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

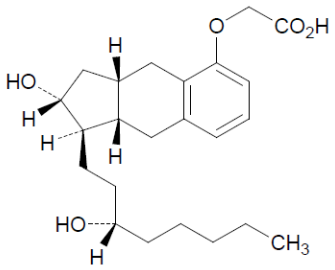
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

持田製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

（1） トレプロスト®注射液 20mg、同 50mg、同 100mg、同 200mg

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：{[(1R,2R,3aS,9aS)-2-Hydroxy-1- [(3S)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-5-yl]oxy}acetic acid
[[(1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3S)-3-hydroxyoctyl]-1H-benz[f]inden-5-yl]oxy]acetic acid（IUPAC）
JAN（日本名）：トレプロスチニル、JAN（英名）：Treprostinil</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25 ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625 ng/kg/分に減量する。
患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25 ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5 ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり 1.25 又は 2.5 ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：トレプロスト®注射液 20mg、同 50mg、同 100mg、同 200mg
（1 バイアル 20 mL 中に、トレプロスチニル 20 mg、50 mg、100 mg、200 mg を含有する）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><td rowspan="2">動物種</td><td colspan="3">概略の致死量</td></tr>
<tr><td>強制経口</td><td>持続皮下 a</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>雌雄:≦150 mg/kg</td><td></td><td>急速　雌雄:≦100 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雄: 75 mg/kg
雌:≦75 mg/kg</td><td>雌雄:＞1500 ng/kg/min</td><td>急速　雄: 50 mg/kg、
雌:＞50 mg/kg、＜100 mg/kg
持続 a　雌雄:＞1500 ng/kg/min</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td></td><td>雄:＞600 ng/kg/min</td><td>持続 a　雌雄:＞400 ng/kg/min</td></tr>
</table>
a-外部ポンプを用いて投与</td></tr>
</table>

亜急性毒性（反復投与）

動物種	投与期間	投与経路	投与量（ng/kg/min）	無毒性量（ng/kg/min）	主な所見
ラット	4 週間	持続皮下 [a]	50,150,450	＜50（投与部位または投与部位周辺）150（全身）	投与部位の変化（浮腫および線維化の発現頻度増加または程度増強、腫脹など）、血小板数の減少、心臓重量の増加
ラット	13 週間	持続皮下 [b]	50,150,450	＜50（投与部位 [c]、全身）	投与部位の変化（腫脹および浮腫の発現頻度増加など）、好中球比率の増加、リンパ球比率の減少、アルブミン／グロブリン比の減少、脾臓重量の増加、心臓重量の増加など
ラット	13 週間	持続静脈内 [a]	50,300,900	50（投与部位または投与部位周辺、全身）	投与部位の変化（血管の腫脹）、体重増加量の減少、摂餌量の減少、血小板数の減少、平均血小板容積の増加、心臓重量の増加など
イヌ	13 週間	持続皮下 [a]	50, 150→100[d], 300→200[d]	＜50（投与部位または投与部位周辺、全身）	投与部位の変化（腫瘤の発現頻度増加など）、投与部位周辺の変化（腫脹の発現頻度増加）、軟便、液状便、体重の減少、摂餌量の減少、白血球数の増加、好中球数の増加
イヌ	13 週間	持続静脈内 [a]	50,100,200	＜50（投与部位または投与部位周辺）50（全身）	投与部位周辺の変化（手術部位の皮膚病変）、液状便の発現頻度増加、摂餌量の減少、血小板数の減少、平均血小板容積の増加など

a-外部ポンプを用いて投与
b-埋め込み型浸透圧ポンプを用いて投与
c-投与部位周辺については評価せず
d-300 ng/kg/min を投与した雌 1 例で腸重積および直腸脱に基づく一般状態の悪化がみられ、この動物を瀕死期屠殺したことにより、投与 15 日に最高用量および中間用量をそれぞれ減量した。

