

市販直後調査

2024年9月～2025年3月

2025年1月改訂（第4版）
2024年9月日本標準商品分類番号
87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

プロスタグランジン₂誘導体制剤

トレプロスチニル

トレプロスト[®]吸入液 1.74mgTREPROST[®] Inhalation Solution 1.74mg

剤形	吸入液剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1アンプル中 トレプロスチニル 1.74mg
一般名	和名：トレプロスチニル（JAN） 洋名：Treprostinil（JAN）、treprostinil（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年12月23日 製造販売一部変更承認年月日：2024年 9月24日（効能・効果の追加） 薬価基準収載年月日：2023年 3月15日 販売開始年月日：2023年 5月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2025年1月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)04987224724300

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医

療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5
6. RMPの概要	5
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名	6
2. 一般名	6
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	6
5. 化学名（命名法）又は本質	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7
III. 有効成分に関する項目	8
1. 物理化学的性質	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	19
VI. 薬効薬理に関する項目	90
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	90
2. 薬理作用	90
VII. 薬物動態に関する項目	102
1. 血中濃度の推移	102
2. 薬物速度論的パラメータ	104
3. 母集団（ポピュレーション）解析	105
4. 吸収	105
5. 分布	105
6. 代謝	108
7. 排泄	110
8. トランスポーターに関する情報	111
9. 透析等による除去率	111
10. 特定の背景を有する患者	111
11. その他	112
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	113
1. 警告内容とその理由	113
2. 禁忌内容とその理由	113
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	113
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	113
5. 重要な基本的注意とその理由	113
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	114
7. 相互作用	116
8. 副作用	118
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	119
10. 過量投与	119
11. 適用上の注意	119

12. その他の注意	120
IX. 非臨床試験に関する項目	121
1. 薬理試験	121
2. 毒性試験	123
X. 管理的事項に関する項目	129
1. 規制区分	129
2. 有効期間	129
3. 包装状態での貯法	129
4. 取扱い上の注意	129
5. 患者向け資材	129
6. 同一成分・同効薬	129
7. 国際誕生年月日	129
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	129
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	130
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	130
11. 再審査期間	130
12. 投薬期間制限に関する情報	130
13. 各種コード	130
14. 保険給付上の注意	130
X I. 文献	131
1. 引用文献	131
2. その他の参考文献	134
X II. 参考資料	135
1. 主な外国での発売状況	135
2. 海外における臨床支援情報	137
X III. 備考	139
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	139
2. その他の関連資料	139

略語表

略語/用語	英語表記	日本語表記
Abs F	Absolute bioavailability	絶対的生物学的利用率
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン 5'-二リン酸
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC ₀₋₆	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6 hours	投与後 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	無限大時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable point	測定可能なポイントまでの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{Extrap}	Percentage of area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity based on extrapolation	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積のうち、外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積の占める割合 (%)
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time	投与後最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BOCF	Baseline observation carried forward	欠測値が発生した場合、ベースライン値を欠測値に代入して解析を行うこと
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
cAMP	cyclic Adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CAMPFOR	Cambridge pulmonary hypertension outcome review	ケンブリッジ肺高血圧症アウトカムレビュー
CI	Cardiac index	心係数
CL	Clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{last}	Plasma concentration at measurable final time point	最終測定可能時点での血漿中濃度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CO	Cardiac output	心拍出量
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450

略語/用語	英語表記	日本語表記
DEA	Diethanolamine	ジエタノールアミン
DLco	Diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DSP	Distance saturation product	6 分間歩行距離と最低経皮的動脈血酸素飽和度の積
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
ED ₅₀	50% effective dose	50%有効用量
EQ-5D-5L	EuroQOL 5 dimensions 5-level	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局（米国）
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FEV ₁ /FVC	Forced expiratory volume % in one second	1 秒率
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
HIPAA	Health insurance portability and accountability act	医療保険の携行性と責任に関する法律
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HRCT	High-resolution computed tomography	胸部高分解能 CT（コンピュータ断層撮影）
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ILD-PH	Interstitial Lung Disease - Pulmonary hypertension	間質性肺疾患に伴う肺高血圧症
INR	International normalized ratio	国際標準比
IP	Prostacyclin receptor	プロスタサイクリン受容体
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	Intention-to-treat	治療しようとした全例を対象とする解析
ke	Elimination rate constant	消失速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
mean PAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
mean RAP	Mean right arterial pressure	平均右心房圧
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集 日本語版
MLWHF	Minnesota living with heart failure questionnaire	ミネソタ心不全質問票
MPV	Mean platelet volume	平均血小板容積

略語/用語	英語表記	日本語表記
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	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
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	プロスタグランジン I ₂
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PIC	Patient impression of change	患者心象変化
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP/PPS	Per protocol/Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRP	Platelet-rich plasma	多血小板血漿
PT（基本語）	Preferred term	MedDRA の 5 階層構造の一つ
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	Quality of life	生活の質
S.D.	Standard deviation	標準偏差
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	－
SOC（器官別大分類）	System organ class	MedDRA の 5 階層構造の一つ
SpO ₂	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SvO ₂	Mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	Systemic vascular resistance	体血管抵抗
SVRI	Systemic vascular resistance index	体血管抵抗係数
t _{1/2}	Elimination half time	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{last}	Time of the last measurable plasma concentration	最終測定可能時点までの時間
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSQM	Treatment satisfaction questionnaire of medication	薬物に対する治療満足度質問票
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログ尺度
VC	Vital capacity	肺活量
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V _z	Volume of distribution during the terminal phase	終末相における分布容積
V _d /F、V _z /F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相における見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
λ _z	Elimination rate constant	終末相における消失速度定数

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺動脈圧の上昇が認められ（安静時平均肺動脈圧が 25mmHg 以上）、かつ肺動脈楔入圧が 15mmHg 以下かつ肺血管抵抗が 3Wood 単位（240dyn・sec/cm⁵）以上と定められている^{1,2)}。肺動脈圧上昇の機序として、血管中膜平滑筋の肥大による肺動脈血管の収縮・攣縮、肺動脈血管内膜の増殖による有効肺血管床の減少及び肺動脈における微小血栓形成が考えられているが、PAH の発症機序はいまだ十分に解明されていない。

主に肺疾患に由来する肺血圧症（肺疾患に伴う肺高血圧症はニース分類〔2013 年〕第 3 群：肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症）グループである間質性肺疾患に伴う肺高血圧症（ILD-PH）は、肺動脈圧の上昇が認められ（安静時平均肺動脈圧が 25mmHg 以上）、自他覚症状としては肺病変の併存によって息切れや低酸素血症が高度となる場合が多い。ILD-PH の病因として、低酸素性肺血管攣縮、肺実質障害に伴う細動脈・毛細血管の圧排・閉塞（肺血管床の減少）、血管壁のリモデリングなどが挙げられている。

トレプロスト®吸入液 1.74mg（一般的名称：トレプロスチニル）は米国の United Therapeutics 社によって開発されたプロスタグランジン I₂（PGI₂）誘導体制剤であり、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、PAH 及び ILD-PH に対する有効性を示すと考えられている。2023 年 7 月時点において、「PAH」を適応症として米国（2009 年）、イスラエル^{a)}（2010 年）、アルゼンチン（2015 年）及びコロンビア^{a)}（2023 年）の 4 カ国で、「ILD-PH^{b)}」を適応症として米国（2021 年）、イスラエル（2022 年）及びアルゼンチン（2023 年）の 3 カ国で承認された。

さらに、トレプロスチニルを有効成分とする注射液は、2023 年 12 月までに 30 カ国以上で PAH 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 20mg、50mg、100mg、200mg として、効能又は効果「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）」の適応症で製造販売承認を取得した。

注射液と吸入液では臨床的位置付けが異なるが、利便性が高い吸入液を提供することは、国内の PAH 治療における新たな選択肢として PAH 患者の生活の質の向上に貢献できると考え、持田製薬株式会社は 2017 年より本剤の臨床試験を開始した。

国内第 II/III 相試験において PAH に対するトレプロスト吸入液の有効性及び安全性が検討され、その結果、2022 年 12 月に PAH を効能又は効果として本邦における製造販売承認を取得した。

その後、ILD-PH を効能又は効果とする本剤の承認事項一部変更申請を行い、2024 年 9 月に承認を取得した。

a) NYHA 心機能分類 III 度に限定

b) 気腫合併肺線維症（CPFE）を含む

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はプロスタグランジン I₂ 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トレプロスチニルを有効成分とする吸入液である。

「VI.2.薬理作用」の項参照

(2) 〈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を行う。1回3吸入（トレプロスチニルとして18 μ g）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 μ g）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吸入とすることも可能である。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とする。

〈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を行う。1回3吸入（トレプロスチニルとして18 μ g）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72 μ g）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。

「V.3.用法及び用量」の項参照

- (3) 国内の臨床試験において PAH 患者を対象に行った反復投与では、12週時に本剤1回の投与量が9吸入（54 μ g）であった患者でトレプロスチニル投与後10分に血漿中濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差）は最高値（0.99 $\pm$ 0.56ng/mL）に達し、消失半減期は平均0.72時間であった。

国内の臨床試験において ILD-PH（CPFEを含む）患者を対象に行った反復投与では、16週時に本剤1回の投与量が12吸入（72 μ g）であった患者でトレプロスチニル投与後10分に血漿中濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差）は最高値（1.91 $\pm$ 0.94ng/mL）に達し、消失半減期は平均0.95時間であった。

「VII.1.(2).2)反復投与」の項参照

- (4) PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において下記の結果が得られた。

・主要評価項目：12週時における肺血管抵抗係数（PVRI）の変化率

PVRI のベースラインからの変化率の最良値（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、-39.4 $\pm$ 25.5% [-52.6, -26.3%] 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、PVRI の低下が認められた（検証的ではない解析、ただし、承認の根拠となった有効性の成績である）。

・投与前におけるベースラインからの変化率は、-19.2 $\pm$ 26.8% [-33.0, -5.4%]

・副次評価項目：12週時における平均肺動脈圧（mean PAP）の変化量及び変化率

mean PAP のベースラインからの変化量及び変化率の最良値（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、それぞれ-8.3 $\pm$ 6.8mmHg [-11.8, -4.8mmHg] 及び-21.7 $\pm$ 19.7% [-31.9, -11.6%] であった。変化量及び変化率ともに、平均値の両側 95%信頼区間における上限値は0を下回り、mean PAP の低下が認められた*。

・投与前におけるベースラインからの変化量及び変化率は、-4.0 $\pm$ 6.1mmHg [-7.1, -0.9mmHg] 及び-10.1 $\pm$ 18.5% [-19.6, -0.5%]

・副次評価項目：ピーク時 6 分間歩行距離の変化量

ベースラインからの変化量の平均値 [両側 95%信頼区間] は、初回投与時で 6.8m [-4.5, 18.1m]、6 週時で 19.4m [6.1, 32.6m]、12 週時で 24.8m [7.2, 42.3m]、24 週時で 28.1m [11.1, 45.1m]、32 週時で 28.2m [0.7, 55.7m]、40 週時で 43.4m [14.7, 72.1m]、52 週時で 36.3m [7.0, 65.6m] と推移した。

初回投与時において両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、有意な変化は認められなかった*。

6 週時以降の評価時期において両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、ピーク時 6 分間歩行距離の延長が認められた*。

・副次評価項目：12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離の変化量

ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間] は、 17.8 ± 35.5 m [-0.5, 36.0m] と、変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、有意な変化は認められなかった*。

「V.5.<肺動脈性肺高血圧症>(4.1)有効性検証試験」の項参照

*検証的ではない解析

(5) ILD-PH (CPFE を含む) 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において下記の結果が得られた。

・主要評価項目：16 週時における PVRI の変化率

PVRI のベースラインからの変化率の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、 -40.1 ± 27.7 % [-53.1, -27.2%] ^{a)}であった。両側 95%信頼区間における上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、トレプロスチニルの有効性が検証された (検証的でない解析、ただし、承認の根拠となった有効性の成績である)。

・主要評価項目：16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量

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 13.0m [-15.0, 49.0m] ^{b)}であった。本試験の中央値 [両側 95%信頼区間] を海外第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるトレプロスチニル群の中央値 [両側 95%信頼区間] (6.0m [0.0, 14.0m]) ^{b)}と比較した結果、各試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、本試験と海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の成績の類似性が確認された (検証的でない解析、ただし、承認の根拠となった有効性の成績である)。

・副次評価項目：16 週時における mean PAP の変化量及び変化率

mean PAP のベースラインからの変化量及び変化率の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、それぞれ -7.6 ± 7.2 mmHg [-11.0, -4.2mmHg] ^{a)}及び -21.6 ± 19.0 % [-30.5, -12.8%] ^{a)}であった。

- ・投与前におけるベースラインからの変化量及び変化率は、 0.4 ± 6.3 mmHg [-2.6, 3.4mmHg] ^{a)}及び 1.2 ± 20.1 % [-8.2, -10.6%] ^{a)}

・副次評価項目：ピーク時 6 分間歩行距離の変化量

ベースラインの 6 分間歩行距離 (中央値) は 326.5m であった。主要期において、4 週時、8 週時及び 12 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 (中央値 [両側 95%信頼区間]) はそれぞれ 0.0m [-30.0, 20.0m] ^{c)}、0.5m [-15.0, 27.0m] ^{b)}及び -3.3m [-20.0, 33.0m] ^{b)}であった。継続期Ⅰにおいて、24 週時、32 週時、40 週時及び 52 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 (中央値 [両側 95%信頼区間]) はそれぞれ 31.0m [-34.0, 51.0m] ^{c)}、1.0m [-28.0, 58.5m] ^{c)}、5.0m [-42.0, 56.0m] ^{c)}及び -7.5m [-50.0, 25.0m] ^{d)}であった。

- ・副次評価項目：16週時におけるトラフ時6分間歩行距離の変化量

ベースラインからの変化量の中央値〔両側95%信頼区間〕は0.0m〔-25.0, 28.5m〕^{b)}であった。

「V.5.<間質性肺疾患に伴う肺高血圧症>(4).1)有効性検証試験」の項参照

- a) 欠測データを+7%又はLOCFで補完
- b) データが欠測した場合、6分間歩行試験未実施の理由が死亡、又は間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を0mで補完。その他の場合はLOCF（代入可能なデータがない場合、BOCF）で補完
- c) 補完なし。
- d) 欠測データをLOCF（代入可能なデータがない場合、BOCF）で補完

- (5) 重大な副作用として、血圧低下、失神、出血、血小板減少、好中球減少、甲状腺機能亢進症が報告されている。

主な副作用は、咳嗽、咽喉刺激感、呼吸困難、悪心、頭痛、浮動性めまいであった。

「VIII.8.副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 肺に薬剤を直接届け、非侵襲的な投与が可能な吸入液である。薬液を噴霧粒子径約2.0 μ mの霧状に飛散させる携帯型ネブライザを用いて吸入を行う。

超音波式ネブライザ TD-300/J ネブライザの取扱説明書参照

- (2) アンプルはブローフィルシール技術によって成型されたプラスチックアンプルを採用している。手であけられるプラスチックアンプルを使用している。

1日4回の吸入投与のうち、最初の吸入の際に薬液1アンプル全量をネブライザに移し、4回目の吸入が終了した際にネブライザ内に残った薬液は破棄する。（1回の投与量に関わらず、1日1アンプル使用する）

「IV.1.(2)製剤の外観及び性状」、「VIII.11.適用上の注意」の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I.6.RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

提出年月：令和6年11月

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・出血 ・血圧低下、失神 ・肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 ・甲状腺機能亢進症	・血小板減少、好中球減少 ・気管支痙攣 ・薬剤性肺炎	・小児等への投与 ・肝機能障害患者 ・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患者
有効性に関する検討事項		
該当せず		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
・自発報告による副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症） ・製造販売後データベース調査（「出血」、「血圧低下、失神」（適応症：肺動脈性肺高血圧症） ・製造販売後データベース調査（「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当せず

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査による情報提供（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トレプロスト®吸入液 1.74mg

(2) 洋名

TREPROST® Inhalation Solution 1.74mg

(3) 名称の由来

有効成分である「トレプロスチニル」とプロスタグランジン類のステムである「プロスト」を組み合わせ命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

トレプロスチニル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

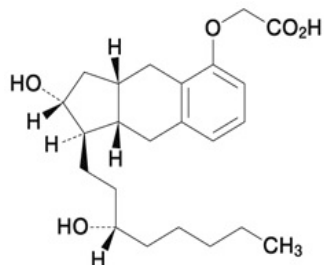
Treprostinil（JAN）

treprostinil（INN）

(3) ステム（stem）

プロスタグランジン類：prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₃₄O₅

分子量：390.51

5. 化学名（命名法）又は本質

日本名：

{[(1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-ヒドロキシ-1-[(3*S*)-3-ヒドロキシオクチル]-2,3,3*a*,4,9,9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*b*]ナフタレン-5-イル]オキシ}酢酸

英名：

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：MD-711（持田製薬株式会社）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末

(2) 溶解性

本品は、*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。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：120.0～126.0℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.2（蛍光分光法）、3.5（滴定法）

(6) 分配係数

n-オクタノール/水 分配係数（logP）：1.5

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$ ：+42.0～+49.0°

（脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.25g、メタノール 50mL、100mm 又は 200mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1：有効成分の安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ^a		5℃	36 ヶ月	HDPE ^c 製ボトル	規格内
				二重ポリエチレン袋及び HDPE 製ボトル	規格内
加速試験 ^a		25℃ 60%RH	6 ヶ月	二重ポリエチレン袋及び HDPE 製ボトル	規格内
苛酷 試験	温度 ^b	35℃	3 ヶ月	ガラス瓶 遮光	規格内
	湿度 ^b	30℃ 75%RH	3 ヶ月	ガラス瓶 開放	水分：1 ヶ月以降規格外 水分以外：規格内
	光 ^a	総照度：120 万 lx・hr 以上 ＋ 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上		ガラス製ベトリ皿 (曝光及び対照)	規格内
				HDPE 製ボトル (曝光及び対照)	規格内

a：測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、定量法

b：測定項目：性状、旋光度、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、定量法

c：HDPE：High density polyethylene：高密度ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルとの比較による。

液体クロマトグラフィー

標準溶液との比較による。

定 量 法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入液剤（TD-300/J ネブライザを使用）

(2) 製剤の外観及び性状

性状	無色澄明の吸入液剤（無菌製剤）
----	-----------------

外観（ネジ切りキャップ一体成型プラスチックアンプル）



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.2～6.6

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1アンプル（2.9mL）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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）などである。

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は水を基剤とし半透過性の容器に包装された製剤であり、ICH Q1A「安定性試験ガイドライン」に従い表Ⅳ－１の保存条件・試験項目にて評価した。

表Ⅳ－１：トレプロスト吸入液の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ^a	25℃ 40%RH	48 ヶ月 (継続中)	LDPE ^d 製アンプル +アルミラミネート袋	規格内
加速試験 ^a	40℃ 25%RH 以下	6 ヶ月	LDPE 製アンプル +アルミラミネート袋	規格内
苛酷試験 (温度) ^b	60℃	3 ヶ月	LDPE 製アンプル (非包装)	浸透圧及び定量値の増加、 排出量及び充てん量の減少
			LDPE 製アンプル +アルミラミネート袋	規格内
光安定性 試験 ^b	総照度：120 万 lx・hr 以上 ＋ 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上		LDPE 製アンプル (非包装)	類縁物質の増加、 定量値の減少
			LDPE 製アンプル +アルミラミネート袋	規格内
水分損失 の評価 ^c	40℃ 25%RH 以下	3 ヶ月	LDPE 製アンプル (非包装)	規格内
			LDPE 製アンプル +アルミラミネート袋	規格内

a：測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、無菌、定量法、浸透圧、不溶性微粒子、排出量、充てん量

b：測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法、浸透圧、不溶性微粒子、排出量、充てん量

c：測定項目：水分損失

d：LDPE：Low density polyethylene：低密度ポリエチレン

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

（調製法）

本剤の吸入には TD-300/J ネブライザを使用すること。

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。

（安定性）

本剤をネブライザの薬液カップに移した 24 時間後の安定性を評価した結果、定量及び類縁物質について規格内であることを確認した。

保存条件：25℃/60%RH、照度：1000 lx（白色蛍光灯）、保存期間 24 時間

<参考>：TD-300/J ネブライザ



※詳細は「TD-300/J ネブライザ」添付文書をご参照ください

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

アンプル：2.9mL×30 管（1 袋中に 6 管 × 5 袋）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル（一次容器）

：ネジ切りキャップ一体成型の低密度ポリエチレン（LDPE）製プラスチックアンプル

アルミラミネート袋（二次容器）

：ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム／ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

〔解説〕

- 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 試験及び 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対する臨床試験成績がないことから、設定した。
- 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 54 μ g）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 18 μ g）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 72 μ g）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。

【解説】

本剤の肺動脈性肺高血圧症および間質性肺疾患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（米国製品名：Tyvaso®）。本剤の国内における推奨用法及び用量は、海外における用法及び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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜肺動脈性肺高血圧症＞

国内における推奨用法及び用量は、海外における用法及び用量選択の経緯と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 治療薬として承認された当時の用法及び用量と同様に、設定した。

以下に薬物動態、有効性及び安全性の成績を示した。

1) 薬物動態の成績

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（MD711101 試験）及び海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）において、体重 60kg に換算した血漿中トレプロスチニル濃度の C_{max} 及び AUC_{last} に両試験間で大きな差はみられなかったことから、本剤 3 吸入（18 μ g）又は 6 吸入（36 μ g）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 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）及び海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）において、本剤 9 吸入（54 μ g）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} 及び 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 患者における本剤の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

2) 有効性の成績

MD711102 試験においては、PAH 患者 17 例に本剤 1 回 1 吸入（6 μ g）～9 吸入（54 μ g）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（18 μ g）とし、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（6 μ g）又は 2 吸入（12 μ g）に減量した。1 回 1 吸入（6 μ g）又は 2 吸入（12 μ g）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（54 μ g）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（18 μ g）ずつ行なった。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、本剤の最大 1 回投与量の平均値 $\pm$ 標準偏差は 8.5 $\pm$ 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 $\pm$ 標準偏差は 34.8 $\pm$ 21.7 日であった。本剤の最大 1 回投与量が 9 吸入（54 μ g）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。

主要評価項目である 12 週時における PVRI のベースライン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、低下が認められた。

副次評価項目である 12 週時における肺血管抵抗（PVR）、平均肺動脈圧（mean PAP）のベースラインからの変化率について、最良値の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り低下が認められ、12 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 を上回り延長が認められた。また、WHO 機能分類のベースラインからの変化についても、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。

PVRI、PVR 及びピーク時 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 週時における本剤の 1 回あたりの投与量別及び 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。

さらに、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、ミネソタ心不全質問票（MLWHF）スコア、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）及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。

3) 安全性の成績

MD711102 試験における安全性については、本剤を 52 週間投与した結果、有害事象及び副作用は 17 例全例に認められた。主な有害事象は、投与経路に特異的な事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛等）及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、52 週間の投与期間において、死亡及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、1 例（肺炎及び肺血栓症）に認められた。いずれも本剤との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。本剤の投与中止に至った有害事象は 1 例（咳嗽及び咽喉刺激感）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。

本剤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 試験の成績を海外第Ⅲ相試験（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、本剤の薬理学的特性に基づき、また、Tyvaso®の添付文書及び既承認のトレプロスチニル注射剤の国内添付文書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、バイタルサイン及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。

＜間質性肺疾患に伴う肺高血圧症＞

海外で実施された ILD-PH 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本剤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、本剤の 1 回あたりの増量幅を小さく（PAH：3 吸入（18 μ g）⇒ILD-PH：1 吸入（6 μ g））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（72 μ g）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（72 μ g）とした。

国内における本剤の ILD-PH 患者に対する有効性及び安全性は、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 試験における本剤の用法・用量は、RIN-PH-201 試験と同様に設定した。

本剤の ILD-PH 患者に対する用法・用量は、RIN-PH-201 試験および MD711201 試験の成績から設定した。

以下に有効性及び安全性の成績を示した。

1) 有効性の成績

RIN-PH-201試験において、主要評価項目である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、本剤群では6.0m〔0.0, 14.0m〕、プラセボ群では-9.0m〔-21.0, 0.0m〕であった。また、Hodges-Lehmannに基づく両群間の差の中央値〔両側95%信頼区間〕は21.0m〔7.0, 37.0m〕であり、本剤群のピーク時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、主要評価項目である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の最良値（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。最良値の平均値の両側95%信頼区間における上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、本剤の有効性が確認された。変化率の平均値の両側95%信頼区間における上限は、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13.0 m〔-15.0, 49.0m〕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本剤群の中央値〔両側95%信頼区間〕（6.0 m〔0.0, 14.0m〕）と比較した結果、各試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。

2) 安全性の成績

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 試験の本剤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 RINPH-202 試験で比較的によくみられた副作用は、咳嗽、頭痛、呼吸困難、浮動性めまい、咽喉刺激感、下痢、悪心、血圧低下及び倦怠感であり、PAH 患者にトレプロスチニルを投与したときに確認された事象であった。

本剤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、PAH 患者に対して注意喚起している低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象及び甲状腺機能亢進事象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 ILD-PH 患者における本剤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 ILD-PH 患者における本剤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、好中球減少性事象及び甲状腺機能亢進事象については ILD-PH 患者に対しても PAH 患者と同様の注意喚起を行うこととし、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 ILD-PH 患者における本剤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。

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

[解説]

7.1、7.2 MD711102 試験の実施方法に基づき設定した。

7.3 軽度及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。

5. 臨床成績

<肺動脈性肺高血圧症>

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1：臨床試験一覧

試験番号 (国内／海外) 資料区分	相	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 (投与例数)	用法及び用量 ^{a)} 投与期間
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験					
MD711101 試験 (国内) 評価資料	I	薬物動態 安全性	単一施設、無作 為化、非盲検、2 期クロスオー バー試験	健康成人 12例	本剤： TD-100 ネブライザを用いて、1 回3吸入又は6吸入を第Ⅰ期及 び第Ⅱ期にそれぞれ単回吸入投 与
LRX- TRIUMPH BA.001 試験 (海外) 参考資料	I	薬物動態 安全性	単一施設、無作 為化、非盲検、3 期クロスオー バー試験	健康成人 18例	本剤： Optineb ネブライザを用いて、 1回3吸入又は6吸入を第Ⅰ 期、第Ⅱ期又は第Ⅲ期にそれぞ れ単回吸入投与 トレプロスチニル注射剤： トレプロスチニルとして 15ng/kg/min で第Ⅰ期、第Ⅱ期 又は第Ⅲ期に60分間静脈内投 与
RIN-PH- 102 試験 (海外) 参考資料	I	薬物動態 安全性	単一施設、無作 為化、二重盲検、 プラセボ対照、 最大耐量検討試 験	健康成人 40例 (各コホート 本剤群：6例、 プラセボ群：2例)	本剤又はプラセボ： Optinebネブライザを用いて、 1回9吸入、12吸入、15吸入、13 吸入又は14吸入を各コホート にそれぞれ単回吸入投与
内因性要因を検討したPK試験					
TDE-PH- 120 試験 (海外) 参考資料	I	薬物動態 安全性	単一施設、 非盲検試験	腎機能障害患者 8例 健康成人 8例	トレプロスチニル経口剤 ^{b)} ： トレプロスチニルとして1回 1mg を単回経口投与（腎機能 障害患者は、血液透析前後にそ れぞれ単回経口投与）
患者における PK 及び初期忍容性試験					
RIN-PH- 402 試験 (海外) 参考資料	IV	薬物動態	多施設共同、非 盲検、非対照試 験	RIN-PH-401 試験に 参加中の PAH 患者 17例	Optineb ネブライザを用いて、 RIN-PH-401 試験で本剤を30 日以上吸入投与している一部 の被験者を対象とし、任意の1 日の1回目の投与時に薬物動 態を検討した。

試験番号 (国内／海外) 資料区分	相	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 (投与例数)	用法及び用量 ^{a)} 投与期間
比較対照試験					
LRX- TRIUMPH 001 試験 (海外) 評価資料	Ⅲ	有効性 安全性	多施設共同、無 作為化、二重盲 検、プラセボ対 照、並行群間比 較試験	PAH 患者 ^{e)} 本剤群：115 例 プラセボ群：120 例	本剤又はプラセボ： Optineb ネブライザを用いて、 1 回 1～9 吸入を 1 日 4 回、12 週間吸入投与
LRX- TRIUMPH 001 試験の非盲 検長期継続 投与試験 (海外) 評価資料	Ⅲ	有効性 安全性	多施設共同、非 盲検、非対照試 験	LRX-TRIUMPH 001 試験を完了し た PAH 患者 206例	本剤： Optineb ネブライザを用いて、 1 回 3～12 吸入を 1 日 4 回、 本剤の承認時まで(結果として 平均 2.3 年間、最長 5.4 年間 ^{d)} 吸入投与
非対照試験					
MD711102 試験 (国内) 評価資料	Ⅱ/Ⅲ	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同、非 盲検、非対照試 験	PAH 患者 17例	本剤： TD-300 ^{e)} ネブライザを用いて、 1 回 1～9 吸入を 1 日 4 回、52 週間(被験者が継続投与を希望 する場合、本剤の製造販売承認 時まで) 吸入投与 ^{d)}
RIN-PH- 401 試験 (海外) 参考資料	Ⅳ	有効性 安全性	多施設共同、非 盲検、非対照試 験	イロプロストで治療 されている PAH 患 者 73例	本剤： Optineb ネブライザを用いて、 1 回 3～12 吸入を 1 日 4 回、 24 ヶ月間(結果として平均 32 週間、最長 56 週間) 吸入投与
RIN-PH- 403 試験 (海外) 参考資料	Ⅳ	安全性	多施設共同、前 向き、非投与群 対照、観察研究	PAH 患者 本剤群： 666 例 本剤非投与群： 667 例	本剤を含む PAH に対する治療 薬： 規定せず ^{e)} 、累積曝露として 1,000 観察人年(結果として、 本剤群では平均 75 週間、最長 188 週間、本剤非投与群では平 均 86 週間、最長 188 週間) 吸 入投与

試験番号 (国内／海外) 資料区分	相	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 (投与例数)	用法及び用量 ^{a)} 投与期間
市販後の使用経験に関する試験					
RIN-PH- 404 試験 (海外) 参考資料	IV	用量漸増方 法の調査	多施設共同、前 向き、観察研究	PAH 患者 71 例	本剤： 規定せず ^{b)} 、24 週間吸入投与

a) 本剤は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μ g

b) 本邦未承認

c) LRX-TRIUMPH 001 試験では、NYHA 心機能分類Ⅲ度又はⅣ度の PAH 患者を対象とした。その他の試験では、NYHA 心機能分類／WHO 機能分類は不問とした。

d) LRX-TRIUMPH 001 試験における本剤の投与期間を含む。

e) TD-300は2022年9月TD-300/Jに名称が変更。

f) 有効性及び安全性の評価期間は、52週間とした。薬物動態は投与12週時に検討した。

g) 本剤の投与にはOptinebネブライザを用いた。

h) 本剤の投与には、12.7% (9/71例) の被験者がOptinebネブライザ、84.5% (60/71例) の被験者がTD-100ネブライザを用いた。2.8% (2/71例) の被験者が用いたネブライザは不明であった。

注) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

表 V-2 : NYHA/WHO 機能分類 (肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版) ¹⁾)

NYHA 心機能分類		WHO 肺高血圧症機能分類	
I 度	通常の身体活動では無症状	I 度	身体活動に制限のない肺高血圧症患者。 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神など生じない。
II 度	通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される	II 度	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者。 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。
III 度	通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される	III 度	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者。 安静時に自覚症状がない。 普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。
IV 度	どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現	IV 度	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者。 これらの患者の一部は右心不全の症状を呈している。 安静時にも呼吸困難および／または疲労がみられる。 どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

NYHA : New York Heart Association : ニューヨーク心臓協会 (以降は、WHO 機能分類はクラス I からⅣと表示)

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

■国内第 I 相試験 (MD711101 試験) ³⁾

健康成人 (男女) 12 例を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験において、TD-100 ネブライザを用い、本剤 3 吸入 (18 μ g) 又は 6 吸入 (36 μ g) を単回投与した。

その結果、本剤 6 吸入 (36 μ g) 投与時に嘔吐が 1 例 (8.3%) 認められ、副作用と判断された。本剤 3 吸入 (18 μ g) 投与時には有害事象は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び呼吸機能検査において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

注) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

■海外第 I 相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験) ⁴⁾

健康成人 (男女) 18 例を対象とした無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験において、Optineb ネブライザを用い、3 吸入 (18 μ g) もしくは 6 吸入 (36 μ g)、又はトレプロスチニル注射剤をトレプロスチニルとして 15ng/kg/min、第 I 期、第 II 期または第 III 期に、それぞれ単回吸入投与又は 60 分間静脈内投与した。

その結果、有害事象の発現率は、本剤 3 吸入 (18 μ g) 投与時、本剤 6 吸入 (36 μ g) 投与時及びトレプロスチニル注射剤投与時で、それぞれ 66.7% (12/18 例)、77.8% (14/18 例) 及び 27.8% (5/18 例) であった。いずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、咳嗽 (本剤 3 吸入 (18 μ g) 投与時 9 例、本剤 6 吸入 (36 μ g) 投与時 12 例、トレプロスチニル注射剤投与時 0 例、以下同順)、鼻炎 (2 例、0 例、0 例)、咽頭炎 (0 例、2 例、0 例)、悪心 (0 例、2 例、0 例)、血管迷走神経性反応 (0 例、2 例、0 例)、下痢 (0 例、0 例、2 例) 及び潮紅 (0 例、0 例、2 例) であった。これらの有害事象のうち、本剤 3 吸入 (18 μ g) 投与時の鼻炎 1 例、本剤 6 吸入 (36 μ g) 投与時の血管迷走神経性反応 1 例及びトレプロスチニル注射剤投与時の下痢 1 例は、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、その他は治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。なお、本治験では、個々の有害事象について治験薬との因果関係の判断結果を収集したものの、副作用は集計しなかった。臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図及び理学的検査において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

注) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

■海外第 I 相試験 (RIN-PH-102 試験) ⁵⁾

健康成人 40 例 (本剤 30 例 : 各コホート 6 例、プラセボ 10 例 : 各コホート 2 例) を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、最大耐量 (MTD) 検討試験において、Optineb ネブライザを用い本剤又はプラセボを 1 回量として以下の通り、コホート 1~5 にそれぞれ単回吸入投与とした。コホート 4 及びコホート 5 は、コホート 3 で 15 吸入 (90 μ g) に忍容性がないと判断されたことから、MTD を決定するために追加した。

- ・コホート 1：本剤 9 吸入（54 μ g）又はプラセボ（9 吸入）
- ・コホート 2：本剤 12 吸入（72 μ g）又はプラセボ（12 吸入）
- ・コホート 3：本剤 15 吸入（90 μ g）又はプラセボ（15 吸入）
- ・コホート 4：本剤 13 吸入（78 μ g）又はプラセボ（13 吸入）
- ・コホート 5：本剤 14 吸入（84 μ g）又はプラセボ（14 吸入）

その結果、有害事象の発現率は、本剤 9 吸入（54 μ g）、12 吸入（72 μ g）、13 吸入（78 μ g）、14 吸入（84 μ g）、15 吸入（90 μ g）投与時及びプラセボ群（コホート 1～5 併合）で、それぞれ 33.3%（2/6 例）、50.0%（3/6 例）、33.3%（2/6 例）、66.7%（4/6 例）、83.3%（5/6 例）及び 20.0%（2/10 例）であった。副作用の発現率は、本剤 9 吸入（54 μ g）、12 吸入（72 μ g）、13 吸入（78 μ g）、14 吸入（84 μ g）、15 吸入（90 μ g）投与時及びプラセボ群（コホート 1～5 併合）で、それぞれ 16.7%（1/6 例）、50.0%（3/6 例）、0.0%（0/6 例）、66.7%（4/6 例）、83.3%（5/6 例）及び 10.0%（1/10 例）であった。2 例以上に認められた有害事象は、本剤 9 吸入（54 μ g）投与時で浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）が 2 例、12 吸入（72 μ g）投与時で気道刺激症状、咽喉刺激感、多汗症及び浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「血管障害」）が各 2 例、14 吸入（84 μ g）投与時で浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）及び多汗症が各 2 例、15 吸入（90 μ g）投与時で頭痛が 4 例、浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）、振戦、悪心、胸部不快感、胸痛及び咳嗽が各 2 例であった。2 例以上に認められた副作用は、本剤 12 吸入（72 μ g）投与時で気道刺激症状、咽喉刺激感、多汗症及び浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「血管障害」）が各 2 例、14 吸入（84 μ g）投与時で浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）及び多汗症が各 2 例、15 吸入（90 μ g）投与時で頭痛 4 例、浮動性めまい（SOC（器官別大分類）「神経系障害」）、振戦、悪心、胸部不快感、胸痛及び咳嗽が各 2 例であった。本剤 15 吸入（90 μ g）投与時で、胸痛と胸部不快感が各 2 例に認められ、そのうち 1 例において気管支収縮が認められたことから、15 吸入（90 μ g）を超える用量への増量は中止され、健康成人における本剤の MTD は 14 吸入（84 μ g）と判断された。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図及び理学的検査において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量

〈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 18 μ g）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 μ g）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。

注）用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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]

■海外第Ⅳ相試験（RIN-PH-402 試験）⁶⁾

RIN-PH-401 試験に参加中で本剤を 30 日以上吸入投与している PAH 患者 17 例を対象とした非盲検、非対照試験において、Optineb ネブライザを用い、本剤 3 吸入（18 μ g）、4 吸入（24 μ g）、5 吸入（30 μ g）、6 吸入（36 μ g）、9 吸入（54 μ g）又は 12 吸入（72 μ g）を吸入投与し、血漿中トレプロスチニル濃度の推移及び薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-6} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} ）を検討した。

その結果、本剤 9 吸入（54 μ g）投与時（11 例）の血漿中トレプロスチニル濃度は、投与後 10 分

に最高値 ($1.25 \pm 0.90 \text{ ng/mL}$) に達し、投与後 4.5 時間にほぼ消失した。 C_{max} (平均値±標準偏差) は $1.36 \pm 0.91 \text{ ng/mL}$ であり、幾何平均を用いた被験者間変動係数は 118% であった。 AUC_{last} (平均値±標準偏差) は $1.48 \pm 1.17 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、 t_{max} (平均値±標準偏差) は $0.21 \pm 0.13 \text{ hr}$ 、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差) は $0.72 \pm 0.18 \text{ hr}$ であった。また、本剤 9 吸入 ($54 \mu\text{g}$) 以外の用量の被験者数は 3 吸入 ($18 \mu\text{g}$)、4 吸入 ($24 \mu\text{g}$)、5 吸入 ($30 \mu\text{g}$) 及び 6 吸入 ($36 \mu\text{g}$) で各 1 例、12 吸入 ($72 \mu\text{g}$) で 2 例と限られており、薬物動態の線形性を確認することはできなかった。

RIN-PH-401 試験は、「V.5. (4) 検証的試験」の項参照

注) 本剤の承認された用法及び用量

〈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 $18 \mu\text{g}$) 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 $54 \mu\text{g}$) 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。

注) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

2) QT/QTc 評価試験

本剤の有効成分であるトレプロスチニルによる QT/QTc 延長リスクについては、トレプロスチニル注射液の申請時に、以下の成績に基づき、トレプロスチニルによる QT/QTc 間隔の延長の可能性は低いと考えられることを提示している。

海外第 I 相試験 (RIN-PH-103 試験) ⁷⁾

健康成人における心室再分極に及ぼす影響を検討する二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照試験を実施した。健康成人 241 例に Optineb ネブライザを用い、本剤 (9 吸入 ($54 \mu\text{g}$)、14 吸入 ($84 \mu\text{g}$))、モキシフロキサシン (400 mg) あるいはプラセボを単回投与した。

本剤 9 吸入 ($54 \mu\text{g}$) 投与群、14 吸入 ($84 \mu\text{g}$) 投与群の個々の被験者データを用いた心拍数補正法による QT 間隔 (QTcI 間隔) 変化量のプラセボ群との差の最大値は、それぞれ 6.1 ms (投与直後)、 7.2 ms (投与直後)、その片側 95% 信頼区間の上限は、同時点においてそれぞれ 8.0 ms 、 9.1 ms であり、 10 ms を超えなかったことから QTcI 間隔延長作用は陰性であった。

本剤 9 吸入 ($54 \mu\text{g}$) 及び 14 吸入 ($84 \mu\text{g}$) を投与しても、QT 間隔及び QTcI 間隔が 500 ms を超えた症例、QTcI 間隔の変化量が 60 ms を超えた症例は認められなかった。また、本剤の投与による PR 間隔及び QRS 間隔への影響は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量

〈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 $18 \mu\text{g}$) 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 $54 \mu\text{g}$) 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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

■国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MD711102 試験) ^{8,9)}

表 V-3 : 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MD711102 試験) の概要

目的	PAH 患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	PAH 患者 17 例 (うち 16 例が継続期 I に移行)
主な選択基準	(1) 再改訂版肺高血圧症臨床分類 第 1 群のうち、以下に該当する患者 ・特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) ・遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH) ・薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 ・以下の疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 - a : 結合組織病 - b : エイズウイルス感染症 (2) 18 歳以上 75 歳以下の男女 (3) ベースラインにおける右心カテーテル検査により測定した安静時の血行動態の値が以下をすべて満たす患者 ・平均肺動脈圧 (mean PAP) が 25mmHg 以上 ・肺動脈楔入圧 (PAWP) が 15mmHg 以下 ・肺血管抵抗 (PVR) が 5Wood 単位 (400dyn・sec/cm⁵) 以上 (4) ベースラインにおける 6 分間歩行距離が 200m 以上の患者
主な除外基準	(1) 収縮期血圧が 85mmHg 未満の患者 (2) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT (GPT)) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST (GOT)) が基準値上限の 3 倍を超える患者 (3) エンドセリン受容体拮抗薬及び／又はホスホジエステラーゼ 5 阻害薬もしくは可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬を、過去 12 週間以内に新たに投与開始された患者又は過去 4 週間以内に中止もしくは用法及び用量を変更された患者 等
試験方法	[用法及び用量] 本剤を 1 回 1～9 吸入 (6μg～54μg)、1 日 4 回、52 週間 (被験者が継続投与を希望する場合、本剤の製造販売承認取得時まで) 吸入投与とした。 本剤の投与には、TD-300^{a)}ネブライザを使用した。 投与開始時 : 1 回 3 吸入 (トレプロスチニルとして 18μg) を 1 日 4 回投与した。投与間隔は約 4 時間とした。1 回量として 3 吸入 (18μg) を投与後に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 (6μg) 又は 2 吸入 (12μg) に減量した。減量後の用量においても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、本剤の投与を中止した。 増量及び用量の維持 : 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、最高用量である 1 回量を 9 吸入 (54μg) 1 日 4 回投与まで漸増し、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（18μg）ずつ行った。ただし、1回量として3吸入（18μg）の増量では被験者の忍容性に問題が生じる恐れがあると治験責任（分担）医師が判断した場合、1回量として1吸入（6μg）又は2吸入（12μg）ずつの増量も可能とした。 減量及び減量後の増量： 治験期間を通じて、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回量を減量することを可能とした。
有効性評価項目	主要評価項目：12週時におけるPVRIのベースラインからの変化率 副次評価項目： (1) 12週時におけるPVRI以外の血行動態パラメータのベースラインからの変化率 (2) 12週時における血行動態パラメータのベースラインからの変化量 (3) 12週時及び52週時におけるピーク時（治験薬投与後10～60分）6分間歩行距離のベースラインからの変化量 (4) 12週時におけるトラフ時（直前の治験薬投与から4時間以上経過後）6分間歩行距離のベースラインからの変化量 (5) 12週時及び52週時におけるBorg呼吸困難スコアのベースラインからの変化量 (6) 12週時及び52週時におけるWHO機能分類のベースラインからの変化 (7) 12週時及び52週時におけるQOL（MLWHF）のベースラインからの変化量 (8) 12週時及び52週時におけるNT-proBNP濃度のベースラインからの変化量 (9) 以下に定義する臨床症状悪化までの時間 ・死亡（原因は問わない） ・肺移植を必要とするPAHの悪化 ・PAHの悪化のための入院 ・PAHに対する治療の追加
安全性評価項目	副次評価項目：有害事象、他
解析計画	有効性の主要な解析対象集団はFASとした。 主要評価項目では、12週時におけるPVRIのベースラインからの変化率について要約統計量及び平均値の両側95%信頼区間を算出した。なお、PVRIの値は12週時における投与後15分又は30分の測定値のうち、より低い値を最良値として評価に用いた。 副次評価項目では、要約統計量及び平均値の両側95%信頼区間を算出した。血行動態パラメータにおけるPVR、mean PAP、SVR、SVRI、PAWP及びmean RAPは、各患者における測定値又は算出値のうち、より低い値を最良値として評価に用いた。CO、CI及びSvO₂は、各患者における測定値又は算出値のうち、より高い値を最良値として評価に用いた。6分間歩行距離については、登録期の値をピーク時／トラフ時ともにベースラインとして用いた。WHO機能分類については各評価時期の測定値を用いた。臨床症状悪化までの時間に基づきKaplan-Meierプロットを作成し、また、イベント発現割合及びその両側95%信頼区間を算出した。

	安全性の解析対象集団（主要期、継続期Ⅰ）として、当該期において治験薬を投与された患者、かつ当該期において安全性評価に関するデータがある患者と定めた。
--	--

a) TD-300 は 2022 年 9 月 TD-300/J に名称が変更。

すべての被験者において 52 週時の評価が完了した時点までに得られた主要期及び継続期Ⅰのデータに基づき評価した。ただし、重篤な有害事象については、継続期Ⅱで発現した事象も示した。

<患者背景>

表 V-4：人口統計学的及び他の基準値の特性

項目		全体*（17 例）
年齢（歳）		46.4±15.5
性別	男性	7（41.2）
	女性	10（58.8）
WHO 機能分類	クラスⅠ	0
	クラスⅡ	11（64.7）
	クラスⅢ	6（35.3）
	クラスⅣ	0
PAH の臨床分類	IPAH/HPAH	15（88.2）
	結合組織病に伴う PAH	2（11.8）
	その他	0
6 分間歩行距離（m）		487.8±112.4
併用肺血管拡張薬	0 剤	1（5.9）
	1 剤	3（17.6）
	2 剤	13（76.5）

* 例数（%）又は平均値±標準偏差

<有効性>

主要評価項目

12 週時における PVRI のベースラインからの変化率

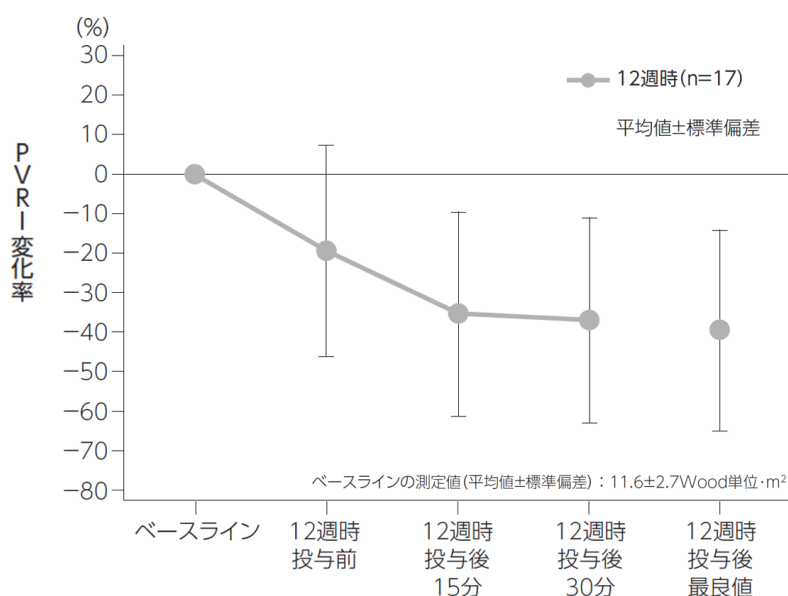
要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した。なお、PVRI の値は、12 週時における本剤投与後 15 分又は 30 分の測定値のうち、最良の値を採用した。

12 週時における PVRI の測定値及びベースラインからの変化率を下記表に示した。

ベースラインの PVRI（平均値±標準偏差）は 11.6±2.7Wood 単位・m²であった。12 週時における PVRI の投与前からの変化率（平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、本剤投与前、投与後 15 分及び 30 分でそれぞれ-19.2±26.8% [-33.0, -5.4%]、-35.3±25.9% [-48.6, -22.0%] 及び -37.0±26.0% [-50.4, -23.6%] であり、最良値は-39.4±25.5% [-52.6, -26.3%] 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、最良値のみならず 12 週時のいずれの時点においても 0 を下回り、低下が認められた。

表V-5: 12週時におけるPVRIの測定値及びベースラインからの変化率

PVRI	評価時期		例数	平均値±標準偏差	平均値の両側 95%信頼区間
測定値 (Wood 単位・m ²)	ベースライン		17	11.6±2.7	[10.2, 13.0]
	12週時	治験薬投与前	17	9.3±3.1	[7.7, 10.9]
		投与後 15分	17	7.4±2.8	[5.9, 8.8]
		投与後 30分	17	7.3±3.1	[5.6, 8.9]
		投与後最良値	17	6.9±2.9	[5.4, 8.5]
変化率 (%)	12週時	治験薬投与前	17	-19.2±26.8	[-33.0, -5.4]
		投与後 15分	17	-35.3±25.9	[-48.6, -22.0]
		投与後 30分	17	-37.0±26.0	[-50.4, -23.6]
		投与後最良値	17	-39.4±25.5	[-52.6, -26.3]



図V-1: PVRI の変化率の経時的な変化

副次評価項目

① 12週時における血行動態パラメータ

(i) PVRI のベースラインからの変化量

12週時におけるPVRIのベースラインからの変化量を下記表に示した。

変化量の平均値の両側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においても0を下回り、低下が認められた。

表V-6: 12週時におけるPVRIのベースラインからの変化量

PVRI	評価時期		例数	平均値±標準偏差	平均値の両側 95%信頼区間
変化量 (Wood 単位・m ²)	12週時	治験薬投与前	17	-2.4±3.0	[-3.9, -0.8]
		投与後 15分	17	-4.2±3.0	[-5.8, -2.7]
		投与後 30分	17	-4.4±3.0	[-5.9, -2.8]
		投与後最良値	17	-4.7±3.0	[-6.2, -3.1]

(ii) PVR のベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの PVR (平均値±標準偏差) は 7.2 ± 1.9 Wood 単位であった。12 週時における PVR のベースラインからの変化率及び変化量 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、治験薬投与前でそれぞれ $-19.6 \pm 26.8\%$ [$-33.4, -5.8\%$] 及び -1.5 ± 1.9 Wood 単位 [$-2.5, -0.5$ Wood 単位]、治験薬投与後 15 分でそれぞれ $-35.6 \pm 25.9\%$ [$-49.0, -22.3\%$] 及び -2.7 ± 2.0 Wood 単位 [$-3.7, -1.6$ Wood 単位] ならびに治験薬投与後 30 分でそれぞれ $-37.3 \pm 26.1\%$ [$-50.7, -23.9\%$] 及び -2.8 ± 2.1 Wood 単位 [$-3.8, -1.7$ Wood 単位] であり、最良値はそれぞれ $-39.7 \pm 25.6\%$ [$-52.9, -26.5\%$] 及び -2.9 ± 2.0 Wood 単位 [$-4.0, -1.9$ Wood 単位] であった。変化率及び変化量ともに、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においても 0 を下回り、低下が認められた。

(iii) mean PAP のベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの mean PAP (平均値±標準偏差) は 38.1 ± 9.3 mmHg であった。12 週時における mean PAP のベースラインからの変化率及び変化量の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、治験薬投与前でそれぞれ $-10.1 \pm 18.5\%$ [$-19.6, -0.5\%$] 及び -4.0 ± 6.1 mmHg [$-7.1, -0.9$ mmHg]、治験薬投与後 15 分でそれぞれ $-19.6 \pm 21.0\%$ [$-30.3, -8.8\%$] 及び -7.5 ± 7.2 mmHg [$-11.2, -3.8$ mmHg] ならびに治験薬投与後 30 分でそれぞれ $-21.0 \pm 19.8\%$ [$-31.2, -10.8\%$] 及び -7.9 ± 6.7 mmHg [$-11.4, -4.5$ mmHg] であり、最良値はそれぞれ $-21.7 \pm 19.7\%$ [$-31.9, -11.6\%$] 及び -8.3 ± 6.8 mmHg [$-11.8, -4.8$ mmHg] であった。変化率及び変化量ともに、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においても 0 を下回り、低下が認められた。

(iv) 心拍出量 (CO) 及び心係数 (CI) のベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの CO 及び CI (平均値±標準偏差) は、CO が 4.3 ± 1.2 L/min、CI が 2.6 ± 0.6 L/min/m² であった。12 週時における CO 及び CI のベースラインからの変化率及び変化量の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、治験薬投与前で CO がそれぞれ $7.5 \pm 15.9\%$ [$-0.6, 15.7\%$] 及び 0.3 ± 0.7 L/min [$-0.1, 0.7$ L/min]、CI がそれぞれ $7.1 \pm 16.5\%$ [$-1.4, 15.6\%$] 及び 0.2 ± 0.5 L/min/m² [$-0.1, 0.4$ L/min/m²]、治験薬投与後 15 分で CO がそれぞれ $14.0 \pm 19.9\%$ [$3.8, 24.3\%$] 及び 0.6 ± 1.1 L/min [$0.0, 1.1$ L/min]、CI がそれぞれ $13.6 \pm 20.2\%$ [$3.2, 24.0\%$] 及び 0.3 ± 0.6 L/min/m² [$0.0, 0.7$ L/min/m²]、治験薬投与後 30 分で CO がそれぞれ $15.7 \pm 18.4\%$ [$6.2, 25.1\%$] 及び 0.6 ± 0.9 L/min [$0.2, 1.1$ L/min]、CI がそれぞれ $15.2 \pm 18.7\%$ [$5.6, 24.8\%$] 及び 0.4 ± 0.6 L/min/m² [$0.1, 0.7$ L/min/m²] であり、最良値は CO がそれぞれ $18.3 \pm 20.0\%$ [$8.0, 28.6\%$] 及び 0.8 ± 1.0 L/min [$0.2, 1.3$ L/min]、CI がそれぞれ $17.8 \pm 20.3\%$ [$7.3, 28.2\%$] 及び 0.5 ± 0.6 L/min/m² [$0.1, 0.8$ L/min/m²] であった。変化率及び変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間における下限値は、最良値のみならず 12 週時の治験薬投与後 15 分及び 30 分においても 0 を上回り、増加が認められた。

(v) その他の血行動態パラメータのベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの体血管抵抗 (SVR) 及び体血管抵抗係数 (SVRI) (平均値±標準偏差) は、SVR が 20.8 ± 5.9 Wood 単位、SVRI が 33.7 ± 8.5 Wood 単位・m² であった。12 週時における SVR 及び SVRI のベースラインからの変化率及び変化量の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、SVR がそれぞれ $-15.3 \pm 24.0\%$ [$-27.7, -3.0\%$] 及び -3.3 ± 4.4 Wood 単位 [$-5.6, -1.1$ Wood 単位]、SVRI が $-14.8 \pm 24.4\%$ [$-27.4, -2.3\%$] 及び -5.3 ± 7.3 Wood 単位・m² [$-9.1, -1.5$ Wood 単位・m²] であった。変化率及び変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間にお

る上限値は 0 を下回り、低下が認められた。

12 週時における PAWP、平均右心房圧（mean RAP）及び混合静脈血酸素飽和度（SvO₂）（平均値±標準偏差〔両側 95%信頼区間〕）は、最良値の変化率及び変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、変化は認められなかった。

② ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を下記表に示した。

変化量の平均値の両側 95%信頼区間における下限値は、6 週時以降のすべての評価時期において 0 を上回り、延長が認められた。なお、初回投与時においては、変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、変化は認められなかった。

表 V-7：主要期におけるピーク時 6 分間歩行距離及び投与前からの変化量

6 分間歩行距離 (ピーク時)	評価時期	例数	平均値±標準偏差	中央値	平均値の両側 95%信頼区間
測定値 (m)	ベースライン	17	487.8±112.4	525.0	[430.0, 545.6]
	初回投与時	17	494.6±120.9	551.0	[432.4, 556.8]
	6 週時	17	507.2±113.3	537.0	[448.9, 565.4]
	12 週時	17	512.6±116.5	534.0	[452.7, 572.5]
	24 週時	15	519.8±124.7	566.0	[450.7, 588.9]
	32 週時	14	518.4±114.9	548.0	[452.1, 584.8]
	40 週時	15	535.8±125.4	572.0	[466.3, 605.3]
	52 週時	16	531.7±123.1	566.0	[466.1, 597.3]
変化量 (m)	初回投与時	17	6.8±22.0	8.0	[-4.5, 18.1]
	6 週時	17	19.4±25.8	20.0	[6.1, 32.6]
	12 週時	17	24.8±34.2	34.0	[7.2, 42.3]
	24 週時	15	28.1±30.7	29.0	[11.1, 45.1]
	32 週時	14	28.2±47.6	29.5	[0.7, 55.7]
	40 週時	15	43.4±51.8	42.0	[14.7, 72.1]
	52 週時	16	36.3±55.0	39.0	[7.0, 65.6]

③ トラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差〔両側 95%信頼区間〕は 17.8±35.5m [-0.5, 36.0m] であり、中央値は 23.0m であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、変化は認められなかった。

④ Borg 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、初回投与時におけるベースラインからの変化量の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り低下が認められたが、6 週時以降の各評価時期では平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ変化は認められなかった。

トラフ時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、12 週時におけるベースラインからの変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、変化は認められなかった。

⑤ WHO 機能分類のベースラインからの変化量

WHO 機能分類のベースラインからの変化について、6 週時では 17 例中 2 例に改善が認められ、クラスⅡからクラスⅠに改善した被験者が 1 例、クラスⅢからクラスⅡに改善した被験者が 1 例であった。12 週時では 17 例中 4 例に改善が認められ、クラスⅡからクラスⅠに改善した被験者が 1 例、クラスⅢからクラスⅡに改善した被験者が 3 例であった。24 週時では 16 例中 4 例に改善が認められ、クラスⅡからクラスⅠに改善した被験者が 1 例、クラスⅢからクラスⅡに改善した被験者が 3 例であった。32 週時では 16 例中 5 例に改善が認められ、クラスⅡからクラスⅠに改善した被験者が 1 例、クラスⅢからクラスⅡに改善した被験者が 4 例であった。40 週時では 16 例中 4 例に改善が認められ、クラスⅡからクラスⅠに改善した被験者が 1 例、クラスⅢからクラスⅡに改善した被験者が 3 例であった。52 週時では 16 例中 5 例に改善が認められ、クラスⅡからクラスⅠに改善した被験者が 2 例、クラスⅢからクラスⅡに改善した被験者が 3 例であった。

WHO 機能分類が悪化した被験者は認められなかった。

⑥ MLWHF のベースラインからの変化量

ベースラインにおける MLWHF (Global Score) の平均値±標準偏差は 28.6 ± 19.1 であり、中央値は 27.0 であった。12 週時におけるベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は -6.6 ± 12.1 [$-12.8, -0.4$] であり、中央値は -2.0 であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、低下が認められた。52 週時におけるベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は -5.8 ± 13.4 [$-13.0, 1.3$] であり、中央値は -3.0 であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、変化は認められなかった。

⑦ NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 (参考情報)

6 週時、12 週時及び 52 週時の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量の平均値の両側 95%信頼区間は、いずれの時点においても 0 を跨ぎ、いずれも変化は認められなかった。

⑧ 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化は、2 例に認められ、いずれも PAH に対する治療の追加 (治療強化のため、継続期Ⅰ開始日にタダラフィルが追加された) であった。

<安全性>

① 治験薬の曝露状況

12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量 (中央値) は 9 吸入 (54µg) であった。主要期に治験薬の 1 回あたりの投与量を 9 吸入 (54µg) まで増量した被験者の割合は 76.5% (13/17 例) であり、9 吸入 (54µg) までの増量に要した日数 (平均値±標準偏差) は、 31.4 ± 19.0 日であった。

52 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量 (中央値) は 9 吸入 (54µg) であった。継続期Ⅰにおいて、治験薬の 1 回あたりの投与量を 9 吸入 (54µg) まで増量した被験者の割合は 87.5% (14/16 例) であり、9 吸入 (54µg) までの増量に要した日数 (平均値±標準偏差) は、 37.1 ± 28.0 日であった。

② 有害事象

主要期及び継続期Ⅰにおいて、全例に有害事象及び副作用が認められた。

2例以上に認められた有害事象は、頭痛10例(58.8%)、咳嗽8例(47.1%)、発熱6例(35.3%)、ほてり、咽喉刺激感及び下痢が各5例(29.4%)、上咽頭炎4例(23.5%)、頭部不快感、浮動性めまい、動悸、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、悪心及び血圧低下が各3例(17.6%)、上気道感染、鉄欠乏性貧血、嘔吐、発疹、蕁麻疹、筋肉痛、胸痛、注射部位疼痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各2例(11.8%)であった。

2例以上に認められた副作用は、頭痛10例(58.8%)、咳嗽8例(47.1%)、咽喉刺激感5例(29.4%)、ほてり4例(23.5%)、頭部不快感、口腔咽頭不快感及び悪心が各3例(17.6%)、浮動性めまい、動悸、口腔咽頭痛、下痢、発熱及び血圧低下が各2例(11.8%)であった。重篤な有害事象は1例(肺炎及び肺血栓症)に認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は1例(咳嗽及び咽喉刺激感)に認められ、副作用と判断された。死亡及び重度の有害事象は認められなかった。

継続期Ⅱでは、重篤な有害事象が2例(大腸ポリープ及び虫垂炎が各1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表Ⅴ－8：有害事象の要約（主要期及び継続期Ⅰ）

