な基本的注意** （略）	現行の添付文書からの変更なし
9. **特定の背景を有する患者に関する注意** 9.1、9.3 （略） 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（トレプロスチニルとして 72μg 吸入投与時）の 3.1 倍に相当する曝露量で認められている。 9.6～9.8 （略）	9.1、9.3：現行の添付文書からの変更なし 9.5：トレプロスチニルの吸入量を明確にするため、追記した。 9.6～9.8：現行の添付文書からの変更なし
10. **相互作用** （略）	現行の添付文書からの変更なし

表 1.8.3-1　MD-711 の使用上の注意（案）およびその設定根拠（続き）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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（1.6%）、失神（1.3%）
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］</td><td>MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験の成績から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 の安全性プロファイルは、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し特段の懸念は認められなかったことを踏まえ、現行の添付文書と同様に設定した。なお、血圧低下および失神は、MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の 4 試験を併合した発現率を記載した。</td></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></td><td>潮紅、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、筋骨格痛、筋肉痛</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>頭部不快感、異常感、不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽（45.7%）、咽喉刺激感、呼吸困難</td><td>口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、喘鳴</td><td>喀痰</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、倦怠感、浮腫</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の 4 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、4 試験では認められず、現行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。</td></tr>
<tr><td>13. 過量投与
（略）</td><td>現行の添付文書からの変更なし</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
（略）</td><td>現行の添付文書からの変更なし</td></tr>
</table>

下線部：変更箇所

1.8.4 参考文献

1）持田製薬株式会社. トレプロスト®吸入液 1.74mg 添付文書. 2024 年 4 月改訂（第 3 版）.