慢性毒性（反復投与）

動物種	投与期間	投与経路	投与量（ng/kg/min）	無毒性量（ng/kg/min）	主な所見
ラット	26 週間	持続皮下 [a]	50,150,450	＜50（投与部位または投与部位周辺）50（全身）	投与部位の変化（腫脹、硬結および浮腫の発現頻度増加または程度増強など）、軟便、血小板数の減少、白血球数の増加、脾臓重量の増加、心臓重量の増加
イヌ	26 週間	持続皮下 [a]	50,100,200	＜50（投与部位または投与部位周辺）50（全身）	投与部位の変化（腫瘤の発現頻度増加、浮腫の程度増強、接触過敏など）、投与部位周辺の変化（接触過敏など）、軟便、液状便、体重の減少、摂餌量の減少、白血球数の増加、好中球数の増加、脾臓重量の増加

a-外部ポンプを用いて投与

副作用				
	副作用発現率	38/38=100.0%	臨床検査異常発現率	8/38=21.1%
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
	注入部位紅斑	31	血小板数減少	3
	注入部位疼痛	31	血中カリウム減少	2
	注入部位腫脹	31	白血球数増加	2
	注入部位熱感	24	血中アルカリホスファターゼ増加	2
	頭痛	15	血中コレステロール減少	1
	下痢	15	血中アルブミン減少	1
		等	C-反応性蛋白増加	1
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
			尿中血陽性	1
			総蛋白減少	1
			尿量減少	1
			酸素飽和度低下	1
			体重減少	1
会社	United Therapeutics Corporation：原薬及び中間製品製造 [redacted] : [redacted] : 持田製薬株式会社：製造販売			

（2） トレプロスト®吸入液 1.74mg

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
用法・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 18 μg）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 54 μg）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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	市販名：トレプロスト®吸入液 1.74mg（1 アンプル 2.9 mL 中に、トレプロスチニル 1.74 mg を含有する）
毒性	急性毒性 動物種：概略の致死量（吸入） ラット：雌雄:＞1009 μg/kg[a] イヌ：雌雄:＞4800 μg/kg[a] a-推定肺到達用量の雌雄平均値 亜急性毒性（反復投与） 動物種：ラット 投与期間：13 週間 投与経路：吸入 投与量[a]（μg/kg/日）：7.0, 66.6, 463.5 無毒性量（μg/kg/日）：＜7.0 主な所見：吸入局所の変化（鼻腔における呼吸上皮の潰瘍および嗅上皮の変性/再生など）、

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>運動失調、体温低下、努力呼吸、体重増加量減少、摂餌量減少、分時換気量減少、血小板数減少およびMPV増加、副腎皮質肥大、心筋変性/線維化、精巣の精上皮変性など</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>13週間</td><td>吸入</td><td>107.3, 322.1, 1557.9</td><td>107.3</td><td>吸入局所の変化（鼻腔の呼吸上皮および扁平上皮の潰瘍など）、嘔吐、脱糞、活動性の低下、運動失調、努力呼吸、体重増加量減少、洞性頻脈、血小板数減少およびMPV増加など</td></tr>
</table>
a-推定肺到達用量の雌雄平均値
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率：105/132=79.5%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>咳嗽</td><td>67</td><td>血圧低下</td><td>2</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>49</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>咽喉刺激感</td><td>21</td><td>酸素飽和度低下</td><td>1</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>20</td><td>脈拍異常</td><td>1</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>19</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>潮紅</td><td>18</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>口腔咽頭痛</td><td>15</td><td></td><td></td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>United Therapeutics Corporation：原薬製造
[redacted]：[redacted]
[redacted]：[redacted]
持田製薬株式会社：製造販売</td></tr>
</table>

【追加】

（1） トレプロスト®吸入液 1.74mg

<table>
<tr><td>化学名
・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>間質性肺疾患に伴う肺高血圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率：139/183=76.0%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>咳嗽</td><td>77</td><td>血圧低下</td><td>3</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>37</td><td>酸素飽和度低下</td><td>3</td></tr>
<tr><td>呼吸困難</td><td>28</td><td>体重減少</td><td>2</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>22</td><td>脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加</td><td>2</td></tr>
<tr><td>咽喉刺激感</td><td>21</td><td>トロポニン増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>心拍数増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>脳性ナトリウム利尿ペプチド増加</td><td>1</td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>