	主要期（17例）		継続期Ⅰ（16例）		全体（17例）	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	17	100.0	13	81.3	17	100.0
副作用	17	100.0	3	18.8	17	100.0
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	1	6.3	1	5.9
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1	5.9	0	0.0	1	5.9
治験薬の投与中止に至った副作用	1	5.9	0	0.0	1	5.9
重度の有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重度の副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 V-9 : 副作用の集計 (主要期及び継続期 I)

SOC (器官別大分類) PT (基本語)	主要期 (17 例)		継続期 I (16 例)		全体 (17 例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	17	100.0	3	18.8	17	100.0
血液およびリンパ系障害	1	5.9	0	0.0	1	5.9
鉄欠乏性貧血	1	5.9	0	0.0	1	5.9
神経系障害	13	76.5	2	12.5	13	76.5
頭痛	9	52.9	2	12.5	10	58.8
頭部不快感	3	17.6	0	0.0	3	17.6
浮動性めまい	2	11.8	1	6.3	2	11.8
心臓障害	2	11.8	1	6.3	2	11.8
動悸	1	5.9	1	6.3	2	11.8
心不全	1	5.9	0	0.0	1	5.9
血管障害	3	17.6	1	6.3	4	23.5
ほてり	3	17.6	1	6.3	4	23.5
潮紅	1	5.9	0	0.0	1	5.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	82.4	0	0.0	14	82.4
咳嗽	8	47.1	0	0.0	8	47.1
咽喉刺激感	5	29.4	0	0.0	5	29.4
口腔咽頭不快感	3	17.6	0	0.0	3	17.6
口腔咽頭痛	2	11.8	0	0.0	2	11.8
咯血	1	5.9	0	0.0	1	5.9
鼻閉	1	5.9	0	0.0	1	5.9
肺出血	1	5.9	0	0.0	1	5.9
胃腸障害	4	23.5	2	12.5	4	23.5
下痢	1	5.9	1	6.3	2	11.8
悪心	3	17.6	1	6.3	3	17.6
嘔吐	0	0.0	1	6.3	1	5.9
腹痛	1	5.9	0	0.0	1	5.9
口腔内不快感	1	5.9	1	6.3	1	5.9
軟便	1	5.9	1	6.3	1	5.9
筋骨格系および結合組織障害	2	11.8	1	6.3	2	11.8
関節痛	1	5.9	0	0.0	1	5.9
顎痛	1	5.9	1	6.3	1	5.9
一般・全身障害および投与部位の状態	3	17.6	2	12.5	4	23.5
発熱	1	5.9	1	6.3	2	11.8
胸痛	1	5.9	0	0.0	1	5.9
無力感	1	5.9	0	0.0	1	5.9
胸部不快感	0	0.0	1	6.3	1	5.9
臨床検査	2	11.8	0	0.0	2	11.8
血圧低下	2	11.8	0	0.0	2	11.8

用語辞書 : MedDRA/J Ver.24.0

■海外第Ⅲ相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）¹⁰⁾

表 V-10：海外第Ⅲ相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）の概要

目的	PAH 患者を対象に、ボセンタン水和物（以下、ボセンタン）又はシルデナフィルクエン酸塩（以下、シルデナフィル）併用下で本剤を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	PAH 患者 235 例 本剤群：115 例、プラセボ群：120 例
主な選択基準	(1) 18 歳以上 75 歳以下の重症 PAH 患者（性別及び人種は問わない）。 (2) ベースラインにおける 6 分間歩行距離が 200m 以上 450m 以下の患者 (3) NYHA 心機能分類がⅢ度又はⅣ度の、臨床的に安定した患者 (4) 以下の PAH と診断された、臨床的に安定した患者 ・ IPAH ・ 家族性 PAH ・ 膠原病性血管疾患に伴う PAH ・ エイズウイルス感染症に伴う PAH ・ 食欲抑制剤に伴う PAH (5) 登録前 13 ヶ月以内に実施された右心カテーテル検査の結果が PAH の診断所見と一致し、特に以下のすべてを満たす患者 ・ 安静時の mean PAP が 25mmHg 以上 ・ 肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧が 15mmHg 以下 ・ PVR が 3Wood 単位超 (6) 過去 3 ヶ月以上にわたり、ボセンタン 125mg を 1 日 2 回継続投与している患者又は一定用量のシルデナフィルを投与している患者
試験方法	[用法及び用量] Optineb ネブライザを用い、本剤又はプラセボを 1 日 4 回、4 時間おきに吸入投与した。開始時の 1 回量は 3 吸入（18µg）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は、1 回量を 1 吸入（6µg）又は 2 吸入（12µg）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は、4 週時まで、1 回量を 9 吸入（54µg）まで漸増した。増量は、1 回量として最大 3 吸入（18µg）ずつ行った。 [投与期間] 12 週間
有効性評価項目	主要評価項目： ・ 12 週時におけるピーク時（治験薬投与後 10～60 分）6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 副次評価項目： (1) 以下に定義する臨床症状悪化までの時間 ・ 死亡 ・ 肺移植 ・ PAH の悪化による入院 ・ 承認済み PAH 治療薬の新たな追加 (2) 6 週時及び 12 週時における Borg 呼吸困難スコアのベースラインからの

	変化量 (3) 6 週時及び 12 週時における NYHA 心機能分類のベースラインからの変化 (4) 12 週時におけるトラフ時（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (5) 初回投与時及び 6 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 (6) 6 週時及び 12 週時における QOL（MLWHF）のベースラインからの変化量 (7) 6 週時及び 12 週時における PAH の徴候・症状のベースラインからの変化スコア その他の評価項目 ・ 6 週時及び 12 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
安全性評価項目	副次評価項目：有害事象、他
解析計画	有効性の解析対象集団は、主要評価項目では ITT 及び PP とし、副次評価項目及びその他の評価項目では ITT とした。 主要評価項目：12 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、両群間の差の中央値を Hodges-Lehmann 法により推定し、ベースラインの 6 分間歩行距離及び PAH の臨床分類を共変量としたノンパラメトリック ANCOVA にて解析した。 副次評価項目及びその他の評価項目：6 分間歩行距離は主要評価項目と同様に解析した。Borg 呼吸困難スコア、MLWHF、NYHA 心機能分類、PAH の徴候及び症状及び NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量について、群間比較には Wilcoxon 順位和検定を用いた。臨床的悪化までの時間について、Kaplan-Meier プロットを作成し、イベント発現割合を算出し、群間比較にはログランク検定を用いた。 安全性解析対象集団は、治験薬を 1 度でも投与された被験者を含む集団とした。

注）用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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〕

<患者背景>

表 V-11：人口統計学的及び他の基準値の特性

項目 ^{a)}		本剤群 (115 例)	プラセボ群 (120 例)
年齢 (歳)		55.4±12.2	51.9±13.7
性別	女性	93 (80.9)	98 (81.7)
	男性	22 (19.1)	22 (18.3)
NYHA 心機能分類	Ⅲ度	112 (97.4)	118 (98.3)
	Ⅳ度	3 (2.6)	2 (1.7)
PAH の臨床分類	IPAH／家族性 PAH	64 (55.7)	67 (55.8)
	膠原病性血管疾患に伴う PAH	40 (34.8)	37 (30.8)
	その他 ^{b)}	11 (9.6)	16 (13.3)
6 分間歩行距離 (m)		346.1±62.9	350.5±68.7
併用肺血管拡張薬	ボセンタン	77 (67.0)	88 (73.3)
	シルデナフィル	38 (33.0)	32 (26.7)

a) 例数 (%) または平均値±標準偏差

b) 食欲抑制剤に伴う PAH、エイズウイルス感染症に伴う PAH、その他

<有効性>

主要評価項目

12 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

ベースラインの 6 分間歩行距離及び PAH の臨床分類を調整因子としたノンパラメトリック共分散分析（ANCOVA）を用いて群間比較を行った。両群間の差の中央値は Hodges-Lehmann 推定値により算出した。

ITT において、12 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（最小値～最大値）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 21.6m（-318～135m）及び 3.0m（-303～146m）であった。両群間の差の中央値〔両側 95%信頼区間〕（Hodges-Lehmann 推定値）は 20.0m〔8.0, 32.8m〕であり、本剤群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、 $p=0.00044$ ）。

表 V-12：12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

評価項目	投与群	例数	測定値		変化量	差の中央値 (Hodges-Lehmann 推定値)
			ベースライン時	12 週時	12 週時	
ITT における解析						
6 分間歩行 距離 (m)	本剤	115	359 (211～450)	366 (87～520)	21.6 (-318～135)	20.0 [8.0, 32.8] ^{a)}
	プラセボ	120	361 (204～448)	360 (60～546)	3.0 (-303～146)	
PP における解析						
6 分間歩行 距離 (m)	本剤	97	359 (211～450)	365 (160～520)	21.6 (-231～135)	17.0 [3.3, 31.0] ^{a)}
	プラセボ	100	359 (204～448)	362 (122～546)	5.9 (-148～146)	

中央値（最小値～最大値）

a) 〔両側 95%信頼区間〕

副次評価項目

① 臨床症状悪化までの時間

試験期間中に臨床症状悪化が認められた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 3.5% (4/115 例) 及び 5.0% (6/120 例) であった。

臨床症状悪化までの時間については、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった (ログランク検定、 $p=0.5829$)。

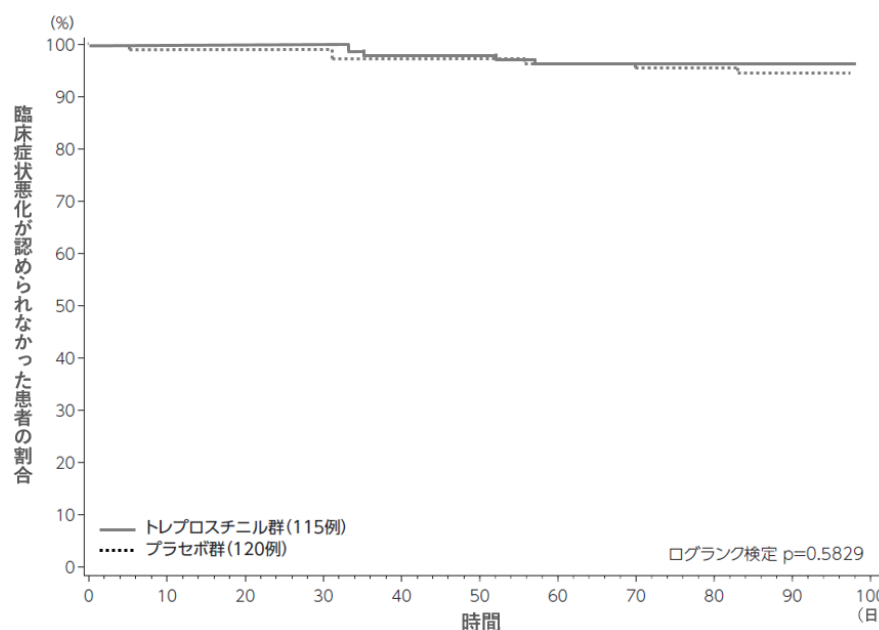


図 V-2 : 臨床症状悪化までの時間の Kaplan-Meier プロット

② Borg 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量

ベースラインの Borg 呼吸困難スコアの中央値は、本剤群及びプラセボ群ともに 3.0 であった。ピーク時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、初回投与時、6 週時及び 12 週時におけるベースラインからの変化量の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに、いずれの評価時期においても 0.0 であり、統計学的に有意な差は認められなかった (Wilcoxon 順位和検定、 $p=0.7257$ 、 0.9984 、 0.6230)。

③ NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

ベースラインの NYHA 心機能分類におけるⅢ度の被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 97.4% (112/115 例) 及び 98.3% (118/120 例) であった。残りの被験者はⅣ度であった。

12 週時の NYHA 心機能分類は、Ⅲ度の被験者の割合がベースラインに比して減少し、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 76.5% (88/115 例) 及び 77.5% (93/120 例) であった。ベースラインにⅢ度であった被験者のうち、12 週時にⅡ度に改善した被験者は、両群ともに 22 例であり、Ⅳ度に悪化した被験者は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 4 例及び 5 例であった。12 週時における NYHA 心機能分類のベースラインからの変化において、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった (Wilcoxon 順位和検定、 $p=0.8069$)。また、6 週時においても統計学的に有意な差は認められなかった (Wilcoxon 順位和検定、 $p=0.7808$)。

表 V-13 : 6 週時及び 12 週時における NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

評価時期	投与後	本剤群 (115 例)				プラセボ群 (120 例)			
		ベースライン				ベースライン			
		I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
6 週時	I 度	0	0	0	0	0	0	1	0
	II 度	0	0	14	0	0	0	16	0
	III 度	0	0	98	2	0	0	100	2
	IV 度	0	0	0	1	0	0	1	0
12 週時	I 度	0	0	0	0	0	0	0	0
	II 度	0	0	22	0	0	0	22	0
	III 度	0	0	86	2	0	0	91	2
	IV 度	0	0	4	1	0	0	5	0

④ トラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値（最小値～最大値）は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 12.4m（-231～150m）及び 0.8m（-220～186m）であった。両群間の差の中央値〔両側 95%信頼区間〕（Hodges-Lehmann 推定値）は 13.7m〔4.0, 24.8m〕であり、本剤群のトラフ時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、 $p=0.0066$ ）。

⑤ ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

初回投与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（最小値～最大値）は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 6.6m（-152～105m）及び 3.0m（-100～108m）であった。両群間の差の中央値〔両側 95%信頼区間〕（Hodges-Lehmann 推定値）は 6.0m〔-1.2, 14.0m〕であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（ノンパラメトリック ANCOVA、 $p=0.1008$ ）。

6 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（最小値～最大値）は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 21.6m（-197～133m）及び 3.0m（-202～120m）であった。両群間の差の中央値〔両側 95%信頼区間〕（Hodges-Lehmann 推定値）は 18.5〔8.5, 28.3m〕であり、本剤群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、 $p=0.00014$ ）。

⑥ MLWHF のベースラインからの変化量

12 週時の Global Score、Physical Dimension Score 及び Emotional Dimension Score のプラセボ補正後のベースラインからの変化量の両群間の差の中央値〔両側 95%信頼区間〕（Hodges-Lehmann 推定値）はそれぞれ -4.0〔-8.0, 0.0〕、-2.0〔-3.0, 0.0〕及び -1.0〔-2.0, 0.0〕であった。本剤群における Global Score 及び Physical Dimension Score にはプラセボ群に比して統計学的に有意な低下が認められたが、Emotional Dimension Score に統計学的な有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位と検定、それぞれ $p=0.027$ 、 $p=0.037$ 及び $p=0.173$ ）。

⑦ PAH の徴候・症状のベースラインからの変化スコア

6 週時及び 12 週時における変化スコアの中央値は、本剤群及びプラセボ群ともに、いずれの評価時期においても 0.0 であり、統計学的に有意な差は認められなかった (Wilcoxon 順位和検定、それぞれ $p=0.4016$ 、 0.5805)。

その他の評価項目

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 (参考情報)

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化が解析可能であった検体の割合は、6 週時及び 12 週時でそれぞれ 73.6% (173/235 例) 及び 66.0% (155/235 例) であった。

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量の両群間の差の中央値 [両側 95%信頼区間] (Hodges-Lehmann 推定値) は、6 週時及び 12 週時でそれぞれ -159.0pg/mL [-299 , -64.0pg/mL] 及び -187.0pg/mL [-333 , -64.0pg/mL] であり、いずれの評価時点においても両群間に統計学的に有意な低下が認められた (Wilcoxon 順位和検定、それぞれ $p=0.0003$ 及び $p=0.0014$)。

<安全性>

① 治験薬の曝露状況

本剤群及びプラセボ群において、治験薬の最大 1 回投与量が 9 吸入 ($54\mu\text{g}$) に到達した被験者の割合は、それぞれ 78.3% (90/115 例) 及び 88.3% (106/120 例) であり、最大 1 回投与量到達までの日数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 23.0 ± 18.3 日及び 22.0 ± 17.4 日であった。また、12 週時まで治験を継続していた被験者のうち治験薬の 1 回投与量が 9 吸入 ($54\mu\text{g}$) であった被験者割合は、それぞれ 72.1% (75/104 例) 及び 87.3% (96/110 例) であった。

② 有害事象

有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 87.8% (101/115 例) 及び 83.3% (100/120 例) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽 (本剤群 53.9% [62/115 例]、プラセボ群 29.2% [35/120 例]、以下同順)、頭痛 (40.9% [47/115 例]、21.7% [26/120 例])、悪心 (19.1% [22/115 例]、10.8% [13/120 例])、浮動性めまい (15.7% [18/115 例]、15.0% [18/120 例])、潮紅 (14.8% [17/115 例]、0.8% [1/120 例])、咽喉刺激感 (13.9% [16/115 例]、8.3% [10/120 例])、口腔咽頭痛 (11.3% [13/115 例]、5.8% [7/120 例])、上気道感染 (8.7% [10/115 例]、11.7% [14/120 例]) 及び疲労 (8.7% [10/115 例]、10.0% [12/120 例]) であった。

副作用の発現率は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 76.5% (88/115 例) 及び 54.2% (65/120 例) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽 (本剤群 51.3% [59/115 例]、プラセボ群 23.3% [28/120 例]、以下同順)、頭痛 (33.9% [39/115 例]、17.5% [21/120 例])、浮動性めまい (14.8% [17/115 例]、10.8% [13/120 例])、悪心 (14.8% [17/115 例]、5.0% [6/120 例])、潮紅 (14.8% [17/115 例]、0.8% [1/120 例])、咽喉刺激感 (13.9% [16/115 例]、7.5% [9/120 例]) 及び口腔咽頭痛 (11.3% [13/115 例]、4.2% [5/120 例]) であった。死亡はプラセボ群の 1 例 (突然死) に認められ、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

重篤な有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 7.8% (9/115 例) 及び 10.8% (13/120 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (本剤群 3 例、プラセボ群 2 例、以下同順) 及び失神 (2 例、1 例) であった。

重篤な副作用の発現率は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 3.5% (4/115 例) 及び 0.8% (1/120

例)であった。本剤群では肺動脈性肺高血圧症 2 例、腹痛、下痢及び失神が各 1 例、プラセボ群ではうっ血性心不全が 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群（以下同順）において、それぞれ 6.1%（7/115 例）及び 3.3%（4/120 例）で、疲労（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）、頭痛（2 例、0 例）、咳嗽及び呼吸困難（各 1 例、1 例）、悪心、無力症、中耳炎、失神、喘鳴、喀血、口腔咽頭痛及び胸部不快感（各 1 例、0 例）、咽喉刺激感、嚥下障害及び倦怠感（各 0 例、1 例）であった。本剤群における呼吸困難の 1 例を除き、いずれも副作用であった。

重度の有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 13.0%（15/115 例）及び 15.8%（19/120 例）であり、重度の副作用の発現率は、それぞれ 10.4%（12/115 例）及び 5.0%（6/120 例）であった。

表 V－14：有害事象の要約

	本剤群（115 例）		プラセボ群（120 例）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
有害事象	101	87.8	100	83.3
副作用	88	76.5	65	54.2
死亡	0	0.0	1	0.8
重篤な有害事象	9	7.8	13	10.8
重篤な副作用	4	3.5	1	0.8
治験薬の投与中止に至った有害事象	7	6.1	4	3.3
治験薬の投与中止に至った副作用	6	5.2	4	3.3
重度の有害事象	15	13.0	19	15.8
重度の副作用	12	10.4	6	5.0

表 V-15 : いずれかの群で発現率が 2%以上の副作用

SOC (器官別大分類) PT (基本語)	本剤群 (115 例)		プラセボ群 (120 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	88	76.5	65	54.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	59	51.3	28	23.3
咽喉刺激感	16	13.9	9	7.5
口腔咽頭痛	13	11.3	5	4.2
呼吸困難	4	3.5	5	4.2
喘鳴	3	2.6	0	0.0
咽喉乾燥	2	1.7	3	2.5
発声障害	0	0.0	4	3.3
神経系障害				
頭痛	39	33.9	21	17.5
浮動性めまい	17	14.8	13	10.8
胃腸障害				
悪心	17	14.8	6	5.0
下痢	8	7.0	3	2.5
口内乾燥	1	0.9	3	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態				
胸部不快感	7	6.1	2	1.7
疲労	6	5.2	4	3.3
胸痛	3	2.6	1	0.8
悪寒	3	2.6	0	0.0
血管障害				
潮紅	17	14.8	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害				
顎痛	6	5.2	5	4.2
代謝および栄養障害				
食欲減退	3	2.6	0	0.0

用語辞書 : MedDRA/J Ver.24.0

2) 安全性試験

■海外第Ⅲ相継続試験（LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験）¹¹⁾

表 V-16：海外第Ⅲ相継続試験（LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験）の概要

目的	LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者を対象に、本剤を長期吸入投与したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者：206 例
主な選択基準	LRX-TRIUMPH 001 試験における 12 週間の治験期間を完了した被験者
試験方法	[用法及び用量] Optineb ネブライザを用い、本剤を 1 日 4 回、4 時間おきに吸入投与した。開始時の 1 回投与量は 3 吸入（18μg）とした。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は、1 回量として最大 3 吸入（18μg）ずつ漸増し、最大 12 吸入（72μg）まで増量した。
試験スケジュール	[治験参加期間] LRX-TRIUMPH 001 試験の完了後から、治験依頼者が治験実施医療機関ごとに定めた終了日までとした。 [投与期間] 本剤の承認時まで（結果として平均 2.3 年、最長 5.4 年）
有効性評価項目	(1) 以下の有効性評価項目における、本剤投与 3 ヶ月ごとのベースライン^{a)}からの変化量又は変化 - ピーク時（治験薬投与後 10～60 分）6 分間歩行距離の変化量 - Borg 呼吸困難スコアの変化量 - NYHA 心機能分類の変化 - QOL（MLWHF）の変化量 - PAH の徴候・症状の変化 (2) 臨床症状悪化までの時間 - 死亡 - PAH の悪化による治験中止 - 承認済み PAH 治療薬の新たな追加 (3) 12 及び 24 ヶ月時における NT-proBNP 濃度^{b)} a) ベースラインの定義は、LRX-TRIUMPH 001 試験において本剤群に割付けられた被験者では LRX-TRIUMPH 001 試験のベースラインとし、プラセボ群に割付けられた被験者では LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時とした。 b) 多くの被験者において検体採取が失念され、かつ推奨される保存期間を過ぎてから測定したことから、正式な解析は実施しなかった。
安全性評価項目	有害事象、他
解析計画	有効性および安全性の解析対象集団は、本試験に組み入れられ、かつ本剤を 1 度でも投与された被験者を含む集団とした。 ピーク時 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、NYHA 心機能分類及び QOL スコアについて、トレプロスチニル投与 3 ヶ月ごとのベースラインからの変化量（NYHA 心機能分類は変化）を要約した。欠測値は補完しなかった。各評価時期における仮説に基づく正式な統計解析は行わなかった。

	NYHA 心機能分類について、試験終了時のベースラインからの変化を解析した。欠測値は LOCF で補完した。 臨床症状悪化までの時間に基づき Kaplan-Meier プロットを作成し、イベント発現割合を算出した。
--	---

注) 本剤の承認された用法及び用量

〈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 18 μ g）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 μ g）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。

注) 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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]

＜有効性＞

① ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

6、12、18、24、36、48 及び 60 カ月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（最小値～最大値）は、それぞれ 27.6m（-212～197m）、31.0m（-173～151m）、32.0m（-363～178m）、18.4m（-280～226m）、15.0m（-189～148m）、22.0m（-177～120m）及び 32.0m（-171～96m）であった。6、12、18 及び 24 カ月時におけるピーク時 6 分間歩行距離は、ベースラインに比して統計学的に有意に延長した（Wilcoxon 符号付順位検定、6、12 及び 18 カ月時はすべて $p < 0.0001$ 、24 カ月時は $p = 0.0125$ ）。

② Borg 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量

6 カ月時の Borg 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は-0.4±2.0 であり、ベースラインに比して統計学的に有意に低下した（対応のある t 検定、 $p = 0.017$ ）が、12、18、24、36、48 及び 60 カ月時の Borg 呼吸困難スコアの変化量については、有意な変化は認められなかった。

③ 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化が発生せずに治験を継続した被験者の割合は、12、24 及び 36 カ月時でそれぞれ 82%、69%及び 54%であった。また、Kaplan-Meier 法により推定された生存率は、12、24 及び 36 カ月時でそれぞれ 97%、91%及び 82%であった。

④ NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化

6、12、24、36、48 及び 60 カ月時における NYHA 心機能分類がベースライン時に比して不変であった被験者の割合は、それぞれ 62.1%（108/174 例）、61.4%（97/158 例）、57.5%（69/120 例）、58.7%（37/63 例）、43.8%（14/32 例）及び 75.0%（6/8 例）、改善が認められた被験者の割合は、それぞれ 35.6%（62/174 例）、36.7%（58/158 例）、35.8%（43/120 例）、33.3%（21/63 例）、50.0%（16/32 例）及び 25.0%（2/8 例）であった。

治験終了時（欠測値を LOCF で補完した解析）において、ベースライン時から不変、改善及び悪化が認められた被験者の割合は、それぞれ 61.8%（123/199 例）、26.1%（52/199 例）及び 12.1%（24/199 例）であった。

⑤ QOL (MLWHF) スコアのベースライン時からの変化量

6、12、24、36 及び 48 カ月時における Global Score の変化量の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ -4.0（-51～32）、-6.0（-49～46）、-5.0（-55～44）、-4.5（-44～39）及び -1.0（-36～26）であった。6、12 及び 24 カ月時における Global Score の変化量の中央値は、ベースラインに比して統計学的に有意に低下した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0006$ ）。

6、12、24、36 及び 48 カ月時における Physical Score の変化量の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ -2.0（-31～17）、-3.0（-31～25）、-2.0（-31～18）、-2.5（-19～17）及び -1.0（-18～19）であった。6、12、24 及び 36 カ月時における Physical Score の変化量の中央値は、ベースライン時に比して統計学的に有意に低下した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0020$ 及び $p = 0.029$ ）。

6、12、24、36 及び 48 カ月時における Emotional Score の変化量の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ -1.0（-18～18）、-2.0（-18～11）、-1.0（-15～12）、-1.0（-12～10）及び 0.0（-9～8）であった。6 及び 12 カ月時における Emotional Score の変化量の中央値は、ベースラインに比して統計学的に有意に低下した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p < 0.0083$ 及び $p < 0.0019$ ）。

⑥ PAH の徴候・症状のベースラインからの変化

PAH の徴候・症状（浮腫、胸痛、起坐呼吸、浮動性めまい、呼吸困難、失神、疲労）が認められた被験者数は、治験期間を通して不変又は減少し、浮動性めまいが認められた被験者数については、6 カ月時ではベースラインの 171 例中 52 例から 36 例に統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号付順位検定、 $p = 0.034$ ）。また、胸痛が認められた被験者数は、18 カ月時ではベースライン時の 135 例中 29 例から 16 例に、27 カ月時ではベースラインの 99 例中 25 例から 15 例に統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p = 0.004$ 及び $p = 0.041$ ）。他の評価時期においては、統計学的に有意な変化は認められず、ベースラインの発現例数に近かった。

<安全性>

① 治験薬の曝露状況

本剤の投与期間は平均 2.3 年、最長 5.4 年^{a)}であった。

a) LRX-TRIUMPH 001 試験における本剤の投与期間を含む。

② 有害事象

有害事象の発現率は 95.6%（197/206 例）で、発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽 39.3%（81/206 例）、頭痛 30.6%（63/206 例）、悪心及び上気道感染が各 21.8%（45/206 例）、肺動脈性肺高血圧症 19.4%（40/206 例）、呼吸困難 18.4%（38/206 例）、浮動性めまい及び上咽頭炎が各 15.0%（31/206 例）、胸痛 13.6%（28/206 例）、下痢及び嘔吐が各 13.1%（27/206 例）、肺炎 12.6%（26/206 例）、気管支炎及び四肢痛が各 12.1%（25/206 例）、口腔咽頭痛 11.7%（24/206 例）及び疲労 10.2%（21/206 例）であった。

副作用の発現率は 63.1%（130/206 例）で、発現率が 5%以上の副作用は、咳嗽 33.0%（68/206 例）、頭痛 21.8%（45/206 例）、悪心 12.6%（26/206 例）、咽喉刺激感 9.7%（20/206 例）、浮動性めまい 8.7%（18/206 例）、口腔咽頭痛 7.3%（15/206 例）及び嘔吐 5.8%（12/206 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は 51.5%（106/206 例）で、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、

肺動脈性肺高血圧症 12.6% (26/206 例)、肺炎 7.3% (15/206 例)、呼吸困難 3.9% (8/206 例)、失神 3.4% (7/206 例)、右室不全及び敗血症性ショックが各 2.9% (6/206 例) であった。重篤な副作用の発現率は 2.4% (5/206 例) で、失神 2 例、咳嗽、呼吸困難、喀血及び誤った製品適用経路が各 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 24.8% (51/206 例) で、発現率が 2%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 8.7% (18/206 例)、咳嗽 2.9% (6/206 例) 及び悪心 2.4% (5/206 例) であった。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、7.3% (15/206 例) で、治験薬の投与中止に至った副作用は、咳嗽 6 例、悪心及び頭痛が各 4 例、胸痛、咽喉乾燥、呼吸困難、倦怠感、咽喉刺激感、回転性めまい、嘔吐及び処置によるめまいが各 1 例に認められた。

重度の有害事象の発現率は 42.2% (87/206 例) で、重度の副作用の発現率は 9.2% (19/206 例) であった。

死亡は、22 例に認められた。また、22 例の他に 3 例が、原疾患の悪化又は有害事象による治験中止後（治験薬の投与中止後 15 日以内）に死亡した。死亡例 25 例における死因の治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断された。

表 V-17：有害事象の要約

	全体 (206 例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	197	95.6
副作用	130	63.1
死亡 ^{a)}	22	10.7
重篤な有害事象	106	51.5
重篤な副作用	5	2.4
治験薬の投与中止に至った有害事象	51	24.8
治験薬の投与中止に至った副作用	15	7.3
重度の有害事象	87	42.2
重度の副作用	19	9.2

a) 22 例の他に、本剤の投与中止から 15 日以内に認められた死亡が 3 例認められた。

表 V-18：発現率が 2%以上の副作用

SOC（器官別大分類） PT（基本語）	本剤（206 例）	
	発現例数	発現率（%）
全体	130	63.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	68	33.0
咽喉刺激感	20	9.7
口腔咽頭痛	15	7.3
呼吸困難	7	3.4
神経系障害		
頭痛	45	21.8
浮動性めまい	18	8.7
胃腸障害		
悪心	26	12.6
嘔吐	12	5.8
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	8	3.9
胸部不快感	6	2.9
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	5	2.4
血管障害		
潮紅	9	4.4
心臓障害		
動悸	5	2.4

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

■海外第Ⅳ相試験（RIN-PH-401 試験）¹²⁾

表 V-19：海外第Ⅳ相試験（RIN-PH-401 試験）の概要

目的	イロプロストで治療されている PAH 患者を対象に、イロプロストから切り替えたときの本剤の安全性及び有効性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	イロプロストで治療されている PAH 患者：73 例
主な選択基準	(1) 18 歳以上 75 歳以下の PAH 患者（性別、人種を問わない） (2) IPAH／家族性 PAH、先天性心疾患に伴う PAH（修復手術の有無を問わないが、修復手術済みの場合は 5 年以上経過していること）、膠原病性血管疾患に伴う PAH、HIV 関連 PAH 又は食欲抑制剤／毒物誘発性 PAH のいずれかと診断された患者 (3) 6 分間歩行距離が 250m 以上の患者 (4) 30 日以上イロプロストの用量が安定している患者 (5) ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬及び／又はエンドセリン受容体拮抗薬を使用している場合、30 日以上用量が安定している患者 (6) 過去に右心カテーテル検査を実施しており、以下の基準を満たす患者（アイゼンメンジャー症候群は除く） ・ mean PAP > 25mmHg ・ PAWP（又は左室拡張末期圧） ≤ 15mmHg ・ PVR > 3Wood 単位
試験方法	〔用法及び用量〕 イロプロストの投与を中止後、次にイロプロストを投与するはずであったタイミングで本剤の投与を開始した。 本剤は、Optineb ネブライザを用い、1 日 4 回吸入投与した。開始時の 1 回量は 3 吸入（18μg）とした。被験者の忍容性に問題がないと試験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 12 吸入（72μg）まで漸増可能とした。増量は、3 日ごとに 1 回量として 1 吸入（6μg）ずつ行うことを推奨した。 〔投与期間〕 計画として最大 24 ヶ月（本試験実施中に本剤が FDA により承認されたため、結果として平均 32.4 週間、最長 56.0 週間）。
有効性評価項目	(1) 6 分間歩行距離のベースライン（イロプロスト使用時）からの変化量 (2) QOL（CAMPHOR 質問票、TSQM 質問票、薬剤投与活動質問票、PIC 質問票）のベースラインからの変化量 (3) Borg 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量 (4) WHO 機能分類のベースラインからの変化 (5) PAH の徴候・症状のベースラインからの変化量 (5) NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、他
解析計画	有効性：Wilcoxon 符号付順位検定を用いて各検査値をベースライン時と比較した。 安全性：有害事象、臨床検査、理学的検査により評価した。
注）本剤の承認された用法及び用量	

＜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18 μ g）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 μ g）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。

注）用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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]

＜有効性＞

副次評価項目

① ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ベースラインの 6 分間歩行距離の中央値（最小値～最大値）は、378.0m（259～600m）（73 例）であった。ベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量の中央値は、6 週時、12 週時、6 ヶ月時及び 12 ヶ月時でそれぞれ、9.5m（70 例）、16.0m（68 例）、26.0m（55 例）及び 27.0m（23 例）であり、いずれも統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p=0.008$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 及び $p=0.001$ ）。

② QOL（参考情報）

（i）CAMPHOR 質問票のベースラインからの変化量

6 週時及び 12 週時において、症状（エネルギー、息切れ、気分）、活動及び QOL のすべての項目でベースラインと比較して統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、6 週時の症状（気分）、活動及び 12 週時の症状（気分）は $p<0.05$ 、その他はすべて $p<0.001$ ）。12 ヶ月時においては、症状（息切れ）及び QOL の項目でベースラインと比較して統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、いずれも $p<0.05$ ）。

CAMPHOR の総スコアのベースラインからの変化量の平均値（ベースライン及び各評価時のスコアの平均値）は、6 週時、12 週時及び 12 ヶ月時でそれぞれ、-5.5（22.8 及び 17.3）、-6.4（23.3 及び 16.8）及び -5.6（22.4 及び 16.8）であり、統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 及び $p<0.038$ ）。

（ii）TSQM 質問票のベースライン時からの変化量

12 週時におけるベースラインからの変化量の平均値（ベースライン及び 12 週時のスコアの平均値）は、有効性、副作用、利便性及び全般的満足度でそれぞれ、19.9（62.1 及び 81.9）、-0.5（84.8 及び 84.4）、38.3（45.0 及び 83.3）及び 20.0（61.9 及び 81.9）であった。12 週時において、評価項目のうち有効性、利便性、全般的満足度で統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、すべて $p<0.001$ ）。

（iii）薬剤投与活動質問票のベースライン時からの変化量

ベースラインと比較し、12 週時ではすべての項目で統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、投与に必要なものを集める時間は $p=0.004$ 、投与システムの準備時間は $p=0.007$ 、その他はすべて $p<0.001$ ）。本剤への切替えにより、投与時間（吸入時間）は平均 53.2 分短縮されて 13.0 分となり、1 日あたりの総投与時間は平均 79.3 分短縮されて 39.1 分となった。

(iv) PIC 質問票のベースライン時からの変化量

12 週時において、改善が認められた被験者の割合は、PAH の症状、薬剤投与にかかる時間及び薬剤への全体的な満足度でそれぞれ、73.1% (49/67 例)、91.0% (61/67 例) 及び 94.0% (63/67 例) であり、すべての項目で、ベースラインに比し、本剤投与時で統計学的に有意な改善が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定、すべて $p < 0.001$)。

③ Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量

ベースラインの Borg 呼吸困難スコア (平均値±標準偏差) は、 3.3 ± 2.1 であった。ベースラインからの Borg 呼吸困難スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は、6 週時、12 週時、6 ヶ月時及び 12 ヶ月時でそれぞれ、 -0.5 ± 1.7 、 -0.7 ± 1.8 、 -0.5 ± 2.0 及び -1.1 ± 1.7 であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p = 0.011$ 、 $p = 0.002$ 、 $p = 0.058$ 及び $p = 0.001$)。

④ WHO 機能分類のベースライン時からの変化量

WHO 機能分類がベースラインから悪化した被験者の割合は、6 週時、12 週時、6 ヶ月時及び 12 ヶ月時でそれぞれ、7.1% (5/70 例)、4.3% (3/69 例)、3.4% (2/58 例) 及び 4.2% (1/24 例)、不変であった被験者の割合はそれぞれ、87.1% (61/70 例)、87.0% (60/69 例)、76.3% (45/59 例) 及び 66.7% (16/24 例)、改善した被験者の割合はそれぞれ、5.7% (4/70 例)、8.7% (6/69 例)、18.6% (11/59 例) 及び 29.2% (7/24 例) であった。

⑤ PAH の兆候・症状のベースラインからの変化量

PAH の徴候・症状 (疲労、呼吸困難、浮腫、めまい、失神、胸痛、起坐呼吸) のうち、呼吸困難が改善した被験者の割合は、6 週時、12 週時、6 ヶ月時及び 12 ヶ月時でそれぞれ、35.7% (25/70 例)、37.7% (26/69 例)、41.4% (24/58 例) 及び 37.5% (9/24 例)、浮腫が改善した被験者の割合はそれぞれ、31.9% (22/69 例)、27.5% (19/69 例)、19.0% (11/58 例) 及び 29.2% (7/24 例) であった。

⑥ NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 (参考情報)

ベースラインの NT-proBNP 濃度の中央値 (最小値～最大値) は、626pg/mL (26～8324pg/mL) であった。

NT-proBNP 濃度の変化量の中央値は、6 週時、12 週時及び 12 ヶ月時でそれぞれ -80pg/mL (69 例)、-74pg/mL (68 例) 及び -111pg/mL (24 例) であり、6 週時及び 12 週時において統計学的に有意な減少が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定、6 週時は $p < 0.001$ 、12 週時は $p = 0.001$ 、12 ヶ月時は $p = 0.149$)。

<安全性>

① 治験薬の曝露状況

本剤の最大 1 回投与量が 9 吸入 (54 μ g) に到達した被験者の割合は、83.6% (61/73 例) であり、到達までの日数の平均値±標準偏差は、 18.3 ± 16.8 日であった。本剤の投与期間は、平均 32.4 週、最長 56.0 週であった。

② 有害事象

有害事象の発現率は、97.3% (71/73 例) で、発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽 74.0% (54/73 例)、頭痛 43.8% (32/73 例)、悪心 30.1% (22/73 例)、胸部不快感 16.4% (12/73 例)、上気道感染、上咽頭炎及び潮紅が各 15.1% (11/73 例)、浮動性めまい 13.7% (10/73 例)、動悸及び咽喉刺激感が各 12.3% (9/73 例)、疲労 11.0% (8/73 例) であった。

副作用の発現率は 90.4% (66/73 例) で、発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽 74.0% (54/73 例)、頭痛 41.1% (30/73 例)、悪心 23.3% (17/73 例)、潮紅 15.1% (11/73 例)、浮動性めまい及び咽喉刺激感が各 11.0% (8/73 例) であった。

重篤な有害事象の発現率は 13.7% (10/73 例) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎及び肺動脈性肺高血圧症が各 2 例であった。

重篤な副作用の発現率は 5.5% (4/73 例) で、胃腸出血、失神、精神病性障害、喘息及び脱水が各 1 例であった。

死亡は 1 例に認められた。PAH の悪化であると判断されたため、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、6.8% (5/73 例) で、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難 2 例であった。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、2.7% (2/73 例) で、胸痛、咳嗽、発声障害、呼吸困難及び精神病性障害が各 1 例に認められ、精神病性障害以外は同一被験者に発現した事象であった。

重度の有害事象の発現率は 28.8% (21/73 例) で、重度の副作用の発現率は 11.0% (8/73 例) であった。

表 V-20：有害事象の要約

	全体 (73 例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	71	97.3
副作用	66	90.4
死亡 a)	1	1.4
重篤な有害事象	10	13.7
重篤な副作用	4	5.5
治験薬の投与中止に至った有害事象	5	6.8
治験薬の投与中止に至った副作用	2	2.7
重度の有害事象	21	28.8
重度の副作用	8	11.0

a) 本剤の投与中止から 2 日後に認められた。

表 V-21 : 発現率が 5%以上の副作用

SOC (器官別大分類) PT (基本語)	全体 (73 例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	66	90.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	54	74.0
咽喉刺激感	8	11.0
口腔咽頭痛	5	6.8
神経系障害		
頭痛	30	41.1
浮動性めまい	8	11.0
傾眠	4	5.5
胃腸障害		
悪心	17	23.3
下痢	5	6.8
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸部不快感	7	9.6
胸痛	5	6.8
血管障害		
潮紅	11	15.1
筋骨格系および結合組織障害		
顎痛	4	5.5
心臓障害		
動悸	5	6.8

用語辞書 : MedDRA/J Ver. 24.0

■海外第Ⅳ相試験（RIN-PH-403 試験）¹³⁾

表 V-22：海外第Ⅳ相試験（RIN-PH-403 試験）の概要

目的	PAH 患者を対象に、本剤を投与したときの口腔・鼻咽頭及び肺関連の有害事象（以下、呼吸器関連有害事象）の種類及び発現率を検討した。また、本剤を投与したときの呼吸器関連有害事象の発現率を本剤非投与群と比較検討した。
試験デザイン	多施設共同、前向き、非投与群対照、観察研究
対象	PAH 患者 1,333 例 本剤群：666 例、本剤非投与群：667 例
主な選択基準	(1) WHO 分類が第 1 群の PAH であると診断された患者 (2) 本剤及び／又は FDA で承認済の他の PAH 治療薬を処方され、現在投与している患者
試験方法	[試験薬] ・本剤：Tyvaso[®] ・FDA で承認済みの本剤以外の PAH に対する治療薬（以下、PAH 治療薬） エンドセリン受容体拮抗薬（Letairis[®]、Tracleer[®]、Opsumit[®]） ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（Revatio[®]、Adcirca[®]） 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（Adempas[®]） プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（Remodulin[®]、Flolan[®]、Veletri[®]、Ventavis[®]） [用法及び用量] 被験者を観察開始時の本剤による治療有無により 2 群に割付けた。各群における本剤を含む PAH 治療薬の用法及び用量、投与期間は規定せず、処方医の指示による通常の用法及び用量に従った。 ・本剤群 観察開始時点に本剤で治療されている PAH 患者。FDA で承認済の PAH 治療薬を併用投与している PAH 患者を含む。 ・本剤非投与群： 過去にも観察開始時点にも本剤を投与されることがなく、FDA で承認済の本剤以外の吸入、注射及び経口 PAH 治療薬で単剤治療又は併用治療されている PAH 患者。 [投与期間] 計画として規定せず、累積曝露として 1,000 観察人年投与を目標とした（観察開始からの投与期間は、結果として、本剤群では平均 75.1 週、最長 188.3 週 [累積曝露として合計 957.9 観察人年]、本剤非投与群では平均 85.6 週、最長 188.0 週 [累積曝露として合計 1,093.7 観察人年]）。
安全性評価項目	呼吸器関連有害事象
解析計画	安全性解析対象集団は、1 回でも本剤を含む PAH 治療薬を投与された被験者を含む集団とした。

注) 本剤の承認された用法及び用量

〈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18 μ g）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 μ g）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。

注) 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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]

＜安全性＞

① 治験薬の曝露状況

本剤群における本剤の投与期間は、平均 75.1 週、最長 188.3 週であった。本剤非投与群で観察開始後に本剤を投与された被験者における本剤の投与期間は、平均 66.4 週、最長 162.0 週であった。本剤非投与群における PAH 治療薬の投与期間は、平均 85.6 週、最長 188.0 週であった。

② 有害事象

呼吸器関連有害事象の発現率は、本剤及び本剤非投与群（以下同順）において、それぞれ 60.5%（403/666 例）及び 58.2%（388/667 例）で、いずれかの群で発現率が 10%以上の呼吸器関連有害事象は、咳嗽（本剤群 18.3% [122/666 例、155 件]、本剤非投与群 15.9% [106/667 例、119 件]）、上気道感染（14.9% [99/666 例、129 件]、17.2% [115/667 例、158 件]）及び鼻出血（13.4% [89/666 例、117 件]、12.0% [80/667 例、109 件]）であった。

呼吸器関連副作用の発現率は、本剤及び本剤非投与群（以下同順）において、それぞれ 28.4%（189/666 例）及び 11.4%（76/667 例）で、いずれかの群で発現率が 5%以上の呼吸器関連副作用は、咳嗽（12.5% [83/666 例]、1.0% [7/667 例]）及び咽喉刺激感（5.0% [33/666 例]、0.1% [1/667 例]）であった。

重篤な呼吸器関連有害事象の発現率は、本剤群及び本剤非投与群（以下同順）において、それぞれ 14.4%（96/666 例、167 件）及び 14.1%（94/667 例、172 件）で、いずれかの群で発現率が 2%以上の重篤な呼吸器関連有害事象は、肺炎（6.6% [44/666 例]、6.1% [41/667 例]）及び慢性閉塞性肺疾患（2.0% [13/666 例]、1.0% [7/667 例]）であった。

重篤な呼吸器関連副作用の発現率は、本剤群及び本剤非投与群（以下同順）において、それぞれ 1.4%（9/666 例）及び 0.4%（3/667 例）で、肺炎（4 例、0 例）、上気道感染（2 例、0 例）、呼吸不全及び咯血（各 1 例、各 1 例）、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、咳嗽、低酸素症、気道出血及び喘息（各 1 例、各 0 例）及び鼻出血（0 例、1 例）が認められた。

重度の呼吸器関連有害事象の発現率は、本剤群及び本剤非投与群（以下同順）において、それぞれ 10.1%（67/666 例）及び 9.9%（66/667 例）で、重度の呼吸器関連副作用の発現率は、それぞれ 1.7%（11/666 例）及び 0.6%（4/667 例）であった。

死亡は 168 例認められ、発現率は本剤群及び本剤非投与群でそれぞれ 14.3%（95/666 例）及び 10.9%（73/667 例）であった。このうち 37 例（本剤群 18 例、本剤非投与群 19 例）は重篤な呼吸器関連有害事象が死因であると判断された。本剤の副作用による死亡はなかった。

表 V-23 : 有害事象の要約

	本剤群 (666 例)		本剤非投与群 (667 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
呼吸器関連有害事象	403	60.5	388	58.2
呼吸器関連副作用 a)	189	28.4	76	11.4
死亡	95	14.3	73	10.9
重篤な呼吸器関連有害事象	96	14.4	94	14.1
重篤な呼吸器関連副作用	9	1.4	3	0.4
重度の呼吸器関連有害事象	67	10.1	66	9.9
重度の呼吸器関連副作用	11	1.7	4	0.6

a) 本剤を含む PAH に対する治療薬との因果関係を評価した。

表 V-24 : いずれかの群で発現率が 2%以上の呼吸器関連副作用

SOC (器官別大分類) PT (基本語)	本剤群 (666 例、957.9 観察人年)				本剤非投与群 (667 例、1093.7 観察人年)			
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年)
全体	189	28.4	386	0.403	76	11.4	107	0.098
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	83	12.5	95	0.099	7	1.0	7	0.006
咽喉刺激感	33	5.0	36	0.038	1	0.1	2	0.002
鼻出血	32	4.8	38	0.040	21	3.1	28	0.026
口腔咽頭痛	23	3.5	26	0.027	2	0.3	2	0.002
喘鳴	21	3.2	24	0.025	3	0.4	3	0.003
感染症および寄生虫症								
上気道感染	19	2.9	22	0.023	6	0.9	6	0.005

本剤を含む PAH に対する治療薬との因果関係を評価した。

(5) 患者・病態別試験

■海外第 I 相試験 (TDE-PH-120 試験) ¹⁴⁾

表 V-25 : 海外第 I 相試験 (TDE-PH-120 試験) の概要

目的	腎機能障害患者にトレプロスチニル経口剤 [※] を単回投与したときの薬物動態及び安全性を健康成人と比較検討した。 ※本邦未承認
試験デザイン	単一施設、非盲検試験
対象	健康成人 : 8 例、腎機能障害患者 : 8 例
試験方法	[用法及び用量] 健康成人 : 腎機能障害患者と性別、体重 (±30%以内) 及び年齢 (±10 歳以内) が一致する健康成人にトレプロスチニル経口剤 1mg を単回投与した。 腎機能障害患者 (血液透析を要する末期腎疾患患者) : 腎機能障害患者は以下の 2 つのシーケンスで 4 例ずつ実施する 2 期クロスオーバーの計画であったが、実際には 8 例全例がシーケンス 2 で実施した。結果の解釈には影響がないと判断された。 ・シーケンス 1 : 血液透析の 4 時間前にトレプロスチニル経口剤 1mg を単回投与し、14 日間のウォッシュアウト期間後、血液透析直後にトレプロスチニル経口剤 1mg を単回投与した。 ・シーケンス 2 : 血液透析直後にトレプロスチニル経口剤 1mg を単回投与し、14 日間のウォッシュアウト期間後、血液透析の 4 時間前にトレプロスチニル経口剤 1mg を単回投与した。
評価項目	<薬物動態> 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、 CL/F 、 V_z/F) <安全性> 有害事象、他
解析計画	薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与され、治験薬投与後の薬物動態プロファイルを評価するのに十分な検体を採取できた被験者を含む集団とした。 安全性解析対象集団は、1回でも治験薬を投与された被験者を含む集団とした。

注) 本剤の承認された用法及び用量

〈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 18 μ g) 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 μ g) 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。

注) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

<薬物動態>

薬物動態の結果は、「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

＜安全性＞

健康成人、腎機能障害患者の血液透析直後投与及び血液透析 4 時間前投与の有害事象の発現率は、いずれも 25.0%（各 2/8 例）であった。

健康成人、腎機能障害患者の血液透析直後投与及び血液透析 4 時間前投与の副作用の発現率は、それぞれ 25.0%（2/8 例）、12.5%（1/8 例）及び 25.0%（2/8 例）で、認められた副作用は、健康成人では頭痛 2 例、悪心、顎痛、点状出血及び羞明が各 1 例、腎機能障害患者の血液透析直後投与では頭痛 1 例、血液透析 4 時間前投与では悪心 2 例及び嘔吐 1 例であった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、治験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。腎機能障害患者においては、ヘマトクリット、BUN 及びクレアチニンの変動が認められたものの、いずれも腎機能障害に関連した変動であった。

（6）治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査

目的	国内使用実態下での、本吸入液の副作用発現状況（事象、頻度等）について、探索的に確認する。
実施計画	データベース：検討中 調査デザイン：コホート研究 調査対象集団：肺動脈性肺高血圧症患者 曝露群：本剤が処方された患者 対照群：検討中 アウトカム定義に用いるデータ項目：検討中
主な調査項目	安全性検討事項：「出血」、「血圧低下、失神」

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

(7) その他

■海外第IV相試験（RIN-PH-404 試験）¹⁵⁾

表 V-26：海外第IV相試験（RIN-PH-404 試験）の概要

目的	本剤を初めて吸入投与した PAH 患者における用量漸増方法を調査した。
試験デザイン	多施設共同、前向き、観察研究
対象	PAH 患者：71 例
主な選択基準	PAH に対して新たに本剤を処方され、投与開始が予定されている患者
試験方法	〔用法及び用量〕 本剤の用法及び用量は規定せず、24 週間吸入投与した。 なお、結果として、ほとんどの医師（99%）が Tyvaso®（本剤の米国製品名）の添付文書（2014 年 8 月改訂版）どおりの用量で投与を開始した。添付文書の用法及び用量は以下のとおりである。 ・1 回 3 吸入（18μg）、1 日 4 回投与から治療を開始する。 ・約 1～2 週間の間隔で 1 回 3 吸入（18μg）ずつ増量する。 ・忍容性が認められる場合は、目標維持用量の 1 回 9 吸入（54μg）まで漸増する。
評価項目	(1) 各評価時点の投与量（1、2、3、4、8、12、16、20及び24週時） (2) WHO機能分類（ベースライン、24週時） (3) 併用PAH治療薬（ベースライン、24週時）
解析計画	解析対象集団は、本剤の投与を開始した被験者集団とした。 評価可能なすべてのデータを記述統計を用いて要約した。

注）本剤の承認された用法及び用量

〈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。

注）用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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]

＜調査結果＞

① 治験薬の投与量

本剤の投与量が目標維持用量である 1 回 9 吸入（54μg）以上となった被験者は、2 週時において 10.7%（6/56 例）、8 週時において 79.2%（38/48 例）、12 週時において 78.3%（36/46 例）であった。

12 週時に 1 回あたりの吸入回数が 9 吸入未満であった 10 例について、1 日の総吸入回数の中位値（最小値～最大値）は 28（12～36）吸入であった。そのうち 6 例において、増量できない理由は有害事象と報告されたが、その詳細は報告されていない。

表V-27：本剤の吸入回数の要約統計量

調査時期 ^{a)}	例数	投与1回あたりの吸入回数 ^{b)}	1日の総吸入回数
		中央値（最小値～最大値）	
1週時	60	3（1～7）	12（2～28）
2週時	56	6（1～9）	24（3～36）
3週時	58	7（2～9）	28（8～36）
4週時	58	9（2～9）	34（8～36）
8週時	48	9（2～12）	36（6～48）
12週時	46	9（2～12）	36（6～48）
16週時	43	9（2～12）	36（6～48）
20週時	41	9（2～10）	36（6～40）
24週時	37	9（2～12）	36（6～48）

a) 本剤投与開始後の週数

b) 本剤吸入あたりトレプロスチニルとして 6μg

表V-28：本剤の投与1回あたりの吸入回数の被験者の割合

調査時期 ^{a)}	例数	投与1回あたりの吸入回数 ^{b)}						
		例数（%）						
		1～2	3～4	5～6	7～8	9	>9	不明
1週時	71	5 (7%)	33 (47%)	21 (30%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (16%)
2週時	69	1 (1%)	20 (29%)	27 (39%)	2 (3%)	6 (9%)	0 (0%)	13 (19%)
3週時	68	1 (2%)	8 (12%)	18 (27%)	9 (13%)	22 (32%)	0 (0%)	10 (15%)
4週時	65	1 (2%)	8 (12%)	11 (17%)	9 (14%)	29 (45%)	0 (0%)	7 (11%)
8週時	59	1 (2%)	2 (3%)	5 (9%)	2 (3%)	37 (63%)	1 (2%)	11 (19%)
12週時	56	1 (2%)	2 (4%)	5 (9%)	2 (4%)	34 (61%)	2 (4%)	10 (18%)
16週時	48	1 (2%)	1 (2%)	6 (13%)	1 (2%)	31 (65%)	3 (6%)	5 (10%)
20週時	48	1 (2%)	1 (2%)	4 (8%)	1 (2%)	32 (67%)	2 (4%)	7 (15%)
24週時	47	1 (2%)	0 (0%)	5 (11%)	3 (6%)	25 (53%)	3 (6%)	10 (21%)

a) 本剤投与開始後の週数

b) 本剤吸入あたりトレプロスチニルとして 6μg

② WHO 機能分類

24 週時において、調査できた 39 例について、WHO 機能分類がベースラインから不変であった被験者は 46.2% (18/39 例)、改善した被験者は 46.2% (18/39 例)、悪化した被験者は 7.7% (3/39 例) であった。

③ 併用 PAH 治療薬

試験中に併用 PAH 治療薬を追加した被験者は、ベースラインに PAH 治療薬を併用していた被験者で 10.9% (6/55 例)、併用していなかった被験者で 18.8% (3/16 例) であった。試験中に併用 PAH 治療薬を中止した被験者は、タダラフィルが 1 例、トレプロスチニル注射剤が 1 例であった。

<間質性肺疾患に伴う肺高血圧症>

(1) 臨床データパッケージ

表 V-29 : 臨床試験一覧

試験番号 (国内/海外) 資料区分	相	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 (投与例数)	用法及び用量 ^{a)} 投与期間
比較対照試験					
RIN-PH-201 試験 (海外) 評価資料	II/III	有効性 安全性	多施設共同、 無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間比較試 験	ILD-PH ^{b)} 患者 本剤群 : 163 例 プラセボ群 : 163 例	本剤又はプラセボ : TD-100 ネブライザを用いて、 1 回 1~12 吸入を 1 日 4 回、 16 週間吸入投与
非対照試験					
MD711201 試験 (国内) 評価資料	II/III	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同、 非盲検、非対 照試験	ILD-PH ^{b)} 患者 20例	本剤 : TD-300/J ネブライザを用い て、1 回 1~12 吸入を 1 日 4 回、52 週間 (被験者が継続投 与を希望する場合、承認時ま で) 吸入投与 ^{c)}
RIN-PH-202 試験 (海外) 評価資料	II/III	有効性 安全性	多施設共同、 非盲検、非対 照試験	RIN-PH-201 試験 を完了した ILD- PH ^{b)} 患者 242例	本剤 : TD-100 ネブライザを用いて、 1 回 1~15 吸入を 1 日 4 回、 108 週間吸入投与

a) 本剤は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6µg

b) 気腫合併肺線維症(CPFE)を含む。

c) 有効性及び安全性の評価期間は 52 週間とし、薬物動態は 16 週時に評価した。

注) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

■国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MD711201 試験) ¹⁶⁾

表 V-30 : 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MD711201 試験) の概要

目的	ILD-PH (CPFE を含む) 患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	ILD-PH 患者 20 例
主な選択基準	(1) びまん性実質性肺疾患を有し、かつ再改訂版肺高血圧症臨床分類 第3群のうち、以下の疾患に伴うPHに該当する患者 ・間質性肺疾患 ・拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 (CPFE) (2) 18 歳以上 80 歳以下の男女 (3) ベースラインにおける右心カテーテル検査により測定した安静時の血行動態の値が以下をすべて満たす患者 ・ mean PAPが25mmHg以上 ・ PAWPが15mmHg以下 ・ PVRが3Wood単位 (240dyn・sec/cm⁵) 超 (4) ベースラインにおける 6 分間歩行距離が 100m 以上の患者
主な除外基準	(1) ベースラインから起算して過去 60 日間以内に、アンブリセンタン、イロprost、エボprostテノールナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩、セレキシパグ、タダラフィル、トレプロスチニル (静脈内または皮下)、ベラprostナトリウム、ボセンタン水和物、マシテンタンまたはリオシグアトを投与された患者 (2) ベースラインから起算して過去 30 日間以内に、ピルフェニドンまたはニンテダニブエタンスルホン酸塩を新たに投与開始、中止または用法・用量を変更された患者
試験方法	[用法及び用量] 本剤を 1 回 1~12 吸入 (6~72µg)、1 日 4 回、52 週間 (主要期 : 16 週間、継続期Ⅰ : 36 週間) (継続期Ⅱ : 被験者が継続投与を希望する場合、本剤の承認事項一部変更申請の承認時まで) 吸入投与とした。 本剤の投与には、TD-300/J ネブライザを使用した。 投与開始時 : 1 回 3 吸入 (トレプロスチニルとして 18µg) を 1 日 4 回投与した。投与間隔は約 4 時間とした。1 回量として 3 吸入 (18µg) を投与後に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 (6µg) 又は 2 吸入 (12µg) に減量した。減量後の用量においても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、本剤の投与を中止した。 増量及び用量の維持 : 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、最高用量である 1 回量を 12 吸入 (72µg) 1 日 4 回投与まで漸増し、維持した。増量

	は3日間以上各用量を投与した上で、1回量として1吸入（6μg）ずつ行った。 減量及び減量後の増量： 治験期間を通じて、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回量を減量した。
有効性評価項目	主要評価項目： ・ 16週時における PVRI のベースラインからの変化率 ・ 16週時におけるピーク時^{a)} 6分間歩行距離のベースラインからの変化量 副次評価項目： (1) 16週時における PVRI 以外の血行動態パラメータのベースラインからの変化率 (2) 16週時における血行動態パラメータのベースラインからの変化量 (3) 4、8、12、24、32、40週時及び52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 (4) 16週時におけるトラフ時^{b)} 6分間歩行距離のベースラインからの変化量 (5) 8、16週時及び52週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 (6) 8、16、24、32、40週時及び52週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化 (7) 16週時及び52週時における QOL（SGRQ）のベースラインからの変化量 (8) 16週時及び52週時における QOL（EQ-5D-5L）のベースラインからの変化量 (9) 4、8、12、16、24、32、40週時及び52週時における6分間歩行距離と最低経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）の積（DSP）のベースラインからの変化量 (10) 以下に定義する臨床症状悪化までの時間 ・ 死亡（原因は問わない） ・ 心肺症状悪化のための入院 ・ 肺移植 ・ 間質性肺疾患（CPFEを含む）又はPHの悪化に伴い、6分間歩行距離が2回連続^{c)}でベースラインから15%を超えて短縮した場合 (11) 間質性肺疾患増悪（新規に広がる肺胞性の異常によって特徴づけられる、臨床的に意義のある呼吸器疾患の急性増悪）までの時間
安全性評価項目	副次評価項目：有害事象、他
解析計画	有効性の解析対象集団は FAS とした。 主要評価項目 ・ 16週時における PVRI の変化率：要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した。PVRI の値は、16週時における本剤投与後 15分又は 30分の測定値のうち、より低い値を最良値として評価に用いた。両側 95%信頼区間の上限が閾値+7%を下回った場合、本剤の有効性が確認されたと判断した。なお、中間事象の発現等によりデータが欠測した場合は補完を行った。 ・ 16週時におけるピーク時 6分間歩行距離の変化量：要約統計量及び中央値の両側 95%信頼区間を算出した。算出した中央値及び中央値の両側 95%信

	頼区間を海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験）における本剤群の中央値 [両側 95%信頼区間] である+6.0m [0.0, 14.0m] と比較することにより、本試験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性を確認した。なお、中間事象の発現等によりデータが欠測した場合は補完を行った。 副次評価項目： 要約統計量及び平均値又は中央値の両側 95%信頼区間を算出した。 血行動態パラメータのうち、PVRI、PVR、mean PAP、SVR、SVRI、mean RAP、PAWP、diastolic PAP 及び systolic PAP については、16 週時における本剤投与後 15 分又は 30 分の測定値又は算出値のうち、より低い値を最良値として評価に用いた。また、データが欠測した場合、主要評価項目としての PVRI と同様の方法で補完を行った。CO、CI 及び SvO₂ については、16 週時における本剤投与後 15 分又は 30 分の測定値又は算出値のうち、より高い値を最良値として評価に用いた。また、データが欠測した場合、表の「+7%」を「-7%」と読み替えた上で主要評価項目における PVRI と同様の方法で補完を行った。 6 分間歩行距離のうち、8 週時（ピーク時）、12 週時（ピーク時）及び 16 週時（トラフ時）については、データが欠測した場合、主要評価項目としての 6 分間歩行距離と同様の方法で補完を行った。52 週時（ピーク時）については LOCF 法（代入可能なデータがない場合、BOCF 法）及び補完なしとし、その他の評価時期は補完なしとした。 NT-proBNP 濃度については、データが欠測した場合、16 週時及び 52 週時は LOCF で補完し、その他の評価時期は補完なしとした。 SGRQ についてはデータが欠測した場合、16 週時及び 52 週時は LOCF で補完し、その他の評価時期は補完なしとした。SGRQ については、ベースラインから「4」以上改善（低下）した患者の割合の算出も行った。 WHO 機能分類については各評価時期の測定値を用いた。データが欠測した場合、16 週時及び 52 週時は LOCF で補完し、その他の評価時期は補完なしとした。 臨床症状悪化までの時間及び間質性肺疾患増悪までの時間については、Kaplan-Meier 推定を行った。また、イベント発現率及びその両側 95%信頼区間を算出した。 安全性の評価： 安全性解析対象集団は、主要期に本剤を投与され、安全性評価に関するデータがある患者とした。安全性解析対象集団は FAS と同一であった。呼吸機能検査について、要約統計量を算出した。
--	---

- a) 本剤投与後 10～60 分に実施
- b) 直前の本剤投与から 4 時間以上経過後に実施
- c) 2 回目の 6 分間歩行試験は 1 回目の翌日以降に実施されたものに限る。

<患者背景>

表 V-31 : 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目 a)		全体 (20 例)
年齢 (歳)		65.6±13.0
性別	男性	13 (65.0)
	女性	7 (35.0)
間質性肺疾患の臨床分類	特発性間質性肺炎	12 (60.0)
	慢性過敏性肺炎	1 (5.0)
	膠原病 (結合組織病) に伴う間質性肺疾患	5 (25.0)
	CPFE	2 (10.0)
特発性間質性肺炎の臨床分類	特発性肺線維症	7 (35.0)
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患	1 (5.0)
	特発性上葉限局 (優位) 型肺線維症	1 (5.0)
	分類不能型間質性肺炎	3 (15.0)
DLco (%予測値)		31.44±9.33
6 分間歩行距離 (m)		313.85±106.95
WHO 機能分類	クラス I	1 (5.0)
	クラス II	2 (10.0)
	クラス III	17 (85.0)
	クラス IV	0 (0.0)

a) 例数 (%) または平均値±標準偏差

<有効性>

主要評価項目

16 週時における PVRI のベースラインからの変化率

16 週時における PVRI の測定値及びベースラインからの変化率を下記表に示した。

ベースラインの PVRI (平均値±標準偏差) は、9.7±5.0 Wood 単位・m² であった。16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、-40.1±27.7% [-53.1, -27.2%] であった。両側 95%信頼区間における上限は、閾値+7%を下回り、本剤の有効性が確認された。

PVRI のベースラインからの変化率は、最良値のみならず、16 週時の本剤投与前、投与後 15 分及び投与後 30 分のいずれの時点においても、平均値の両側 95%信頼区間の上限が+7%を下回った。

表 V-32 : 16 週時における PVRI の測定値及びベースラインからの変化率

PVRI	評価時期	例数	平均値±標準偏差	平均値の両側 95%信頼区間
測定値 (Wood 単位・m ²)	ベースライン	20	9.7±5.0	[7.4, 12.1]
	16 週時 ^{a)}	本剤投与前	9.3±5.9	[6.5, 12.0]
		投与後 15 分	6.0±3.3	[4.4, 7.5]
		投与後 30 分	6.0±2.9	[4.6, 7.3]
		投与後最良値	5.6±3.2	[4.2, 7.1]
変化率 (%)	16 週時 ^{a)}	本剤投与前	-5.5±25.2	[-17.3, 6.4]
		投与後 15 分	-37.4±26.8	[-50.0, -24.9]
		投与後 30 分	-35.5±24.4	[-46.9, -24.1]
		投与後最良値	-40.1±27.7	[-53.1, -27.2]

a) 以下の通り欠測値の補完を行う。

以下の条件に当てはまる場合、本剤投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとにベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完する。

- 主要期のデータがない場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象の転帰が「死亡」の場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象が間質性肺疾患(CPFE を含む)または肺高血圧症の悪化に伴って発現した事象の場合

その他の場合は本剤投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとに LOCF で補完する。

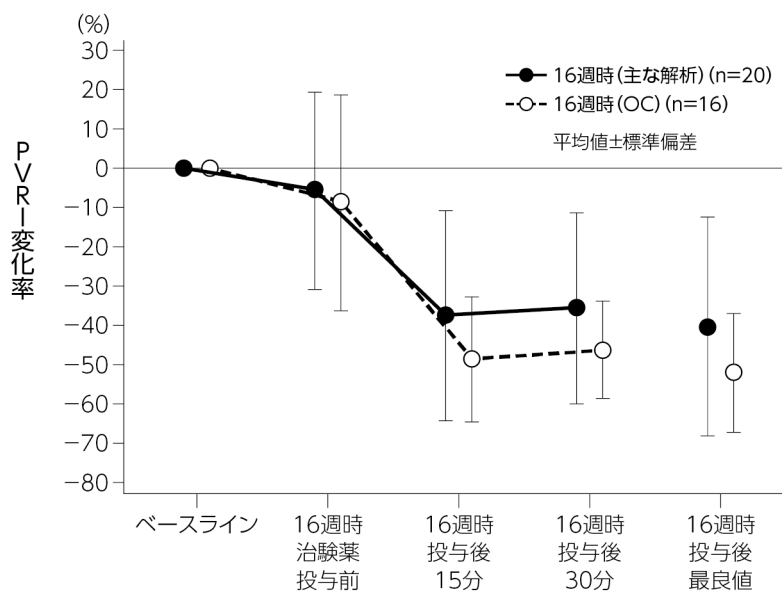


図 V-3 : PVRI の変化率の経時的な変化

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

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を下記表に示した。

ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は、326.5m であった。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（中央値〔両側 95%信頼区間〕）は、13.0m〔-15.0, 49.0 m〕であった。本試験の中央値〔両側 95%信頼区間〕を RIN-PH-201 試験の主要な解析における本剤群の中央値〔両側 95%信頼区間〕（6.0m〔0.0, 14.0m〕）と比較した結果、各試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、本試験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性が確認された。

表 V-33：16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の測定値及びベースラインからの変化量

6 分間歩行距離 (ピーク時)	評価時期	例数	平均値±標準偏差	中央値	中央値の両側 95%信頼区間
測定値 (m)	ベースライン	20	313.85±106.95	326.5	[260.0, 395.0]
	16 週時 ^{a)}	20	332.61±117.71	356.5	[290.0, 413.0]
変化量 (m)	16 週時 ^{a)}	20	18.77±58.58	13.0	[-15.0, 49.0]

a) 以下の通り欠測値の補完を行う。

- 6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患(CPFE を含む)もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完を行う。
- その他の場合は LOCF または BOCF で補完を行う。

副次評価項目

① 16 週時における血行動態パラメータ

(i) PVRI のベースラインからの変化量

16 週時における PVRI のベースラインからの変化量を下記表に示した。

ベースラインの PVRI (平均値±標準偏差) は 9.7 ± 5.0 Wood 単位・ m^2 であった。16 週時における PVRI のベースラインからの変化量の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は -4.1 ± 3.7 Wood 単位・ m^2 [$-5.8, -2.4$ Wood 単位・ m^2] であった。

表 V-34 : 16 週時における PVRI のベースラインからの変化量

PVRI	評価時期		例数	平均値±標準偏差	中央値	平均値の両側 95%信頼区間
変化量 (Wood 単位・ m ²)	16 週時 ^{a)}	治験薬投与前	20	-0.5±2.2	-0.545	[-1.5, 0.6]
		投与後 15 分	20	-3.8±3.4	-3.615	[-5.4, -2.2]
		投与後 30 分	20	-3.7±3.6	-3.750	[-5.5, -2.0]
		投与後最良値	20	-4.1±3.7	-3.940	[-5.8, -2.4]

a) 以下の通り欠測値の補完を行う。

以下の条件に当てはまる場合、本剤投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとにベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完する。

- 主要期のデータがない場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象の転帰が「死亡」の場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象が間質性肺疾患(CPFE を含む)または肺高血圧症の悪化に伴って発現した事象の場合

その他の場合は本剤投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとに LOCF で補完する

(ii) PVR のベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの PVR (平均値±標準偏差) は 5.9 ± 3.1 Wood 単位であった。16 週時における PVR のベースラインからの変化率及び変化量の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、それぞれ $-40.2 \pm 27.7\%$ [$-53.1, -27.2\%$] 及び -2.4 ± 2.3 Wood 単位 [$-3.5, -1.3$ Wood 単位] であった。

(iii) mean PAP のベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの mean PAP (平均値±標準偏差) は 33.3 ± 7.1 mmHg であった。16 週時における mean PAP のベースラインからの変化率及び変化量の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、それぞれ $-21.6 \pm 18.9\%$ [$-30.5, -12.8\%$] 及び -7.6 ± 7.2 mmHg [$-11.0, -4.2$ mmHg] であった。

(iv) CO 及び CI のベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの測定値 (平均値±標準偏差) は、CO が 4.4 ± 0.8 L/min、CI が 2.6 ± 0.5 L/min/ m^2 であった。16 週時における CO 及び CI のベースラインからの変化率及び変化量の最良値 (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、CO がそれぞれ $13.4 \pm 17.2\%$ [$5.4, 21.4\%$] 及び 0.6 ± 0.8 L/min [$0.2, 0.9$ L/min]、CI がそれぞれ $13.2 \pm 17.1\%$ [$5.3, 21.2\%$] 及び 0.3 ± 0.5 L/min/ m^2 [$0.1, 0.5$ L/min/ m^2] であった。

(v) その他の血行動態パラメータのベースラインからの変化率及び変化量

ベースラインの測定値（平均値±標準偏差）は、SVR が 23.1 ± 6.8 Wood 単位、SVRI が 38.3 ± 10.8 Wood 単位・m²、mean RAP が 4.4 ± 3.4 mmHg であった。16 週時における SVR、SVRI、mean RAP のベースラインからの変化率及び変化量の最良値（平均値±標準偏差〔両側 95%信頼区間〕）は、SVR がそれぞれ $-14.6 \pm 14.2\%$ $[-21.2, -7.9\%]$ 及び -3.4 ± 4.0 Wood 単位 $[-5.3, -1.6$ Wood 単位]、SVRI がそれぞれ $-14.5 \pm 14.0\%$ $[-21.0, -8.0\%]$ 及び -5.9 ± 6.5 Wood 単位・m² $[-9.0, -2.9$ Wood 単位・m²]、mean RAP がそれぞれ $-36.4 \pm 45.3\%$ $[-60.0, -13.1\%]$ 及び -1.7 ± 2.6 mmHg $[-2.9, -0.5$ mmHg] であった。

② ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

主要期におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を下記表に示した。ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は 326.5m であった。4、8 週時及び 12 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（中央値〔両側 95%信頼区間〕）は、それぞれ 0.0m $[-30.0, 20.0\text{m}]$ 、0.5m $[-15.0, 27.0\text{m}]$ 及び -3.3m $[-20.0, 33.0\text{m}]$ であった。継続期 I において、24、32、40 週時及び 52 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（中央値〔両側 95%信頼区間〕）はそれぞれ 31.0m $[-34.0, 51.0\text{m}]$ 、1.0m $[-28.0, 58.5\text{m}]$ 、5.00m $[-42.0, 56.0\text{m}]$ および -7.5m $[-50.0, 25.0\text{m}]$ であった。

表V-35：ピーク時 6 分間歩行距離の測定値及びベースラインからの変化量

6 分間歩行距離 (ピーク時)	評価時期	例数	平均値±標準偏差	中央値	中央値の両側 95%信頼区間
測定値 (m)	ベースライン	20	313.85±106.95	326.5	[260.0, 395.0]
	4 週時	19	300.63±124.52	330.0	[224.0, 395.0]
	8 週時 ^{a)}	20	320.05±107.28	346.0	[265.0, 374.0]
	12 週時 ^{a)}	20	323.85±113.73	350.0	[289.0, 386.0]
	16 週時 ^{a,b)}	20	332.61±117.71	356.5	[290.0, 413.0]
	24 週時	17	334.31±117.86	365.0	[264.0, 394.0]
	32 週時	16	327.45±103.27	331.0	[277.2, 395.0]
	40 週時	15	339.73±113.28	346.0	[284.0, 400.0]
	52 週時	16	331.84±102.10	337.5	[288.0, 400.0]
	52 週時 (LOCF ^{c)})	20	300.73±116.39	307.5	[214.5, 350.0]
変化量 (m)	4 週時	19	-13.94±69.77	0.0	[-30.0, 20.0]
	8 週時 ^{a)}	20	6.21±43.22	0.5	[-15.0, 27.0]
	12 週時 ^{a)}	20	10.00±41.94	-3.3	[-20.0, 33.0]
	16 週時 ^{a,b)}	20	18.77±58.58	13.0	[-15.0, 49.0]
	24 週時	17	13.02±59.30	31.0	[-34.0, 51.0]
	32 週時	16	-0.48±78.33	1.0	[-28.0, 58.5]
	40 週時	15	6.63±74.93	5.0	[-42.0, 56.0]
	52 週時	16	2.66±68.47	13.0	[-29.0, 59.5]
	52 週時 (LOCF ^{c)})	20	-13.12±77.55	-7.5	[-50.0, 25.0]

a) 以下の通り欠測値の補完を行う。

-6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患(CPFE を含む)もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0m(最悪値)で補完を行う。

-その他の場合は LOCF または BOCF で補完を行う。

b) 16 週時は主要評価項目。

c) LOCF または BOCF で補完を行う。

③ トラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は、326.50m であった。16 週時におけるトラフ時 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、0.0 m [-25.0, 28.5m] であった。

④ NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（参考情報）

ベースラインの NT-proBNP 濃度（平均値±標準偏差）は、293.0±405.6pg/mL であった。主要期において、8 週時及び 16 週時の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、それぞれ-114.6±340.8pg/mL [-274.1, 44.9pg/mL] 及び -36.9±218.4pg/mL [-139.1, 65.3pg/mL] であった。継続期 I において、52 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は -30.8±466.1pg/mL [-248.9, 187.3pg/mL] であった。

⑤ WHO 機能分類のベースラインからの変化

ベースラインの WHO 機能分類は、クラス I が 1 例、クラス II が 2 例、クラス III が 17 例であった。主要期において、WHO 機能分類のベースラインからの改善が認められた被験者は、8 週時及び 16 週時でそれぞれ 2 例及び 3 例であり、いずれもクラス III からクラス II への改善であった。WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者は、16 週時で 1 例認められ、クラス III からクラス IV への悪化であった。その他の評価時期において、WHO 機能分類がベースラインから悪化した被験者は認められなかった。継続期 I において、WHO 機能分類のベースラインからの改善が認められた被験者は、24、32、40 週時及び 52 週時でそれぞれ 4、3、3 例及び 2 例であり、いずれもクラス III からクラス II への改善であった。WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者は、40 週時及び 52 週時でそれぞれ 1 例および 2 例認められ、いずれもクラス III からクラス IV への悪化であった。なお、52 週時で WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた 2 例は、それぞれ 16 週時及び 40 週時で WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者であり、52 週時のデータが欠測したことから、それぞれ 16 週時および継続期 I 中止時（40 週時評価の 2 日後）のデータによる補完を行った。その他の評価時期において、WHO 機能分類がベースラインから悪化した被験者は認められなかった。

⑥ SGRQ のベースラインからの変化量

ベースラインの SGRQ の総スコア（平均値±標準偏差）は、 57.8 ± 18.6 であった。16 週時及び 52 週時における総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差[両側 95%信頼区間]）は、それぞれ 1.5 ± 10.6 [-3.5, 6.4] 及び 1.9 ± 11.4 [-3.5, 7.2] であった。また、16 週時及び 52 週時における総スコアのベースラインからの変化量について、臨床的に有意な最小の変化とされている「4」¹⁷⁾以上の改善（低下）が認められた被験者の割合はそれぞれ 35.0%（7/20 例）及び 30.0%（6/20 例）であった。

⑦ 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化は 8/20 例に認められた。主要期で認められた 6/20 例のイベントは、「心肺症状悪化のための入院」が 5 例、「間質性肺疾患（CPFE を含む）又は肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が 1 例であった。継続期 I では 5/18 例に認められ、認められたイベントは「心肺症状悪化のための入院」が 4 例、「間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が 1 例であった。

⑧ 間質性肺疾患増悪までの時間

間質性肺疾患増悪は認められなかった。

<安全性>

① 本剤の曝露状況

主要期において、16 週時における本剤の 1 回投与量（中央値）は 12 吸入（72µg）であった。本剤の最大 1 回投与量が 9 吸入（54µg）以上であった被験者の割合は 90.0%（18/20 例）であり、9 吸入（54µg）までの増量に要した日数（平均値±標準偏差）は 47.9 ± 16.5 日であった。また、最高用量である 12 吸入（72µg）であった被験者の割合は 75.0%（15/20 例）であり、12 吸入（72µg）までの増量に要した日数（平均値±標準偏差）は 69.3 ± 21.1 日であった。継続期 I

において、本剤の1回投与量を主要期完了後に増量した被験者は1例であった。本被験者の本剤の最大1回投与量は、主要期が7吸入(42 μ g)、継続期Iが8吸入(48 μ g)であり、8吸入(48 μ g)までの増量に要した日数は116日であった。

主要期及び継続期Iにおける本剤の投与期間は、平均値 $\pm$ 標準偏差が325.3 $\pm$ 101.1日、中央値が364.0日、最大値が378日であった。

② 有害事象

全体(主要期、継続期I)において、有害事象の発現率は100.0%(20/20例)であり、発現率が10%(2例)以上の有害事象は、咳嗽(50.0% [10/20例])、下痢(25.0% [5/20例])、上咽頭炎、肺炎、細菌性肺炎及び倦怠感(各15.0% [3/20例])、不眠症、急性心筋梗塞、右室不全、呼吸困難、鼻出血、便秘、消化不良、背部痛、四肢痛、浮腫、末梢性浮腫、ワクチン接種部位疼痛、血圧低下及び体重減少(各10.0% [2/20例])であった。副作用の発現率は70.0%(14/20例)であり、発現率が10%(2例)以上の副作用は、咳嗽(50.0% [10/20例])、倦怠感、血圧低下(各10.0% [2/20例])であった。

重篤な有害事象の発現率は40.0%(8/20例)であり、肺炎(3例)、細菌性肺炎、急性心筋梗塞及び右室不全(各2例)、白内障、うっ血性心不全及び気管支炎(各1例)が認められた。重篤な副作用の発現率は5.0%(1/20例)であり、薬剤性肺炎*(1例)が認められ、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。

重度の有害事象の発現率は10.0%(2/20例)であり、細菌性肺炎、うっ血性心不全(各1例)が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

本剤の投与中止に至った有害事象の発現率は20.0%(4/20例)であり、呼吸困難(2例)、咳嗽、肺炎、うっ血性心不全(各1例)が認められた。本剤の投与中止に至った副作用の発現率は15.0%(3/20例)であり、呼吸困難、咳嗽、肺炎(各1例)が認められた。

間質性肺疾患増悪に関する有害事象は認められなかった。

なお、継続期IIにおいて、死亡が1例(高炭酸ガス血症)認められた。高炭酸ガス血症の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、重篤な有害事象が継続期IIにおいて2例(COVID-19 [1例]、気胸および高炭酸ガス血症 [1例])、後観察期において1例(細菌性肺炎)認められた。継続期II及び後観察期に認められた重篤な有害事象は、いずれも本剤との因果関係を「関連なし」と判断された。

* 医師記載名では「薬剤性肺炎の疑い」、MedDRA/J Ver.26.0では「肺炎」

表 V-36 : 有害事象の要約 (主要期及び継続期 I)

	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	17	85.0	14	77.8	20	100.0
副作用	14	70.0	1	5.6	14	70.0
転帰が「死亡」の有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0
転帰が「死亡」の副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	5	25.0	4	22.2	8	40.0
重篤な副作用	1	5.0	0	0.0	1	5.0
重度の有害事象	1	5.0	1	5.6	2	10.0
重度の副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
本剤の投与中止に至った有害事象	2	10.0	2	11.1	4	20.0
本剤の投与中止に至った副作用	2	10.0	1	5.6	3	15.0
間質性肺疾患増悪に関する有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患増悪に関する副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 V-37 : 副作用の集計 (主要期及び継続期 I)

SOC (器官別大分類) PT (基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	14	70.0	1	5.6	14	70.0
感染症および寄生虫症	1	5.0	0	0.0	1	5.0
肺炎*	1	5.0	0	0.0	1	5.0
神経系障害	1	5.0	0	0.0	1	5.0
味覚不全	1	5.0	0	0.0	1	5.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	55.0	1	5.6	11	55.0
咳嗽	10	50.0	0	0.0	10	50.0
呼吸困難	0	0.0	1	5.6	1	5.0
咽喉刺激感	1	5.0	0	0.0	1	5.0
筋骨格系および結合組織障害	3	15.0	0	0.0	3	15.0
側腹部痛	1	5.0	0	0.0	1	5.0
筋肉痛	1	5.0	0	0.0	1	5.0
顎痛	1	5.0	0	0.0	1	5.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	20.0	0	0.0	4	20.0
倦怠感	2	10.0	0	0.0	2	10.0
異常感	1	5.0	0	0.0	1	5.0
浮腫	1	5.0	0	0.0	1	5.0
異物感	1	5.0	0	0.0	1	5.0
臨床検査	2	10.0	0	0.0	2	10.0
血圧低下	2	10.0	0	0.0	2	10.0

用語辞書 : MedDRA/J Ver.26.0

* 医師記載名では「薬剤性肺炎の疑い」

■海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験）¹⁸⁾

表 V-38：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験）の概要

目的	ILD-PH 患者を対象に、本剤を 16 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	ILD-PH 患者 326 例 本剤群：163 例、プラセボ群：163 例
主な選択基準	(1) 18 歳以上の男女 (2) びまん性実質性肺疾患の所見を認め、WHO 臨床分類第 3 群肺高血圧症と確定診断された、間質性肺疾患又は CPFE を有する患者 (3) 割付前 1 年以内に実施した右心カテーテル検査において、以下をすべて満たす患者 ・PVRが3Wood単位超 ・PAWPが15mmHg以下 ・mean PAPが25mmHg以上 (4) ベースラインにおける 6 分間歩行距離が 100m 以上の患者 (5) 割付前30日以上にわたり、肺疾患に対する慢性薬物療法（ピルフェニドン、ニンテダニブなど）を用量変更なく、かつ至適用量で受けている患者 (6) 結合組織病を有する場合、ベースラインにおける努力肺活量（FVC）が 70%未満の患者
主な除外基準	(1) 割付前60日以内に、PGI₂系薬剤（エポプロステノール、トレプロスチニル、イロprost、ベラprost [急性肺血管反応性試験を除く]）、PGI₂ 受容体作動薬（セレキシパグ）、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬、又は可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬等のPAHに対して承認された薬物療法を受けた患者 等
試験方法	[用法及び用量] 本剤又はプラセボを1日4回、1回1～12吸入（6～72μg）、TD-100ネブライザを用いて吸入投与した。 1回の吸入量は3吸入（18μg）から開始し、患者の忍容性に問題があると判断した場合は1回量を1吸入（6μg）又は2吸入（12μg）に減量した。患者の忍容性に問題がないと判断した場合は、1回量として1吸入（6μg）ずつ漸増し、目標用量である9吸入（54μg）及び最高用量である12吸入（72μg）まで増量した。 [投与期間] 16 週間

有効性評価項目	主要評価項目： ・ 16 週時におけるピーク時^{a)}6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 副次評価項目： (1) 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 (2) 以下に定義する臨床症状悪化までの時間^{b)} ・ 死亡（原因は問わない） ・ 心肺症状悪化のための入院 ・ 肺移植 ・ 原疾患の悪化に伴い、6分間歩行距離が2回連続（2回の6分間歩行試験は24 時間以上空けて実施）でベースラインから15%を超えて短縮した場合 (3) 12 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 (4) 15 週時におけるトラフ時^{c)}6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 その他の評価項目 (1) 4 週時及び 8 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 (2) 8 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 (3) 16 週時における QOL（SGRQ）のベースラインからの変化量 (4) 16 週時における DSP のベースラインからの変化量
安全性評価項目	副次評価項目：有害事象、他
解析計画	有効性の解析対象集団は ITT とした。 主要評価項目では、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は、要約統計量を算出し、ベースラインの 6 分間歩行距離（カテゴリ）を調整因子とした、Cochran-Mantel-Haenszel 検定の拡張の枠組みであるノンパラメトリック ANCOVA を用いて両群間の比較を行った。また、Hodges-Lehmann 法に基づく両群間の差の中央値の算出も行った。データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、又は間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0m（最悪値）で補完した。その他の場合は LOCF 法（代入可能なデータがない場合、BOCF 法）で補完した。 副次評価項目及びその他の評価項目では、各評価時期における 6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度及び SGRQ のベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、6 分間歩行距離はベースラインの 6 分間歩行距離（カテゴリ）を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA、NT-proBNP 濃度及び SGRQ は ANCOVA を用いて両群間の比較を行った。6 分間歩行距離については、Hodges-Lehmann 法に基づく両群間の差の中央値の算出を行い、データが欠測した場合は主要評価項目と同様の方法で補完した。NTproBNP 濃度については、LOCF 法で補完した。SGRQ については、欠測値の補完を行わずに、16 週時における各スコアのベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの各スコアを共変量とした ANCOVA を用いて両群の比較を行った。 間質性肺疾患増悪までの時間及び臨床症状悪化までの時間については Kaplan-Meier 推定を行い、ベースラインの 6 分間歩行距離（カテゴリ）による層別 log-rank 検定を用いて両群間の比較を行った。投与群及びベースラインの 6 分間歩行距離（連続量）を説明変数とした比例ハザードモデルによる両

	群間のハザード比の算出も行った。また、イベント発現率を算出した。安全性解析対象集団は、治験薬を投与された患者とした。安全性解析対象集団は ITT と同一であった。呼吸機能検査について、要約統計量を算出した。
--	---

- a) 治験薬投与後 10～60 分に実施。6 分間歩行試験実施前は 10 分以上座位で安静。6 分間歩行試験実施時の酸素投与量はベースラインにおける 6 分間歩行試験実施時と統一。
- b) 同一患者内でイベントが複数件発現している場合、初発のイベントを対象とした。
- c) 直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後かつ 16 週時における 6 分間歩行試験(ピーク時)の 24 時間以上前に実施。6 分間歩行試験実施時の酸素投与量はベースラインにおける 6 分間歩行試験実施時と統一。

注) 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
 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]

<患者背景>

表 V-39：人口統計学的及び他の基準値の特性

項目 a)		本剤群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)
年齢 (歳)		65.6±12.7	67.4±11.2
性別	女性	85 (52.1)	68 (41.7)
	男性	78 (47.9)	95 (58.3)
間質性肺疾患の臨床分類	特発性間質性肺炎	65 (39.9)	81 (49.7)
	慢性過敏性肺炎	10 (6.1)	9 (5.5)
	職業性肺疾患(環境性肺疾患)	5 (3.1)	1 (0.6)
	CPFE	42 (25.8)	40 (24.5)
	膠原病 (結合組織病) に伴う間質性肺疾患	40 (24.5)	32 (19.6)
	その他 b)	1 (0.6)	0
特発性間質性肺炎の臨床分類	特発性肺線維症	37 (22.7)	55 (33.7)
	特発性非特異性間質性肺炎	21 (12.9)	16 (9.8)
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患	2 (1.2)	0
	剥離性間質性肺炎	0	1 (0.6)
	急性間質性肺炎	0	1 (0.6)
	分類不能型間質性肺炎	5 (3.1)	8 (4.9)
6 分間歩行距離 (m)		254.1±102.4	265.1±93.1

a) 例数 (%) または平均値±標準偏差

b) 症例報告書に間質性肺疾患の症例分類として「剥離性間質性肺炎」と記載されたため、「その他」に分類された。

<有効性>

主要評価項目

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

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を下記表に示した。

ベースラインにおける6分間歩行距離（中央値）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ256.0m及び260.0mであった。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（中央値）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ6.0m及び-9.0mであった。両群間の差の中央値〔両側95%信頼区間〕（Hodges-Lehmann推定値）は21.0m〔7.0, 37.0m〕であり、本剤群のピーク時6分間歩行距離は、プラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、 $p=0.0043$ ）。

表 V-40：16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の測定値及びベースラインからの変化量

6 分間歩行距離 (ピーク時)	評価時期		例数	平均値± 標準偏差	中央値	両群間の差 の中央値 ^{a)}	平均値の両側 95%信頼区間	検定 (p 値 ^{b)})
測定値 (m)	ベース ライン	本剤群	163	254.1± 102.4	256.0	—	—	—
		プラセ ボ群	163	265.1± 93.1	260.0			
	16 週時 ^{c)}	本剤群	163	238.2± 137.0	255.0	—	—	—
		プラセ ボ群	163	226.3± 137.9	240.0			
変化量	16 週時 ^{c)}	本剤群	163	-15.9± 104.6	6.0	21.0	[7.0, 37.0]	0.0043
		プラセ ボ群	163	-38.8± 105.7	-9.0			

a) Hodges-Lehmann 法による推定値

b) ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA

c) データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。

副次評価項目

① NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（参考情報）

8週時及び16週時におけるNT-proBNP濃度のベースラインからの変化量を下記表に示した。なお、8週時におけるNT-proBNP濃度のベースラインからの変化量は、有効性評価におけるその他の評価項目であった。

ベースラインにおけるNT-proBNP濃度（平均値±標準偏差）は、本剤群及びプラセボ群（以下同順）で、それぞれ1857.5±3186.6 pg/mL及び1808.9±3150.5 pg/mLであった。NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、8週時がそれぞれ-480.8±1659.3 pg/mL及び604.1±3220.5pg/mL、16週時がそれぞれ-396.4±1904.9pg/mL及び1454.0±7296.2pg/mLであった。

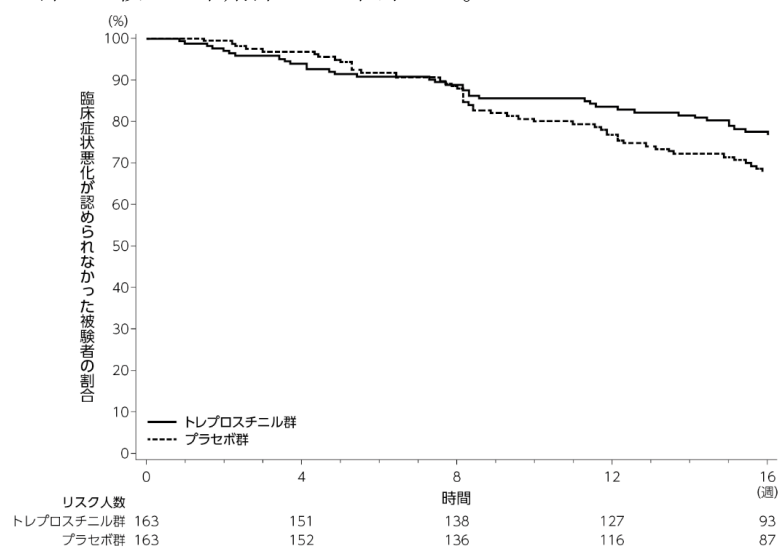
表 V-41 : 8 週時及び 16 週時における NT-proBNP 濃度の測定値及びベースラインからの変化量

NT-proBNP 濃度	評価時期		例数 ^{a)}	平均値±標準偏差	中央値
測定値(pg/mL)	ベースライン ^{b)}	本剤群	156	1857.5±3186.6	550.5
		プラセボ群	160	1808.9±3150.5	420.8
	8 週時 ^{c)}	本剤群	156	1376.7±2099.3	485.7
		プラセボ群	160	2412.9±4841.9	528.4
	16 週時 ^{d)}	本剤群	156	1461.2±2281.1	454.3
		プラセボ群	160	3262.8±8515.8	590.3
変化量(pg/mL)	8 週時 ^{c)}	本剤群	156	-480.8±1659.3	-11.3
		プラセボ群	160	604.1±3220.5	0.0
	16 週時 ^{d)}	本剤群	156	-396.4±1904.9	-22.7
		プラセボ群	160	1454.0±7296.2	20.7

- a) ベースラインの測定値を有する被験者を対象とした。8 週時及び 16 週時の測定値を有さない場合、LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)による補完を行った。
- b) 本剤群の 3 例は定量下限未満であり、定量下限値の半分として取り扱った。プラセボ群の 2 例は治験薬投与開始後に採血した。
- c) その他の評価項目
- d) 副次評価項目

② 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ37例（22.7%）及び54例（33.1%）に認められた。Kaplan-Meier推定に基づく臨床症状悪化までの時間は、プラセボ群と比較して本剤群で延長した（ベースラインの6分間歩行距離（カテゴリ）による層別log-rank検定、 $p=0.0410$ 、名目上の p 値）。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比〔両側95%信頼区間〕は0.61〔0.40, 0.92〕であり（投与群及びベースラインラインの6分間歩行距離（連続量）を説明変数とした比例ハザードモデル、 $p=0.0202$ 、名目上の p 値）、臨床症状悪化の発現リスクはプラセボ群と比較して本剤群で39%低下した。



③ ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

4 週時及び 8 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は、有効性評価におけるその他の評価項目であった。

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）は、本剤群及びプラセボ群（以下同順）で、4 週時がそれぞれ 2.0m 及び 0.0m、8 週時がそれぞれ 0.0m 及び -3.0m、12 週時がそれぞれ 8.0m 及び -3.0m であった。Hodges-Lehmann 法に基づく両群間の差の中央値〔両側 95%信頼区間〕は、4、8、12 週時でそれぞれ 4.0m [-4.0, 12.0m]、15.0m [4.0, 26.0m]、20.0m [7.0, 34.0m] であり、8 週時及び 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離は、プラセボ群と比較して本剤群で大きかった（ベースラインの 6 分間歩行距離（カテゴリ）を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA、8 週時： $p=0.0104$ 、名目上の p 値、12 週時： $p=0.0041$ 、名目上の p 値）。

④ トラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 0.0m 及び -9.0m であった。Hodges-Lehmann 法に基づく両群間の差の中央値〔両側 95%信頼区間〕は 15.0m [0.0, 29.0m] であり、プラセボ群と比較して本剤群で大きかった（ベースラインの 6 分間歩行距離（カテゴリ）を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA、 $p=0.0432$ 、名目上の p 値）。

その他の評価項目

① SGRQ のベースラインからの変化量

ベースラインにおける SGRQ の総スコア（平均値±標準偏差）は、本剤群及びプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 57.2 ± 15.8 及び 57.7 ± 15.8 であった。16 週時における SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -1.3 ± 11.0 及び -0.2 ± 10.7 であった。

② 間質性肺疾患増悪までの時間（参考情報）

間質性肺疾患増悪は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 43 例（26.4%）及び 63 例（38.7%）に認められた。Kaplan-Meier 推定に基づく間質性肺疾患増悪までの時間は、プラセボ群と比較して本剤群で長かった（ベースラインの 6 分間歩行距離（カテゴリ）による層別 log-rank 検定、 $p=0.0396$ 、名目上の p 値）。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比〔両側 95%信頼区間〕は 0.66 [0.45, 0.97] であり（投与群を固定効果、ベースラインの 6 分間歩行距離（連続量）を説明変数とした比例ハザードモデル、 $p=0.0338$ 、名目上の p 値）、間質性肺炎増悪の発現リスクはプラセボ群と比較して本剤群で 34%低下した。

<安全性>

① 治験薬の曝露状況

治験薬の最大1回投与量が9吸入(54 μ g)に到達した被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ74.8%(122/163例)及び85.9%(140/163例)であり、治験薬の最大1回投与量が12吸入(72 μ g)に到達した被験者の割合は、それぞれ47.9%(78/163例)及び61.3%(100/163例)であった。

② 有害事象

有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ93.3%(152/163例)及び91.4%(149/163例)であった。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は、咳嗽(本剤群:43.6%[71/163例]、プラセボ群:33.1%[54/163例]、以下同順)、頭痛(27.6%[45/163例]、19.6%[32/163例])、呼吸困難(25.2%[41/163例]、31.3%[51/163例])、浮動性めまい(18.4%[30/163例]、14.1%[23/163例])、悪心(15.3%[25/163例]、16.0%[26/163例])、疲労(14.1%[23/163例]、14.1%[23/163例])、下痢(13.5%[22/163例]、11.7%[19/163例])、咽喉刺激感(12.3%[20/163例]、3.7%[6/163例])、口腔咽頭痛(11.0%[18/163例]、2.5%[4/163例])、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(5.5%[9/163例]、15.3%[25/163例])であった。

副作用の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ76.7%(125/163例)及び63.2%(103/163例)であった。いずれかの群で発現率が10%以上の副作用は、咳嗽(本剤群:41.1%[67/163例]、プラセボ群:27.6%[45/163例]、以下同順)、頭痛(22.7%[37/163例]、17.8%[29/163例])、呼吸困難(16.6%[27/163例]、16.0%[26/163例])、浮動性めまい(13.5%[22/163例]、8.6%[14/163例])、咽喉刺激感(12.3%[20/163例]、3.1%[5/163例])、下痢(10.4%[17/163例]、7.4%[12/163例])、悪心(9.8%[16/163例]、11.7%[19/163例])であった。

転帰が「死亡」の有害事象は、本剤群及びプラセボ群(以下同順)でそれぞれ10例(6.1%)及び11例(6.7%)に認められ、そのうち原疾患悪化が死因と判断された被験者は、それぞれ5例及び6例であった。転帰が「死亡」の副作用は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ4例(2.5%)及び1例(0.6%)に認められ、本剤群の事象は、死亡(2例)、急性心筋梗塞、特発性肺線維症(各1例)であった。

重篤な有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ23.3%(38/163例)及び25.8%(42/163例)であった。いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、急性呼吸不全(本剤群:4例、プラセボ群:5例、以下同順)、呼吸困難(3例、7例)、間質性肺疾患(3例、2例)、死亡(3例、1例)、呼吸不全(2例、5例)、慢性閉塞性肺疾患(2例、2例)、気管支炎、上気道感染(各2例、1例)、慢性呼吸不全(2例、0例)、肺炎(1例、9例)、血液量増加症、特発性肺線維症(各1例、4例)、急性心筋梗塞、心停止、うっ血性心不全、右室不全(各1例、2例)、心不全、腹痛、疾患進行、敗血症、失神寸前の状態(各0例、2例)であった。

重篤な副作用の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ8.0%(13/163例)及び6.1%(10/163例)であり、急性呼吸不全、死亡(本剤群:各2例、プラセボ群:0例、以下同順)、特発性肺線維症(1例、1例)、気管支炎、上気道感染、急性心筋梗塞、気胸、肺高血圧症、急性右室不全、四肢痛、脳出血、喀血、低酸素症、肺水腫(各1例、0例)、呼吸不全(0例、3例)、呼吸困難、間質性肺疾患、肺炎、血液量増加症、うっ血性心不全、腹痛、心不全、血便排泄(各0例、1例)が認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ17.2%(28/163例)及び17.2%(28/163例)であった。いずれかの群で2例以上に認められた投与中止

に至った有害事象は、呼吸困難（本剤群：7例、プラセボ群：4例、以下同順）、咳嗽（6例、1例）、死亡（3例、1例）、急性呼吸不全、上気道感染（各2例、0例）、特発性肺線維症、呼吸不全（各1例、3例）、心停止（1例、2例）、急性腎障害、肺炎（各0例、2例）であった。投与中止に至った副作用の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ14.1%（23/163例）及び7.4%（12/163例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、呼吸困難（本剤群：7例、プラセボ群：2例、以下同順）、咳嗽（6例、1例）、死亡、急性呼吸不全、上気道感染（各2例、0例）、呼吸不全（0例、2例）であった。

重度の有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ20.9%（34/163例）及び23.9%（39/163例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた重度の有害事象は、急性呼吸不全（本剤群：4例、プラセボ群：5例、以下同順）、死亡、間質性肺疾患（各3例、1例）、呼吸困難（2例、9例）、呼吸不全（2例、3例）、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（2例、2例）、失神、咳嗽（各2例、1例）、肺炎（1例、7例）、特発性肺線維症（1例、3例）、急性心筋梗塞、心停止、右室不全、血液量増加症（各1例、2例）、疾患進行、敗血症、失神寸前の状態（各0例、2例）であった。重度の副作用の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ8.0%（13/163例）及び4.9%（8/163例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた重度の副作用は、急性呼吸不全、死亡（本剤群：各2例、プラセボ群：0例、以下同順）、呼吸困難（0例、3例）であった。

間質性肺疾患増悪に関する有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ26.4%（43/163例）及び38.7%（63/163例）であった。

表 V-42：有害事象の要約

	本剤群（163 例）		プラセボ群（163 例）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
有害事象	152	93.3	149	91.4
副作用	125	76.7	103	63.2
転帰が「死亡」の有害事象 ^{a)}	10	6.1	11	6.7
重篤な有害事象	38	23.3	42	25.8
治験薬の投与中止に至った有害事象	28	17.2	28	17.2
重度の有害事象	34	20.9	39	23.9
間質性肺疾患増悪に関する有害事象	43	26.4	63	38.7

a) プラセボ群では、11 例のほかに、死亡が 1 例報告された。本被験者において、死亡に至った有害事象（転帰が「死亡」の有害事象）は報告されなかった。

表 V-43 : いずれかの群で発現率が 2%以上の副作用

SOC (器官別大分類) PT (基本語)	本剤群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	125	76.7	103	63.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	67	41.1	45	27.6
呼吸困難	27	16.6	26	16.0
咽喉刺激感	20	12.3	5	3.1
口腔咽頭痛	13	8.0	3	1.8
低酸素症	5	3.1	6	3.7
湿性咳嗽	5	3.1	3	1.8
鼻出血	5	3.1	1	0.6
咯血	5	3.1	0	0.0
呼吸不全	0	0.0	4	2.5
神経系障害				
頭痛	37	22.7	29	17.8
浮動性めまい	22	13.5	14	8.6
胃腸障害				
下痢	17	10.4	12	7.4
悪心	16	9.8	19	11.7
口内乾燥	3	1.8	4	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	12	7.4	5	3.1
末梢性浮腫	4	2.5	5	3.1
胸部不快感	4	2.5	4	2.5
胸痛	4	2.5	1	0.6
分泌物分泌	4	2.5	0	0.0
血管障害				
潮紅	6	3.7	2	1.2
代謝および栄養障害				
食欲減退	5	3.1	3	1.8
臨床検査				
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	2	1.2	4	2.5

用語辞書 : MedDRA/J Ver.26.0

2) 安全性試験

■海外第Ⅱ/Ⅲ相継続試験（RIN-PH-202 試験）¹⁹⁾

表 V-44：海外第Ⅱ/Ⅲ相継続試験（RIN-PH-202 試験）の概要

目的	RIN-PH-201 試験に参加した患者に対して本剤を継続して提供することを主要な目的とし、ILD-PH 患者における本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	RIN-PH-201 試験に参加した ILD-PH 患者：242 例
主な選択基準	(1) RIN-PH-201試験を完了した、もしくは臨床症状悪化を理由に治験薬を投与中止したものの必要なすべての来院を完了した被験者、又は治験依頼者が治験全体の中止を決定した時点でRIN-PH-201試験に参加中の被験者
試験方法	[用法及び用量] 本剤を1日4回、1回1～15吸入（6μg～90μg）、TD-100ネブライザを用いて吸入投与した。1回の吸入量はRIN-PH-201試験での投与群によらず3吸入（18μg）から開始し、患者の忍容性に問題があると判断した場合は1回の吸入量を1吸入（6μg）又は2吸入（12μg）に減量した。患者の忍容性に問題がないと判断した場合は、1回1吸入（6μg）ずつ漸増し、15吸入（90μg）まで増量した。 [投与期間] 108週間
有効性評価項目	(1) 4 週時及び 12 週時ならびに 108 週時までの 12 週ごとにおけるピーク時 6 分間歩行距離^{a)}のベースライン^{b)}からの変化量 (2) 48 週時及び 108 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 (3) 48 週時及び 108 週時における QOL (SGRQ) のベースラインからの変化量 (4) 4 週時及び 12 週時ならびに 108 週時までの 12 週毎における DSP のベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、他
解析計画	解析対象集団は安全性解析対象集団とし、本剤を投与された 242 例（RIN-PH-201 試験で本剤群：119 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：121 例）であった。 SGRQ のベースライン（RIN-PH-201 試験の 16 週時もしくは中止時として実施した結果又は本試験の本剤投与開始までに実施した結果）からの変化量の要約統計量について、RIN-PH-201 試験での投与群別に算出した。6 分間歩行距離及び NT-proBNP 濃度については、RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量の要約統計量を RIN-PH-201 での投与群別に算出した。 副作用の集計は、本試験における本剤投与開始以降に発現した副作用を対象とした。呼吸機能検査について、要約統計量を算出した。

- a) 治験薬投与後 10～60 分を実施。6 分間歩行試験実施前は 10 分以上座位で安静とした。6 分間歩行試験実施時の酸素投与量はベースラインにおける 6 分間歩行試験実施時と統一。
- b) ベースラインの観察・検査及び評価は、RIN-PH-201 試験の 16 週時または中止時として実施した結果または本試験の本剤投与開始までに実施した結果を採用。

注) 本剤の承認された用法及び用量

〈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18 μ g）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72 μ g）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。

注) 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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]

＜有効性＞

① ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ベースラインにおける 6 分間歩行距離（中央値）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団で 274.0m、プラセボ群だった集団で 268.0m であった。

4、12、24、36、48、60、72、84、96 週時及び 108 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（中央値）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団でそれぞれ 6.5m、0.5m、-6.0m、-2.0m、-18.0m、-17.5m、-39.0m、-32.0m、-39.5m 及び -36.0m、プラセボ群だった集団でそれぞれ -9.0m、-7.0m、-15.0m、-13.0m、-10.0m、-13.0m、-6.0m、-10.0m、-25.0m 及び -27.0m であった。

4、12、24、36、48、60、72、84、96 週時及び 108 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（中央値）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団でそれぞれ 26.5m、17.0m、10.0m、10.0m、-1.0m、0.0m、-25.0m、-10.0m、-27.0m 及び -22.0m、プラセボ群だった集団でそれぞれ -6.0m、1.0m、2.0m、-11.0m、-4.5m、-17.5m、8.5m、-11.0m、-17.0m 及び -10.0m であった。

② NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（参考情報）

ベースラインにおける NT-proBNP 濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団で 1312.9 $\pm$ 2242.8pg/mL、プラセボ群だった集団で 3115.2 $\pm$ 9461.4pg/mL であった。

48 週時及び 108 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団でそれぞれ 607.8 $\pm$ 2251.5pg/mL 及び 927.4 $\pm$ 4198.6pg/mL、プラセボ群だった集団でそれぞれ 54.4 $\pm$ 1292.9pg/mL 及び 405.4 $\pm$ 1643.2pg/mL であった。

48 週時及び 108 週時における NT-proBNP 濃度の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団でそれぞれ 23.1 $\pm$ 2249.0pg/mL 及び 645.2 $\pm$ 4277.2pg/mL、プラセボ群だった集団でそれぞれ 371.2 $\pm$ 1659.1pg/mL 及び 604.9 $\pm$ 1933.8pg/mL であった。

③ SGRQ のベースラインからの変化量

ベースラインにおける SGRQ の総スコア（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団で 55.0 $\pm$ 17.2、プラセボ群だった集団で 56.7 $\pm$ 14.8 であった。

48 週時及び 108 週時における SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団でそれぞれ 0.8 $\pm$ 11.3 及び 1.7 $\pm$ 13.0、プラセボ群だった集団でそれぞれ 1.3 $\pm$ 12.5 及び -3.2 $\pm$ 12.0 であった。

<安全性>

① 治験薬の曝露状況

本剤の最大1回投与量が9吸入（54 μ g）に到達した被験者の割合は80.6%（195/242例）（RIN-PH-201試験で本剤群：85.7% [102/119例]、RIN-PH-201試験でプラセボ群：75.2% [91/121例]、以下同順）、12吸入（72 μ g）に到達した被験者の割合は60.7%（147/242例）（64.7% [77/119例]、57.0% [69/121例]）、15吸入（90 μ g）に到達した被験者の割合は26.9%（65/242例）（26.9% [32/119例]、27.3% [33/121例]）であった。

本剤の投与期間（中央値）は62.1週（77.3週、47.0週）であり、RIN-PH-201試験を含む本剤の投与期間（中央値）は75.5週（94.3週、47.0週）であった。

② 有害事象

有害事象の発現率は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ94.1%（112/119例）及び95.0%（115/121例）であった。いずれかの集団で発現率が10%以上の有害事象は、呼吸困難（RIN-PH-201試験で本剤群：25.2% [30/119例]、RIN-PH-201試験でプラセボ群：27.3% [33/121例]、以下同順）、咳嗽（18.5% [22/119例]、35.5% [43/121例]）、下痢（16.8% [20/119例]、14.0% [17/121例]）、上気道感染（16.8% [20/119例]、11.6% [14/121例]）、浮動性めまい（15.1% [18/119例]、14.9% [18/121例]）、悪心、疲労（各15.1% [18/119例]、11.6% [14/121例]）、急性呼吸不全（13.4% [16/119例]、11.6% [14/121例]）、背部痛（13.4% [16/119例]、8.3% [10/121例]）、副鼻腔炎（12.6% [15/119例]、2.5% [3/121例]）、肺炎（11.8% [14/119例]、12.4% [15/121例]）、胸痛（11.8% [14/119例]、8.3% [10/121例]）、関節痛（11.8% [14/119例]、6.6% [8/121例]）、上咽頭炎（11.8% [14/119例]、5.0% [6/121例]）、頭痛（10.1% [12/119例]、27.3% [33/121例]）、低酸素症（10.1% [12/119例]、9.9% [12/121例]）、尿路感染（8.4% [10/119例]、12.4% [15/121例]）、湿性咳嗽（6.7% [8/119例]、13.2% [16/121例]）であった。

副作用の発現率は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ50.4%（60/119例）及び72.7%（88/121例）であった。いずれかの集団で発現率が10%以上の副作用は、咳嗽（RIN-PH-201試験で本剤群：13.4% [16/119例]、RIN-PH-201試験でプラセボ群：30.6% [37/121例]、以下同順）、呼吸困難（10.9% [13/119例]、17.4% [21/121例]）、頭痛（7.6% [9/119例]、19.8% [24/121例]）であった。

転帰が「死亡」の有害事象は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ28例（23.5%）及び30例（24.8%）に認められた。そのうち原疾患悪化が死因と判断された被験者は、それぞれ17例（14.3%）及び16例（13.2%）であった。転帰が「死亡」の副作用は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団で0例、プラセボ群だった集団で3例（2.5%）4件認められ、プラセボ群の事象は、死亡、急性呼吸不全、うっ血性心不全、間質性肺疾患（各1例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ55.5%（66/119例）及び53.7%（65/121例）であった。いずれかの集団で2例以上に認められた重篤な有害事象は、急性呼吸不全（RIN-PH-201試験で本剤群：15例、RIN-PH-201試験でプラセボ群：13例、以下同順）、肺炎（10例、10例）、呼吸不全（7例、6例）、急性腎障害（7例、2例）、右室不全（6例、4例）、肺高血圧症（6例、0例）、血液量増加症（5例、4例）、呼吸困難（5例、2例）、間質性肺疾患（4例、4例）、敗血症（4例、3例）、うっ血性心不全（3例、2例）、胸痛（3例、1例）、失神（2例、4例）、低酸素症、低血圧（各2例、2例）、硬膜下血腫、急性心不全、低ナトリウム血症、慢性閉塞性肺疾患、気腫合併肺線維症、

労作性呼吸困難、肺塞栓症（各2例、1例）、貧血、心肺停止、転倒、高カリウム血症、低カリウム血症、関節炎（各2例、0例）、心停止（1例、6例）、尿路感染、特発性肺線維症（各1例、4例）、インフルエンザ、敗血症性ショック、脳血管発作（各1例、2例）、慢性呼吸不全（0例、4例）、呼吸窮迫（0例、2例）であった。

重篤な副作用の発現率は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ9.2%（11/119例）及び13.2%（16/121例）であった。いずれかの集団で2例以上に認められた重篤な副作用は、急性呼吸不全（RIN-PH-201試験で本剤群：2例、RIN-PH-201試験でプラセボ群：2例、以下同順）、呼吸困難（2例、1例）、血液量増加症（0例、2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、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ16.8%（20/119例）及び28.1%（34/121例）であった。いずれかの集団で2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、呼吸困難（3例、4例）、右室不全（2例、3例）、間質性肺疾患、呼吸不全（各2例、2例）、低酸素症（1例、4例）、特発性肺線維症、（1例、3例）、急性呼吸不全、心停止、敗血症（各1例、2例）、咳嗽（0例、3例）、疲労、尿路感染（各0例、2例）であった。投与中止に至った副作用の発現率はそれぞれ4.2%（5/119例）及び11.6%（14/121例）であった。いずれかの集団で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、呼吸困難（2例、3例）、低酸素症（1例、3例）、咳嗽、疲労（各0例、2例）であった。

重度の有害事象の発現率は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ45.4%（54/119例）及び50.4%（61/121例）であった。いずれかの集団で2例以上に認められた重度の有害事象は、急性呼吸不全（10例、14例）、肺炎（8例、7例）、呼吸不全（5例、5例）、間質性肺疾患（5例、4例）、右室不全、敗血症（各5例、3例）、呼吸困難（4例、4例）、血液量増加症、肺高血圧症（各4例、3例）、うっ血性心不全、急性腎障害（各3例、2例）、転倒（3例、0例）、失神（2例、4例）、低酸素症、気腫合併肺線維症（各2例、1例）、貧血、心肺停止、悪心、浮動性めまい、慢性閉塞性肺疾患（各2例、0例）、心停止（1例、6例）、尿路感染、特発性肺線維症（各1例、3例）、疲労、インフルエンザ、敗血症性ショック、頭痛、脳血管発作、低血圧（各1例、2例）、慢性呼吸不全（0例、4例）、呼吸窮迫（0例、2例）であった。重度の副作用の発現率はそれぞれ8.4%（10/119例）及び17.4%（21/121例）であった。いずれかの集団で2例以上に認められた重度の副作用は、呼吸困難（2例、3例）、急性呼吸不全（2例、2例）、浮動性めまい（2例、0例）、血液量増加症（0例、2例）であった。

間質性肺疾患増悪は、RIN-PH-201試験で本剤群だった集団及びプラセボ群だった集団で、それぞれ60例（50.4%）及び72例（59.5%）に認められ、間質性肺疾患増悪までの時間（中央値）はそれぞれ14.15週及び10.05週であった。

表 V-45：有害事象の要約

	RIN-PH-201 試験の投与群				全体 (242 例)	
	本剤群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)			
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	112	94.1	115	95.0	229	94.6
副作用	60	50.4	88	72.7	149	61.6
転帰が「死亡」の有害事象 ^a	28	23.5	30	24.8	58	24.0
重篤な有害事象	66	55.5	65	53.7	133	55.0
治験薬の投与中止に至った有害事象	20	16.8	34	28.1	54	22.3
重度の有害事象	54	45.4	61	50.4	117	48.3
間質性肺疾患増悪に関する有害事象	60	50.4	72	59.5	133	55.0

a) RIN-PH-201 試験で本剤群だった集団では、28 例のほかに、死亡が 1 例報告された。RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団では、30 例のほかに、死亡(RIN-PH-202 試験の投与開始前に発現した有害事象が死亡に至った被験者を含む)が 3 例報告された。これらの被験者において、本試験の投与開始以降に発現した有害事象のうち、死亡に至った有害事象(転帰が「死亡」の有害事象)は報告されなかった。

表 V-46 : いずれかの集団で発現率が 2%以上の副作用

SOC（器官別大分類） PT（基本語）	RIN-PH-201 試験の投与群				全体（242 例）	
	本剤群（119 例）		プラセボ群（121 例）			
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全体	60	50.4	88	72.7	149	61.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	16	13.4	37	30.6	53	21.9
呼吸困難	13	10.9	21	17.4	34	14.0
口腔咽頭痛	4	3.4	7	5.8	11	4.5
低酸素症	4	3.4	3	2.5	7	2.9
咽喉刺激感	3	2.5	10	8.3	13	5.4
鼻出血	3	2.5	0	0.0	3	1.2
湿性咳嗽	1	0.8	10	8.3	11	4.5
胃腸障害						
下痢	11	9.2	10	8.3	21	8.7
悪心	5	4.2	7	5.8	12	5.0
鼓腸	3	2.5	0	0.0	3	1.2
嘔吐	2	1.7	4	3.3	6	2.5
神経系障害						
頭痛	9	7.6	24	19.8	33	13.6
浮動性めまい	8	6.7	10	8.3	18	7.4
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	6	5.0	5	4.1	11	4.5
胸痛	4	3.4	4	3.3	8	3.3
悪寒	3	2.5	0	0.0	3	1.2
胸部不快感	2	1.7	3	2.5	5	2.1
代謝および栄養障害						
食欲減退	4	3.4	2	1.7	6	2.5
血管障害						
低血圧	3	2.5	1	0.8	4	1.7
潮紅	2	1.7	4	3.3	6	2.5
筋骨格系および結合組織障害						
顎痛	2	1.7	3	2.5	5	2.1
四肢痛	1	0.8	3	2.5	4	1.7
臨床検査						
酸素飽和度低下	1	0.8	3	2.5	4	1.7

用語辞書 : MedDRA/J Ver.26.0

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査

目的	国内使用実態下での、本吸入液処方患者における「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」の発現状況（事象、頻度等）について、探索的に確認する。
実施計画	データベース：検討中 調査デザイン：コホート研究 調査対象集団：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 曝露群：本吸入液が処方された患者 対照群：検討中 アウトカム定義に用いるデータ項目：検討中
主な調査項目	安全性検討事項：「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

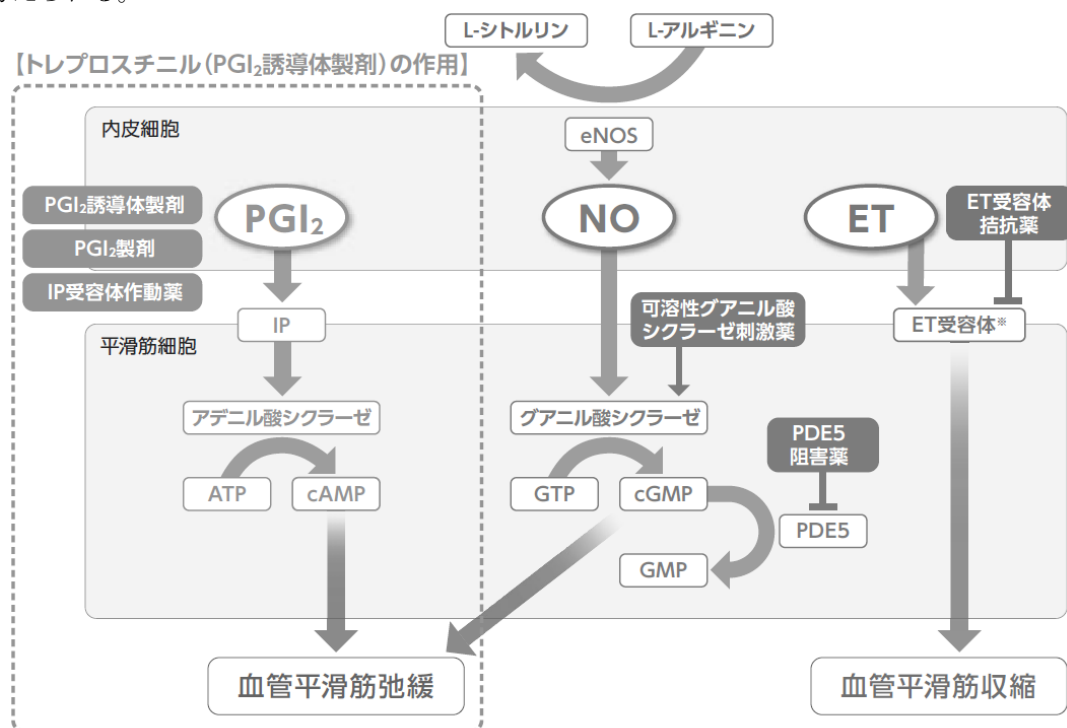
エポプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウム、イロprost

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

PAH の病態は、発症初期には高度の肺動脈攣縮が生じ、その後これに器質化病変が加わり、肺高血圧症が固定化すると考えられている²⁰⁾。現在使用できる特異的肺血管拡張薬は、作用機序から3系統の経路、PGI₂経路、NO・可溶性グアニル酸シクラーゼ cGMP 経路、ET 経路に作用する薬剤に大別される²¹⁾。また、ILD-PH の病因として、低酸素性肺血管攣縮、肺実質障害に伴う細動脈・毛細血管の圧排・閉塞（肺血管床の減少）、血管壁のリモデリングなどが挙げられ、加えて、IPF 合併肺高血圧症の病態には肺静脈病変が寄与しているとの報告がある¹⁾。PGI₂誘導体制剤である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、PAH 及びILD-PH に対する有効性を示すと考えられる。



2024年9月時点において、効能又は効果「ILD-PH」の適応症で国内製造販売承認をされている薬剤は、トレプロスト®吸入液1.74mgのみである

※ET受容体にはサブタイプがあり、薬剤によって選択性が異なる

PGI₂：プロスタグランジン₂
cAMP：環状アデノシン三リン酸
GTP：グアノシン三リン酸
ET：エンドセリン

IP：プロスタサイクリン受容体
NO：一酸化窒素
cGMP：環状グアノシン三リン酸

ATP：アデノシン三リン酸
eNOS：内皮型一酸化窒素合成酵素
PDE：ホスホジエステラーゼ

図VI-1：肺動脈性肺高血圧症の病態生理とトレプロスチニルの作用²¹⁾より改変

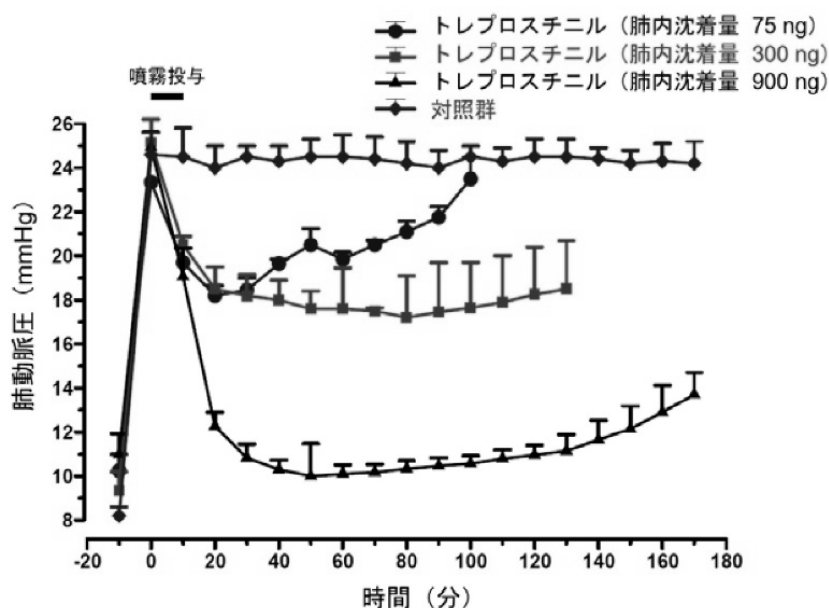
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 肺高血圧症モデルにおける有効性

① ウサギ摘出灌流肺の血行動態に及ぼす影響²²⁾

ウサギ摘出灌流肺標本において、左心房圧が 1.5mmHg となるよう Krebs-Henseleit 緩衝液で灌流し（灌流速度 120mL/分）、並行して混合ガス（窒素 80.5%、酸素 15%、二酸化炭素 4.5%）を呼気終末陽圧 1cm H₂O で換気した。

トロンボキサン類縁化合物である U-46619 を灌流液中に持続添加（70~160pmol/kg/分）することで肺動脈圧を約 25mmHg まで上昇させた後、トレプロスチニルを混合ガス中に 10 分間噴霧（肺内沈着量：75、300 及び 900ng）した。U-46619 により上昇した肺動脈圧は、トレプロスチニルの用量の増加に伴って低下した。



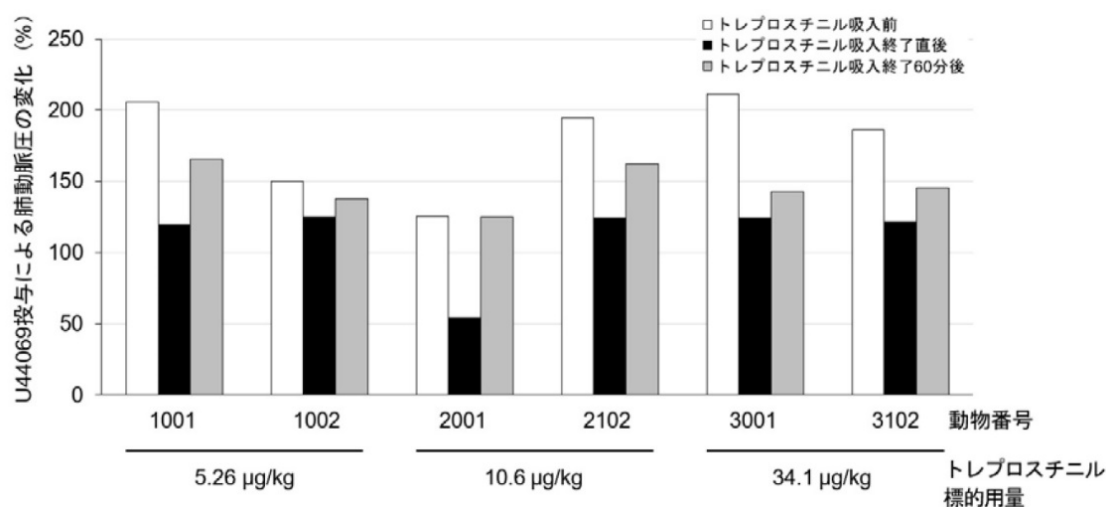
図VI-2：ウサギ摘出灌流肺の U-46619 誘発肺動脈圧上昇に対する
トレプロスチニル噴霧投与の作用

結果は、4 例以上の平均値及び標準誤差で示す。

② トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ラットの血行動態に及ぼす影響²²⁾

麻酔下のラットにおいて、Baseline の肺動脈圧を測定後、トロンボキサン類縁化合物である U-44069 を 15 分間持続静脈内投与（2.5mg/kg/時間）して、U44069 投与中の肺動脈圧を測定した。その後、1.55mg/mL のトレプロスチニルをエアロゾル化して 9、17 及び 55 分間経鼻吸入投与（体重を 300g と仮定して算出した標的用量：5.26、10.6 及び 34.1µg/kg）し、トレプロスチニルの吸入終了直後及び吸入終了 60 分後に U-44069 を 15 分間持続静脈内投与して、U44069 投与中の肺動脈圧を測定した。

トレプロスチニル吸入前では U-44069 の持続静脈内投与によって肺動脈圧の上昇が認められたが、トレプロスチニル吸入終了直後ではいずれのラットも U-44069 による肺動脈圧の上昇が抑制された。一方、トレプロスチニル吸入終了 60 分後には、吸入終了直後と比べて抑制の程度は小さくなった。

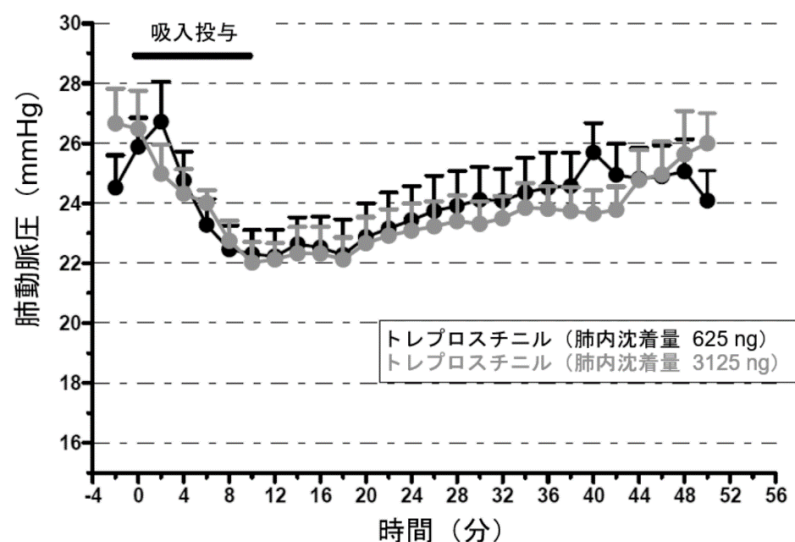


図VI-3：ラットの U-44069 誘発肺動脈圧上昇に対するトレプロスチニル吸入の作用
各データは Baseline に対する比率 (%) で、U-44069 投与中に認められた最高値を示す。
トレプロスチニルの標的用量は体重を 300g と仮定して算出した。

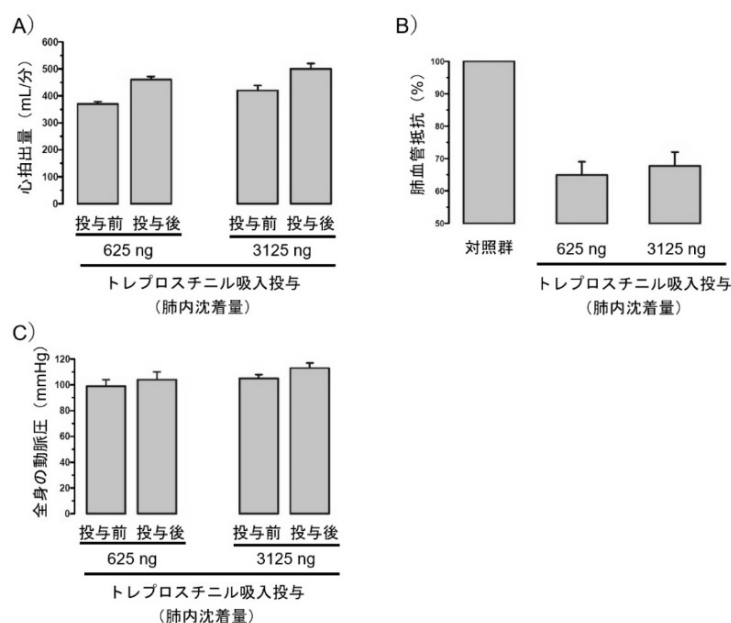
③ トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ウサギの血行動態に及ぼす影響²²⁾

麻酔下のウサギにトロンボキサン類縁化合物である U-46619 を持続静脈内投与 (0.5~2µg/kg/分) して肺動脈圧を約 26mmHg で安定させた。

トレプロスチニルを 10 分間吸入投与 (肺内沈着量：625ng 及び 3125ng) することによって、いずれの用量においても U-46619 により上昇した肺動脈圧が低下した。また、トレプロスチニルの吸入により心拍出量、肺血管抵抗及び全身動脈圧への影響は以下の通りであった。



図VI-4：ウサギの U-46619 誘発肺動脈圧上昇に対するトレプロスチニル吸入の作用



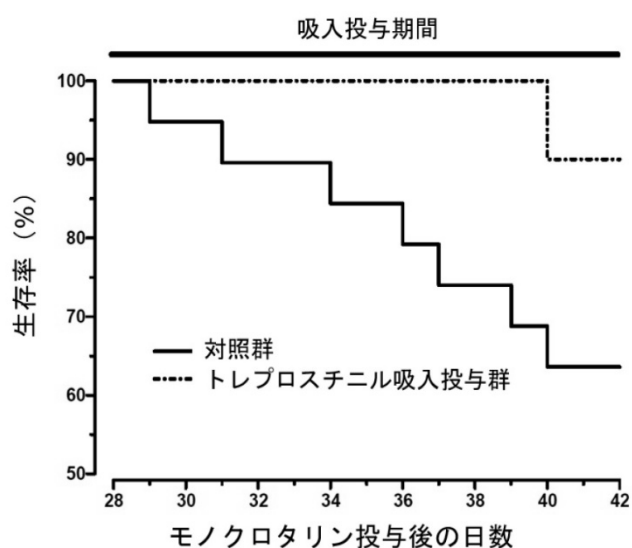
図VI-5：ウサギの心拍出量、肺血管抵抗及び全身動脈圧に対するトレプロスチニル吸入の作用

- A) トレプロスチニル投与前後の心拍出量
- B) 対照群及びトレプロスチニル投与群の肺血管抵抗
- C) トレプロスチニル投与前後の全身動脈圧

③ モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルに及ぼす影響²²⁾

ラットに植物アルカロイドの一種であるモノクロタリン 60mg/kg を単回皮下投与し、実験的肺高血圧症モデルを作製した^{23,24)}。トレプロスチニルをモノクロタリン投与後 28 日から 14 日間吸入投与（15 分/回、12 回/日、1 回あたりの推定肺内沈着量：約 30ng）し、投与期間中の死亡率を測定した。

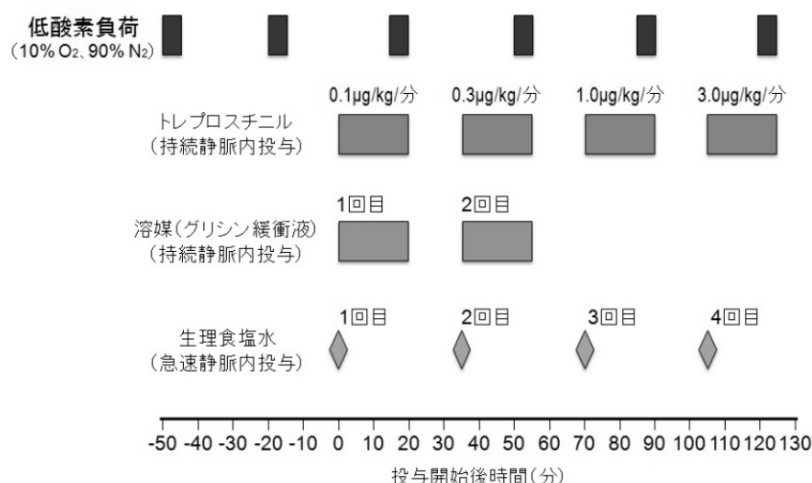
モノクロタリン投与後 42 日までに約 40%のラットが死亡したが、モノクロタリン投与後にトレプロスチニルを吸入投与することにより死亡率は約 10%に留まった。



図VI-6：モノクロタリン誘発肺高血圧モデルに対するトレプロスチニル吸入の作用

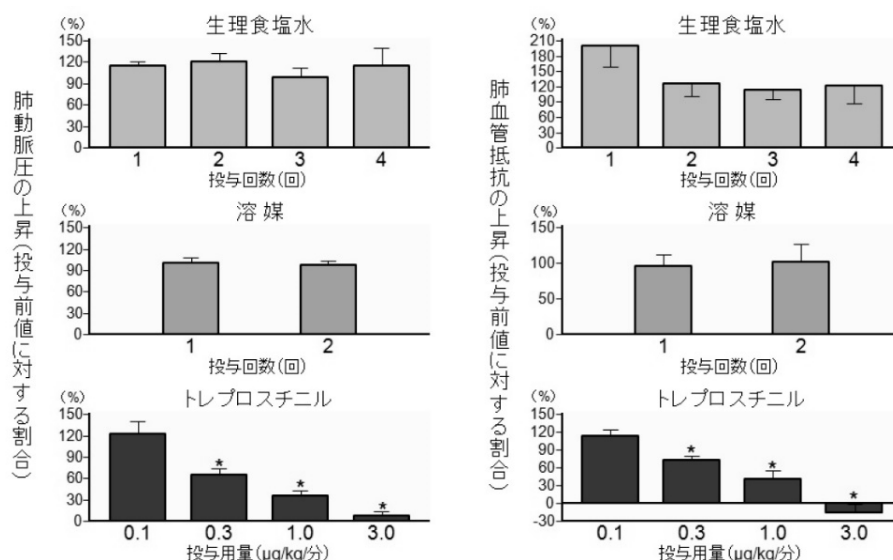
⑤ 麻酔ネコにおける低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響²⁵⁾

雌雄のネコ（体重 2～4kg、1 群 5 例）を麻酔後、15～20 分の間隔で低酸素（10%O₂、90%N₂）を 5 分間、2 回負荷した。その 15 分後、トレプロスチニル 0.1μg/kg/分を 20 分間持続静脈内投与し、投与開始後 15 分から 5 分間低酸素を負荷した。その後、15 分間隔でトレプロスチニル 0.3、1.0 及び 3.0μg/kg/分を 20 分間持続静脈内投与し、それぞれの用量の投与開始後 15 分から 5 分間低酸素を負荷して、肺動脈圧及び肺血管抵抗に及ぼす影響を検討した。投与スケジュールを下図に示した。



図VI-7：麻酔ネコにおける肺高血圧症モデルでの投与スケジュール

生理食塩水投与群及び溶媒投与群では、投与前値と同程度の値を維持した（生理食塩水投与群での 1 回目の肺血管抵抗は、偶発的に高値を示した）。トレプロスチニル 0.3μg/kg/分以上では、用量の増加に伴って肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した。



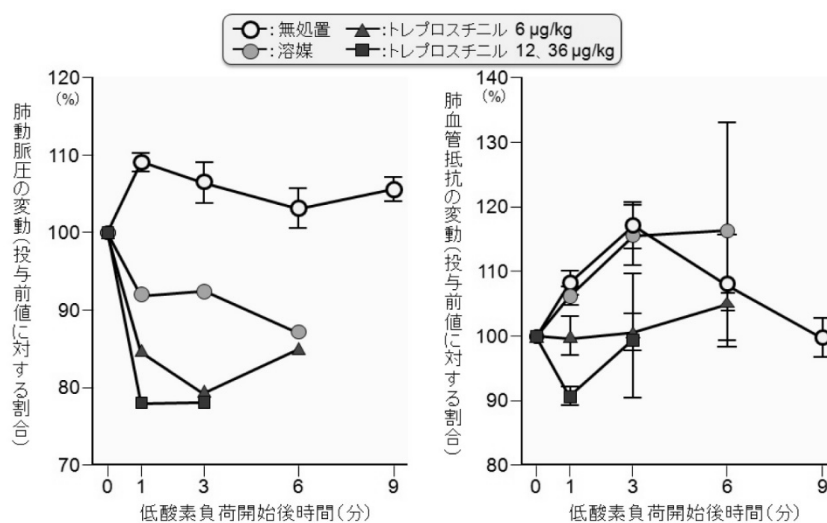
結果は、5 例の平均値及び標準誤差で示す。（*：p<0.02、繰り返しのある分散分析）

図VI-8：麻酔ネコにおける低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響

⑥ 麻酔ブタ新生児における低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響²⁶⁾

Duroc-Hampshire 系ブタの新生児（平均 4.7 日齢、平均体重 2.2kg、1 群 2～6 例）を麻酔後、低酸素（15%O₂）を 6 分間負荷し、低酸素負荷開始後 1 分に溶媒あるいはトレプロスチニル 6、12 及び 36μg/kg を急速静脈内投与して、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響を検討した。

無処置群では低酸素負荷により肺動脈圧及び肺血管抵抗がそれぞれ約 10%及び約 20%上昇した。溶媒投与群では肺血管抵抗の上昇に影響は認められなかったが、肺動脈圧の低下が認められた。トレプロスチニル 6、12 及び 36μg/kg により、無処置群及び溶媒投与群と比較して、肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した。

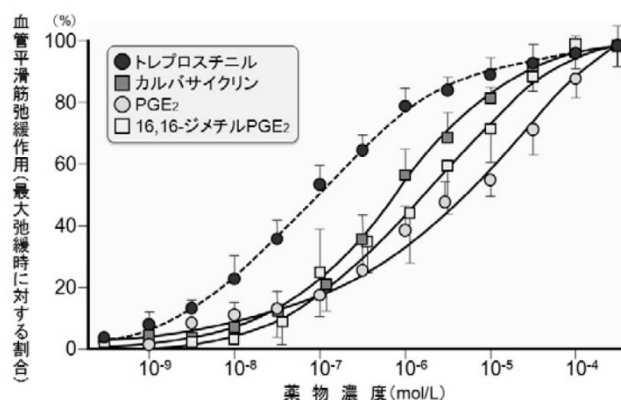


溶媒投与群には生理食塩水を急速静脈内投与した。
低酸素負荷開始後 1 分の値は、溶媒あるいはトレプロスチニル急速静脈内投与直後の値を示す。
結果は、2～6 例の平均値±標準誤差で示す。

図 VI-9：麻酔ブタ新生児における低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響

2) 血管拡張作用

① U-46619 により収縮させたウサギ摘出腸間膜動脈における血管平滑筋弛緩作用 (*in vitro*)²⁷⁾
雄性 New Zealand White ウサギ (体重 1.5~2kg) より摘出した腸間膜動脈血管平滑筋にトロンボキサン A₂ 誘導体である U-46619 (10⁻⁶mol/L) を添加して収縮させた後、トレプロスチニル、カルバサイクリン (PGI₂ 誘導体の一つ)、PGE₂ 及び 16,16-ジメチル PGE₂ (PGE₂ 誘導体の一つ) を添加して、血管平滑筋の収縮の程度を測定した。
トレプロスチニルの添加により、U-46619 で収縮させた腸間膜動脈血管平滑筋が弛緩し、その 50% 有効濃度 (EC₅₀) 値は 0.1μmol/L (39ng/mL) であった。カルバサイクリン、PGE₂ 及び 16,16-ジメチル PGE₂ の添加によっても血管平滑筋が弛緩し、その EC₅₀ 値はそれぞれ 0.8、4.5 及び 1.5μmol/L であった。



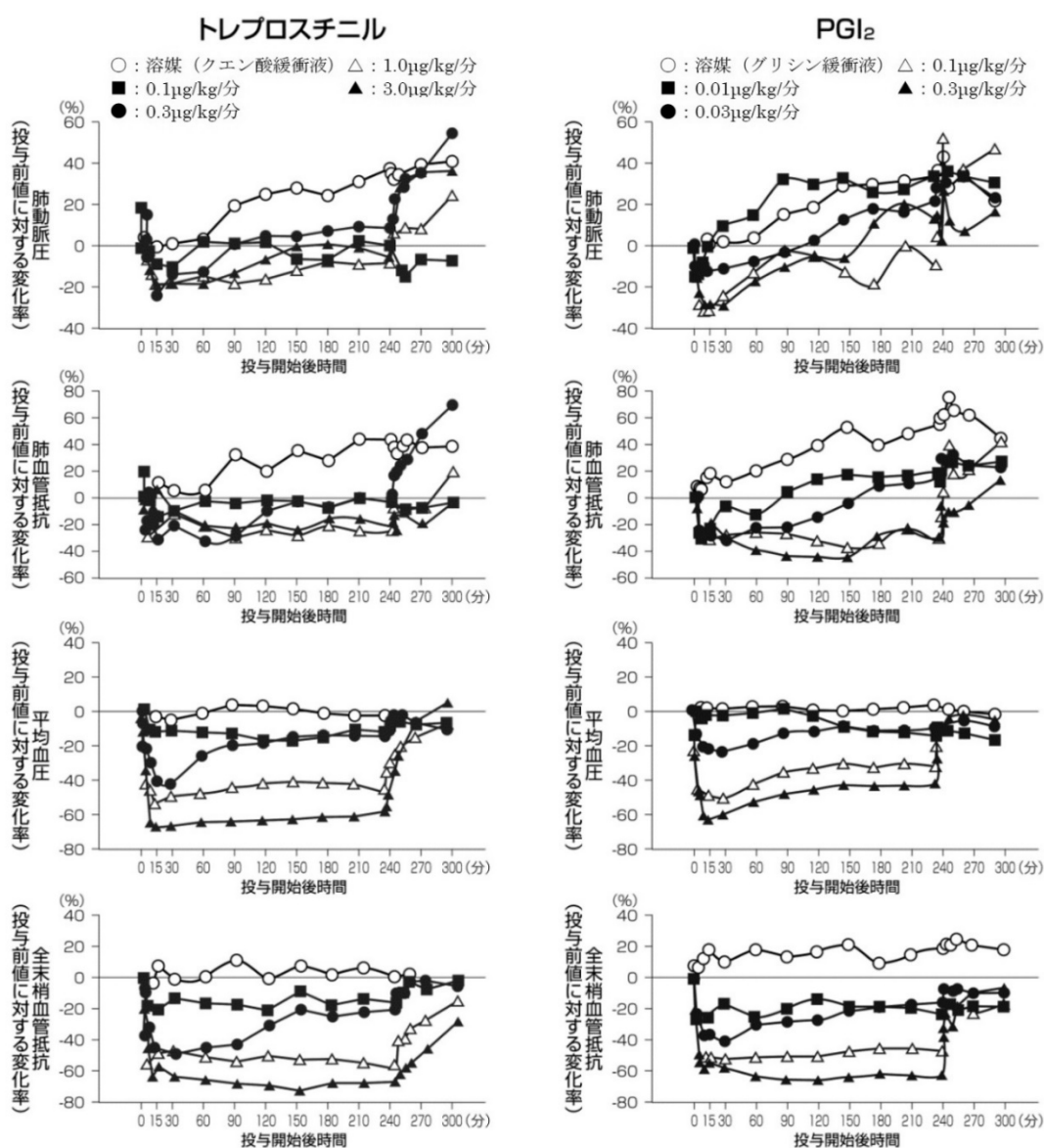
トレプロスチニル及びPGE₂は1群6例、カルバサイクリンは1群5例、16,16-ジメチルPGE₂は1群4例で実施した。結果は平均値及び標準誤差で示す。

図VI-10 : U-46619 により収縮させたウサギ摘出腸間膜動脈における
血管平滑筋弛緩作用 (*in vitro*)

② 麻酔イヌの肺動脈圧、肺血管抵抗、平均血圧及び全末梢血管抵抗に及ぼす影響²⁸⁾

雌雄ビーグル犬（1群4例）を麻酔後、溶媒、トレプロスチニル（0.1、0.3、1.0及び3.0 $\mu\text{g/kg/分}$ ）、又はPGI₂（0.01、0.03、0.1及び0.3 $\mu\text{g/kg/分}$ ）を240分間持続静脈内投与した。

トレプロスチニル（0.1～3.0 $\mu\text{g/kg/分}$ ）の投与により、用量の増加に伴って平均血圧及び全末梢血管抵抗が低下し、明瞭な用量反応は認められなかったものの0.1 $\mu\text{g/kg/分}$ 以上で肺動脈圧及び肺血管抵抗が低下した。PGI₂（0.01～0.3 $\mu\text{g/kg/分}$ ）の投与により、用量の増加に伴って平均血圧及び全末梢血管抵抗が低下し、明瞭な用量反応は認められなかったものの0.01 $\mu\text{g/kg/分}$ 以上で肺血管抵抗が低下した。また、PGI₂の0.1及び0.3 $\mu\text{g/kg/分}$ の投与により、肺動脈圧が低下した。トレプロスチニルの最小作用用量（0.1 $\mu\text{g/kg/分}$ ）は、PGI₂の最小作用用量（0.01 $\mu\text{g/kg/分}$ ）の10倍高い用量であった。



結果は4例の平均値で示す。

図VI-11：麻酔イヌの肺動脈圧、肺血管抵抗、平均血圧及び全末梢血管抵抗に及ぼす影響

③ 麻酔ネコの肺動脈圧、肺血管抵抗、平均血圧及び全末梢血管抵抗に及ぼす影響²⁸⁾

麻酔ネコを用いて低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響を検討した試験（「VI. 2. 薬理作用」の項（2）1）⑤参照）において、溶媒あるいはトレプロスチニルの0.1、0.3、1.0及び3.0 $\mu\text{g/kg/分}$ の持続静脈内投与開始後15分までの成績を用い、トレプロスチニルの肺動脈圧、肺血管抵抗、平均血圧及び全末梢血管抵抗に及ぼす影響を検討した。

トレプロスチニル（0.1～3.0 $\mu\text{g/kg/分}$ ）の用量の増加に伴って、肺動脈圧、肺血管抵抗、平均血圧及び全末梢血管抵抗が低下した。

表VI-1：麻酔ネコの肺動脈圧、肺血管抵抗、平均血圧及び全末梢血管抵抗に及ぼす影響

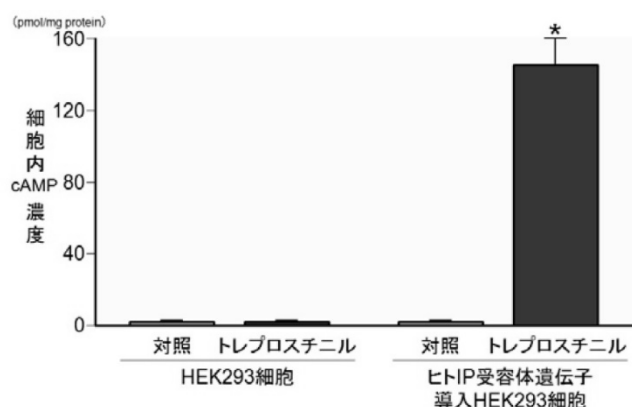
薬物	用量 ($\mu\text{g/kg/分}$)	肺動脈圧 (mmHg)	肺血管抵抗 (mmHg $\cdot$ 分 $\cdot$ kg/L)	平均血圧 (mmHg)	全末梢血管抵抗 (mmHg $\cdot$ 分 $\cdot$ kg/L)
トレプロスチニル	投与前	15.3 $\pm$ 1	169 $\pm$ 24	118 $\pm$ 3.7	1298 $\pm$ 146
	0.1	14.9 $\pm$ 1.3	167 $\pm$ 20	111 $\pm$ 3.2	1271 $\pm$ 147
	0.3	13.7 $\pm$ 0.6	156 $\pm$ 13	102 $\pm$ 5.5	1162 $\pm$ 78
	1.0	12.2 $\pm$ 0.9**	155 $\pm$ 22	88 $\pm$ 5.3**	1072 $\pm$ 68
	3.0	11.3 $\pm$ 1**	146 $\pm$ 15	68 $\pm$ 12**	880 $\pm$ 97
溶媒 (グリシン緩衝液)	投与前	14.7 $\pm$ 0.7	196 $\pm$ 15	124 $\pm$ 5	1720 $\pm$ 113
	1回目	14.2 $\pm$ 1.2	209 $\pm$ 16	118 $\pm$ 5	1769 $\pm$ 158
	2回目	15.7 $\pm$ 1	253 $\pm$ 33	122 $\pm$ 4	1971 $\pm$ 213

持続静脈内投与開始後15分までの値で示した。1群5例の平均値 $\pm$ 標準誤差で示す。

は投与前値に対する統計学的有意差を示す（：p<0.01、繰り返しのある分散分析）

④ 【参考】HEK293細胞の細胞内cAMP濃度に及ぼす影響（*in vitro*）²⁹⁾

Clappらは、HEK293細胞及びヒトPGI₂受容体（IP）遺伝子を一過性に導入したHEK293細胞の細胞内cAMP濃度に及ぼす影響の検討において、トレプロスチニルはヒトIP受容体遺伝子導入細胞においてのみ細胞内cAMP濃度を増加させたことを報告している。

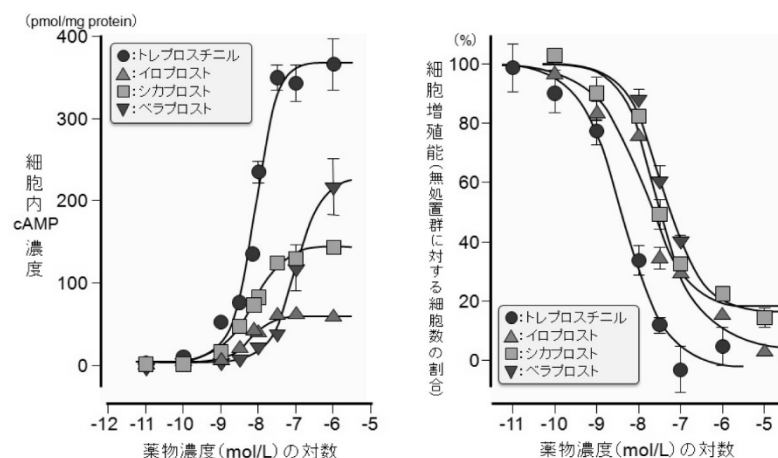


トレプロスチニルは30nmol/Lを添加した。結果は1群6例の平均値及び標準誤差で示す。

*は対照群に対する統計学的有意差を示す（*p<0.0001、t-検定）。

図VI-12：HEK293細胞の細胞内cAMP濃度に及ぼす影響（*in vitro*）

⑤ 【参考】ヒト肺動脈平滑筋細胞の細胞内 cAMP 濃度及び細胞増殖に及ぼす影響 (*in vitro*)²⁹⁾
 Clapp らは、ヒト肺動脈平滑筋細胞の細胞内 cAMP 濃度及び細胞増殖に及ぼす影響の検討において、トレプロスチニルは細胞内 cAMP 濃度の上昇及び細胞増殖抑制作用を示し、他の PGI₂ 誘導体（ベラプロスト、イロプロスト、シカプロスト）と比較して強かったことを報告している。



結果は細胞内cAMP濃度に及ぼす影響の検討は1群6～12例、
 細胞増殖に及ぼす影響の検討は1群5～12例の平均値±標準誤差で示す。

図VI-13：ヒト肺動脈平滑筋細胞の細胞内 cAMP 濃度及び細胞増殖に及ぼす影響 (*in vitro*)

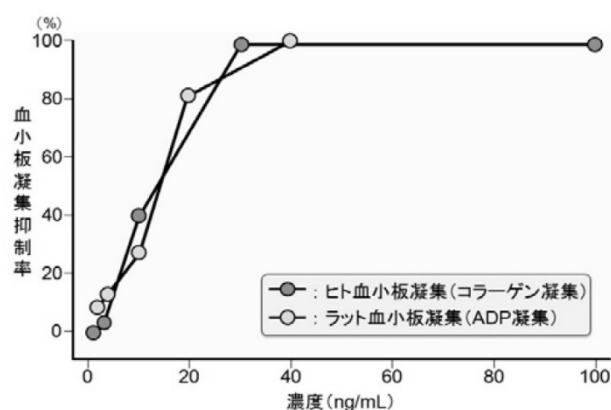
Clapp らの公表論文の試験成績から、トレプロスチニルは、PGI₂ 及び他の PGI₂ 誘導体と同様^{30,31)}、IP 受容体を介して細胞内 cAMP 濃度を上昇させることにより血管平滑筋弛緩作用を示すとともに、肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制すると考えられた。

3) 血小板凝集抑制作用

① ヒト及びラット血小板凝集に及ぼす影響 (*in vitro*)³²⁾

健康被験者の血液から調製した多血小板血漿 (PRP) に、トレプロスチニル 1、3、10、30 及び 100ng/mL を添加して、コラーゲン (1μg/mL) による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。また、雄性 Wistar 系ラット (体重 250g) の血液から調製した PRP に、トレプロスチニル 2、4、10、20 及び 40ng/mL を添加して、アデノシン 5'-二リン酸 (ADP、10μmol/L) による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。

トレプロスチニルの添加により、濃度の増加に伴ってコラーゲンによるヒト血小板凝集が抑制され、その 50% 阻害濃度 (IC₅₀) 値は 20ng/mL であった。トレプロスチニルの添加により、濃度の増加に伴って ADP によるラット血小板凝集が抑制され、その IC₅₀ 値は 13.5ng/mL であった。



結果は1群2～3例の平均値で示す。

図VI-14：ヒト及びラット血小板凝集に及ぼす影響（*in vitro*）

② ラット血小板凝集に及ぼす影響³²⁾

雄性 Wistar 系ラット（体重 250g、1 群 3～4 例）に、トレプロスチニル 0.025 及び 0.1mg/kg を皮下投与後、採取した血液から PRP を調製し、ADP（1～20 μ mol/L）による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。また、トレプロスチニル 0.025、0.1、1 及び 5mg/kg を経口投与後、ADP（10 μ mol/L）による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。

トレプロスチニルの皮下投与により、0.025mg/kg では血小板凝集に影響を及ぼさなかったが、0.1mg/kg では血小板凝集が抑制された。また、トレプロスチニルの経口投与により、0.025～1mg/kg では血小板凝集に影響を及ぼさなかったが、5mg/kg では血小板凝集が抑制された。

表VI-2：ラット血小板凝集に及ぼす影響

用量 (mg/kg、皮下投与)	採血時間 (分)	血小板凝集抑制率 (%)
0.025	20	7 $\pm$ 4
	40	18 $\pm$ 6
0.1	20	71 $\pm$ 9***
	40	20 $\pm$ 1*

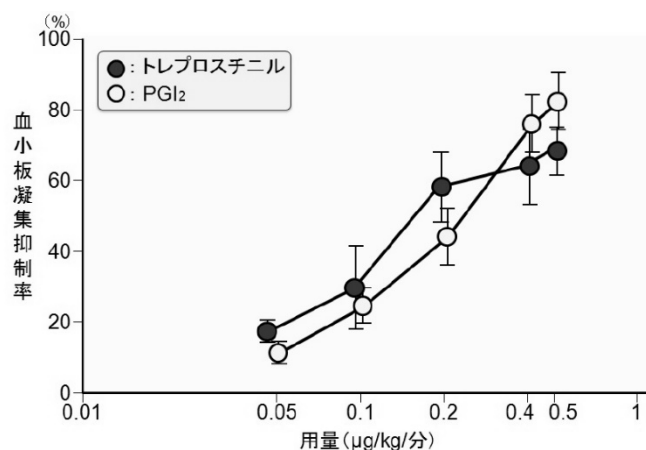
1 群 3 又は 4 例の平均値 $\pm$ 標準誤差で示す。

*及び***は対照群に対する統計学的有意差を示す（*：p<0.05、***：p<0.001、Student's t-検定）。

③ ウサギ血小板凝集に及ぼす影響³²⁾

ウサギ（1 群 3～5 例）を麻酔後、トレプロスチニル 0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.5 μ g/kg/分あるいは PGI₂ の 0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.5 μ g/kg/分を 10～15 分間持続静脈内投与した後に採取した血液から PRP を調製し、ADP（15 μ mol/L）による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。

トレプロスチニルの用量の増加に伴って血小板凝集が抑制され、その ED₅₀ 値は 0.14 μ g/kg/分であった。また、PGI₂ の用量の増加に伴って血小板凝集が抑制され、その ED₅₀ 値は 0.2 μ g/kg/分であった。



結果は3～5例の平均値±標準誤差で示す。

図VI-15：ウサギ血小板凝集に及ぼす影響

④ イヌ冠動脈狭窄による冠血流量減少に及ぼす影響³³⁾

雄性雑種犬（体重 19～20kg、1 群 3 例）を麻酔後、冠動脈回旋枝の周囲にシリンダーを装着した。血管内腔の部分狭窄により血小板血栓が形成され、血栓形成により冠動脈の血流量を低下させた。トレプロスチニルあるいは PGI₂ を漸増しながら持続静脈内投与し、冠血流量を指標として血小板凝集抑制作用を検討した。

トレプロスチニルは 0.3 または 1.125μg/kg/分、PGI₂ は 0.06 または 0.39μg/kg/分で冠血流量減少を抑制した。トレプロスチニルが冠血流量減少を抑制した用量は、PGI₂ と比較して約 4 倍高用量であった。トレプロスチニルは、冠動脈狭窄部位における血小板凝集を抑制することにより血栓形成を抑制し、冠血流量の減少を抑制したと考えられた。

表VI-3：イヌ冠動脈狭窄による冠血流量減少に及ぼす影響

動物番号	冠血流量減少を抑制した用量（持続静脈内）		冠血流量減少を抑制した用量比 （トレプロスチニル／PGI ₂ ）
	トレプロスチニル (μg/kg/分)	PGI ₂ (μg/kg/分)	
2357	0.3	0.06	5.0
3012	1.125	0.39	2.9
2316	0.3	0.06	5.0
平均値±標準誤差			4.3±0.7

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

国内外で実施した臨床試験の血漿中トレプロスチニル濃度は、試料を液-液抽出した後、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。

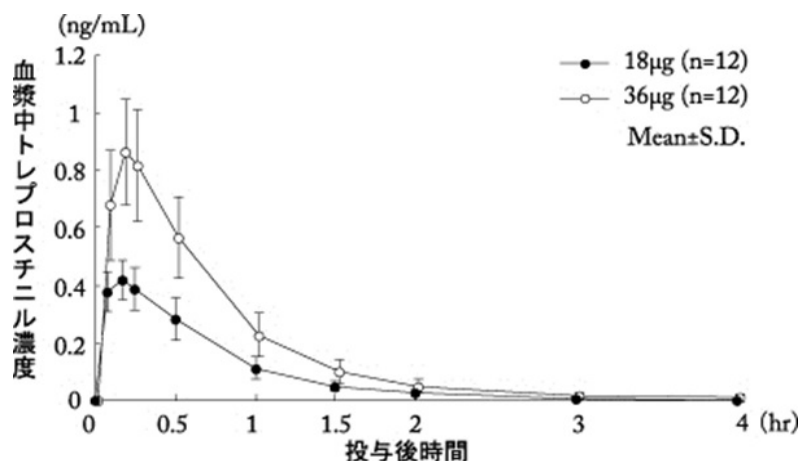
（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人 12 例に本剤 18 μ g 及び 36 μ g 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³⁾。



図VII-1：単回吸入投与時の血漿中濃度推移

表VII-1：単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	$C_{max}^{a)}$ (ng/mL)	$AUC_{last}^{a)}$ (ng · hr/mL)	$t_{max}^{b)}$ (hr)	$t_{1/2}^{a)}$ (hr)
18 μ g	12	0.42633 $\pm$ 0.06633	0.32846 $\pm$ 0.07441	0.1667 [0.083~0.250]	0.4523 $\pm$ 0.0955
36 μ g	12	0.86983 $\pm$ 0.18213	0.68544 $\pm$ 0.17670	0.1806 [0.167~0.250]	0.5229 $\pm$ 0.1382

a) Mean $\pm$ S.D.

b) 中央値 [最小値~最大値]

2) 反復投与

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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 (54 μ g) であった被験者 12 例において、12 週時のトレプロスチニル投与後 10 分に血漿中濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は最高値 (0.99342 $\pm$ 0.55775ng/mL) に達し、12 週時における各薬物動態パラメータの C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ 1.03467 $\pm$

0.54191ng/mL、 0.99429 ± 0.56639 ng・hr/mL、 1.04735 ± 0.60064 ng・hr/mL 及び 0.7219 ± 0.1115 hr であり、 $t_{\max}$ （中央値〔最小値～最大値〕）は 0.1667 [0.667～1.017] hr であった^{8,9)}。

〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉

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(72 μ g)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 $\pm$ 標準偏差）は、それぞれ 1.95653 ± 0.97303 ng/mL、 1.70530 ± 0.93260 ng・hr/mL、 1.79127 ± 0.95409 ng・hr/mL 及び 0.9523 ± 0.1645 hr 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¹⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

（外国人データ）

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

・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³⁴⁾。

・ワルファリン

健康成人 15 例にトレプロスチニル注射剤を 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³⁵⁾。

注）トレプロスト注射液の承認された用法及び用量（抜粋）

通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25ng/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。原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/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 2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。

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

・ボセンタン

健康成人 23 例にトレプロスチニル経口剤 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³⁶⁾。

・シルデナフィル

健康成人 18 例にトレプロスチニル経口剤 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³⁷⁾。

・ リファンピシン

健康成人 20 例にトレプロスチニル経口剤 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³⁸⁾。

・ 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³⁹⁾。

・ 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³⁹⁾。

※本邦未承認

④ *In vitro* におけるシルデナフィル及びボセンタンとの相互作用⁴⁰⁾

ヒト初代培養肝細胞を用いて、シルデナフィル（500ng/mL）、ボセンタン（2000ng/mL）及びトレプロスチニルジェタノールアミン塩（DEA）（1 及び 25ng/mL、トレプロスチニルとして換算）の CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の酵素活性に対する誘導能を検討した結果、明らかな誘導作用は認められなかった。

また、肝細胞によるシルデナフィル及びボセンタンの代謝は、トレプロスチニル DEA による影響を受けなかった。同様に、トレプロスチニル DEA の代謝も、シルデナフィル及びボセンタンによる影響を受けなかった。

④ 上記以外の併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

（外国人データ）

健康成人 30 例に本剤 54µg、72µg、78µg、84µg 又は 90µg を単回吸入投与したときの消失速度定数 (k_e) の平均値±標準偏差は、それぞれ $1.3536 \pm 0.34\text{hr}^{-1}$ 、 $1.5441 \pm 0.27\text{hr}^{-1}$ 、 $1.2844 \pm 0.35\text{hr}^{-1}$ 、 $1.3869 \pm 0.45\text{hr}^{-1}$ 及び $1.2502 \pm 0.25\text{hr}^{-1}$ であった⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量

〈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18 μ g）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 μ g）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18 μ g）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72 μ g）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。

(4) クリアランス

健康成人12例に本剤18 μ g及び36 μ gを単回吸入投与したときの見かけの全身クリアランス(CL/F)の平均値±標準偏差は、それぞれ55.16398±10.80688L/hr及び54.17055±12.83069L/hrであった³⁾。

(5) 分布容積

健康成人12例に本剤18 μ g及び36 μ gを単回吸入投与したときの消失相の見かけの分布容積(V_z /F)の平均値±標準偏差は、それぞれ35.59644±9.37359L及び40.57935±14.75002Lであった³⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

(外国人データ)

健康成人18例に本剤18 μ g及び36 μ gを単回吸入投与したときの絶対的生物学的利用率の平均値±標準偏差は、それぞれ61.52±18.26%及び74.05±15.72%であった⁴⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

【参考】動物データ（ラット）⁴¹⁾

白色及び有色ラットに¹⁴C-トレプロスチニルを単回皮下持続投与（6時間）したとき、各組織への放射能の分布は速やかで、大腸（投与終了後8時間に最高濃度）以外のすべての組織において投与終了後2時間以内に最高濃度に到達した。高い放射能の分布が認められた組織は肝臓、小腸、皮膚、腎臓及び大腸であった。投与終了後72時間には、各組織に分布する放射能はごくわずかであった。メラニン含有組織への放射能の選択的な分布は認められなかった。

表Ⅶ-2：白色及び有色雄性ラットに ^{14}C -トレプロスチニル $162\mu\text{g/kg}$ を 6 時間かけて
単回皮下持続投与したときの組織中放射能濃度

組織	白色 (Sprague-Dawley、n=1)					有色 (Long-Evans、n=1)				消失相 半減期 (hr)
	組織中放射能濃度 (ng eq/g)					組織中放射能濃度 (ng eq/g)				
	0hr	1hr	2hr	8hr	48hr	0hr	12hr	24hr	72hr	
血漿	20.7	23.6	19.5	6.99	1.50	14.6	2.23	2.00	1.03	53.7
血液	11.3	12.7	10.1	4.16	1.31	7.60	1.50	1.42	0.926	90.2
血球	5.09	5.65	4.10	1.78	1.11	3.23	0.662	0.757	0.577	86.3
脳	0.642	0.785	1.12	ND	ND	0.818	ND	ND	ND	3.71
眼球	2.93	3.07	4.42	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.02
唾液腺	7.57	8.51	9.19	4.08	1.78	6.59	ND	2.74	ND	33.8
甲状腺	8.07	5.93	6.26	ND	ND	20.7	ND	ND	ND	1.66
胸腺	6.65	7.30	7.66	5.58	3.75	5.00	3.53	5.50	3.93	99.0
心臓	4.58	4.93	4.24	2.35	1.13	3.47	1.03	1.45	1.13	133
肺	6.86	7.03	6.30	3.13	1.50	4.81	1.25	1.62	1.32	162
肝臓	421	624	408	126	6.71	311	26.3	18.3	5.77	25.9
脾臓	13.0	16.3	11.8	3.52	1.45	13.6	13.0	1.79	1.34	115
脾臓	5.76	5.02	6.01	3.12	2.27	5.03	2.87	2.94	2.14	105
胃	6.45	9.08	19.6	6.80	1.72	10.7	3.69	3.20	1.94	56.7
小腸	273	278	409	46.0	2.09	163	10.5	4.26	ND	16.2
大腸	5.67	9.83	7.58	92.3	2.72	14.9	47.9	15.0	ND	8.15
腎臓	111	110	105	20.0	7.89	66.7	5.58	14.6	5.45	33.8
副腎	5.14	8.97	7.33	3.92	2.49	5.30	1.88	3.43	2.62	124
膀胱	4.78	11.8	4.98	2.18	1.33	21.0	0.905	1.20	0.897	114
前立腺	5.25	7.24	6.76	ND	ND	6.85	ND	ND	ND	10.1
精巣	2.02	2.17	2.49	1.36	0.644	1.93	ND	0.659	0.577	250
腸間膜リンパ節	11.8	6.53	18.0	4.46	1.72	8.87	5.47	2.14	1.35	34.6
筋肉 (大腿部)	2.55	2.63	2.02	1.10	1.15	11.0	0.745	0.958	1.03	96.9
脂肪	0.834	1.06	0.828	ND	ND	1.92	1.21	ND	ND	478
皮膚 (白色)	71.1	9.55	5.50	2.98	2.03	206	ND	1.94	1.36	43.8
皮膚 (有色)	NS	NS	NS	NS	NS	93.9	1.72	2.40	2.31	21.6
骨髄 (大腿部)	11.0	13.2	16.2	10.4	5.72	9.01	5.46	7.04	3.72	52.2
骨 (大腿部)	4.93	5.75	7.07	3.59	1.72	7.31	ND	ND	ND	26.4
腹大動脈	5.79	3.53	4.44	1.76	ND	6.15	3.88	ND	ND	15.9

時点は皮下持続投与終了からの時間を示した。ND：定量下限未満、NS：測定せず

(6) 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⁴²⁾。

表Ⅶ－3：血漿蛋白結合率

被験物質	添加濃度 (μg/mL)	血漿蛋白結合率 (%)
¹⁴ C-トレプロスチニル DEA ^{a)}	0.01	96.1±0.4
	0.1	96.3±0.1
	1	96.1±0.2
	10	96.2±0.1
¹⁴ C-トレプロスチニル	0.33	91.0±0.21
	10	91.0±0.23

a) ¹⁴C で標識したトレプロスチニルと DEA（ジエタノールアミン）の塩 平均値±標準偏差

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位

ヒト肺ミクロソーム及び S9 を用いた *in vitro* 試験により、肺ではほとんど代謝されないと推定された⁴³⁾。

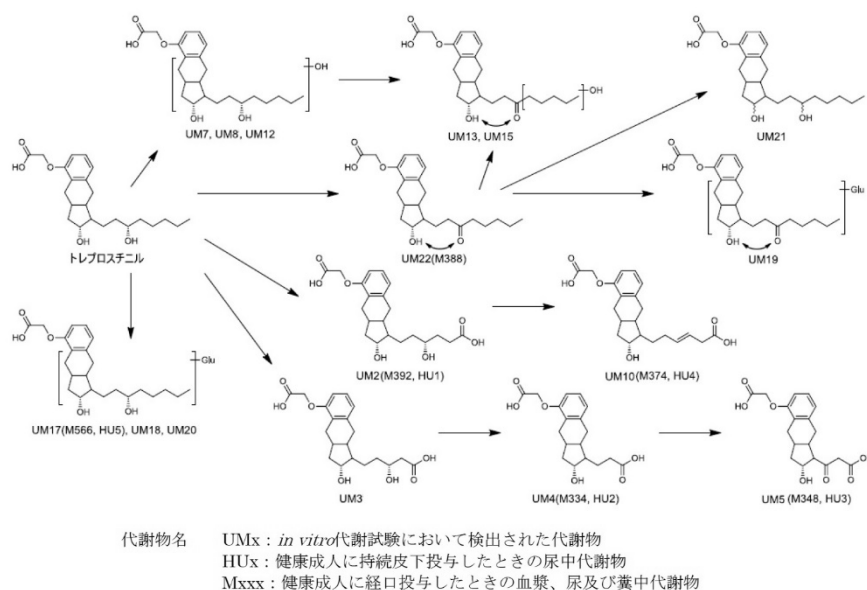
代謝経路

肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果より、トレプロスチニルはヒトにおいて以下の代謝経路によりグルクロン酸抱合、酸化、酸化開裂、脱水化を受けると推定される⁴⁴⁾。

（外国人データ）

健康成人 6 例に、¹⁴C で標識したトレプロスチニルを 15ng/kg/分 で 8 時間持続皮下投与したときの尿中には、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（HU1～HU5）が、それぞれ投与放射能の 10.2～15.5% 排泄された⁴⁵⁾。

また、健康成人 8 例に、¹⁴C で標識したトレプロスチニルを 0.5mg 経口投与したときの血漿、尿及び糞中には、6 つの代謝物（M392、M334、M348、M374、M566 及び M388）が検出され、血漿中の主要代謝物は M388 であった⁴⁶⁾。



図Ⅶ-2：トレプロスチニルの推定代謝経路

注) トレプロスト注射液の承認された用法及び用量 (抜粋)

通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25ng/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。原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/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 2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた *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⁴⁴⁾。(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

【参考】動物データ (ラット)⁴⁷⁾

トレプロスチニルのヒト血漿中の主代謝物である UM22 (M388) 及びヒト尿中で認められた代謝物である UM2 (M392)、UM4 (M334)、UM17 (M566) をラットに急速静脈内投与して、血圧及び心拍数に及ぼす影響を検討した。UM4 (M334) は 10mg/kg を投与しても血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかったが、UM22 (M388) は 0.1mg/kg 以上、UM2 (M392) 及び UM17 (M566) は 1mg/kg 以上により用量の増加に伴って血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。これら代謝物の最小作用用量における血圧の低下及び心拍数の増加の程度は、トレプロスチニルジェタノールアミン塩 (DEA) の 1µg/kg 投与時とほぼ同程度であった。また、トレプロスチニル DEA によ

る血圧の低下及び心拍数の増加の程度は、同用量のトレプロスチニルと比較してほぼ同程度であった。したがって、トレプロスチニルの代謝物の薬理活性は、トレプロスチニルと比較して 100 倍以上弱いものと考えられた。

7. 排泄

排泄部位

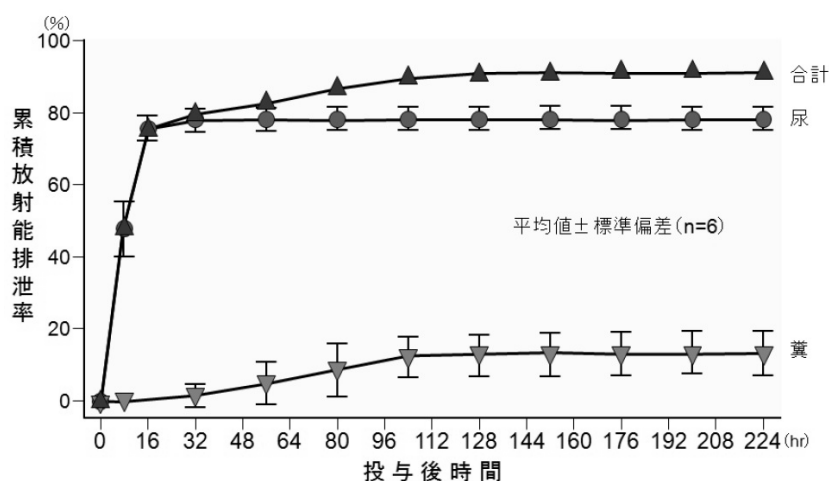
尿中及び糞中

排泄率

健康成人 24 例にトレプロスチニル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⁴⁸⁾。

(外国人データ)

健康成人 6 例に ¹⁴C で標識したトレプロスチニル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⁴⁵⁾。



図Ⅶ-3：尿中及び糞中への累積放射能排泄率の推移

注) トレプロスト注射液の承認された用法及び用量(抜粋)

通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25ng/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。原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/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 2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

トレプロスチニルは透析では除去されない¹⁴⁾。（「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

(外国人データ：経口剤)

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¹⁴⁾（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）。

表Ⅶ－4：健康成人と腎機能障害患者の薬物動態パラメータの比較

薬物動態 パラメータ	健康成人 (8例)		血液透析中末期腎不全患者 (透析後投与) (8例)		血液透析中末期腎不全患者 (透析前投与) (8例)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
C _{max} (ng/mL)	0.70175	0.153335	0.82225	0.413343	0.55088	0.280954
t _{max} (hr)	6.14	2.583	5.00	2.330	4.26	2.120
AUC _{last} (ng・hr/mL)	4.64763	2.518623	3.43963	1.514805	3.11828	2.059702
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	4.71263	2.507452	3.49888	1.517226	3.16191	2.056864
t _{1/2} (hr)	3.556	1.7024	2.617	1.1557	2.132	1.1075

※本邦未承認

(2) 肝機能障害患者

(外国人データ：皮下注射剤)

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⁴⁹⁾。

表Ⅶ－5：健康成人と肝機能障害患者の薬物動態パラメータの比較

薬物動態 パラメータ	健康成人 ^{a)} (15ng/kg/分) (15例)	軽度肝機能障害患者 (10ng/kg/分) (5例)	中等度肝機能障害患者 (10ng/kg/分) (4例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.98	2.22±0.43	4.32±1.48
$t_{\max}^b$ (hr)	— (2.00～2.77)	2.58 (1.42～2.67)	2.50 (2.00～2.75)
$t_{1/2}$ (hr)	1.38±0.66	1.42±0.48	1.32±0.83
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	—	6.47±1.59	12.73±4.57
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	2.65	6.91±1.80	13.57±4.16

平均値±標準偏差、—：該当データなし

a) $C_{\max}$ 及びAUC_{0-∞}は、平均値を投与速度10ng/kg/分として補正した値

b) 中央値（最小値～最大値）

注）トレプロスト注射液の承認された用法及び用量（抜粋）

通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25ng/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。原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/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 2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。

【Child-Pugh 分類】	ポイント			各項目のポイントを 加算し合計点で分類 A：5～6 点 B：7～9 点 C：10～15 点
項目	1 点	2 点	3 点	
脳 症	ない	軽度	ときどき昏睡	
腹 水	ない	少量	中等量	
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超	
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満	
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40～70	40 未満	

臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約（2009 年 6 月第 5 版補訂版）

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

【解説】

一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

【解説】

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、病態の変化及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、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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、LRX-TRIUMPH 001 試験、RIN-PH-201 試験及び RIN-PH-202 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、判断力及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。

8.6 以下の①～③の状況と、類薬「イロprost」で気管支痙攣が注意喚起されていることを踏まえ、設定した。

①国内の MD711102 試験及び MD711201 試験においてそれぞれ 82.4%及び 55.0%、海外の LRX-TRIUMPH001 試験の本剤群及びプラセボ群において 62.6%及び 35.0%、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において 43.7%、RIN-PH-201 試験の本剤群及びプラセボ群においてそれぞれ 63.2%及び 41.7%、RIN-PH-202 試験において 41.7%で局所性副作用が認められているが、MD711102 試験、MD711201 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において気管支痙攣の副作用は認められなかった。

②RIN-PH-201 試験の本剤群およびプラセボ群において気管支痙攣の副作用の発現割合はそれぞれ 0.6% (1/163 例) 及び 0.6% (1/163 例)、RIN-PH-202 試験において 0.4% (1/242 例)、RIN-PH-403 試験の本剤群及び本剤非投与群においてそれぞれ 0.6% (4/666 例) 及び 0.0% (0/667 例) であった (本剤群で気管支痙攣が認められた 6 例はいずれも非重篤で、重度の事象は認められなかった)。

③海外市販後においては、重篤な気管支痙攣が報告されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

[解説]

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及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（血圧低下及び徐脈等）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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

[解説]

肝機能障害患者を対象とした臨床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。（「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

[解説]

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、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。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

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。

【解説】

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、設定した。

(7) 小児等

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。

【解説】

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及び有効性は確立していないことから、設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

【解説】

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。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP2C8 により代謝される。[16.4 参照]

【解説】

薬物相互作用に関する新たな臨床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。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 誘導体制剤 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 誘導体制剤 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ことが考えられる。
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ことが考えられる。

【解説】

〈降圧作用を有する薬剤〉

利尿剤、降圧剤、血管拡張剤等の降圧作用を有する薬剤との併用により、本剤投与による血圧低下を悪化させるおそれがあることから、併用注意とした。

〈抗凝固剤、血栓溶解剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤〉

本剤は血小板凝集を抑制するため、抗凝固剤等との併用により、出血のリスクを増加させるおそれがあることから、併用注意とした。

〈CYP2C8 誘導剤〉

トレプロスチニル経口剤*の成績ではあるが、CYP2C8 誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があることから、併用注意とした。（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

〈CYP2C8 阻害剤〉

CYP2C8 阻害作用を有する薬剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、国内で承認されている CYP2C8 阻害作用を有するデフェラシロクスを併用注意とした。

※本邦未承認

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

[解説]

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（血流感染及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、血圧低下及び失神は、MD711102 試験、LRX-TRIUMPH001 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。

(2) その他の副作用

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	

[解説]

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH001 試験、MD711201 試験及び RIN-PH-201 試験の 4 試験で認められた副作用については、発現率及び 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、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。喀痰（頻度不明）は、発売以降の症例集積に基づき記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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]

[解説]

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。（「Ⅶ. 10.（1）腎機能障害患者」の項参照）

11. 適用上の注意

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 ヶ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。

[解説]

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

各種動物、細胞及び摘出標本を用いて、中枢神経系、心血管系、呼吸系に及ぼす影響を検討した。

表Ⅸ－１：安全性薬理試験^{50,51)}

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	用量	試験結果
1) 中枢神経系に及ぼす影響				
一般症状及び行動	ラット/雄 (5)	経口	0.01、0.03、 0.1、0.3、1、 3、10mg/kg	0.01～0.1mg/kg：影響なし 0.3mg/kg：潮紅、円背位、呼吸数の軽度な減少 1mg/kg：潮紅、自発運動量の減少、円背位、腹筋緊張度の低下、呼吸数の減少 3mg/kg：潮紅、自発運動量の減少、呼吸数の減少、歩行失調、円背位、腹筋緊張度の低下、牽引反射の低下 10mg/kg：潮紅、自発運動量の減少、歩行失調、腹筋緊張度の低下、呼吸数の減少、牽引反射の低下、呼吸深大
	ラット/雄 (6)	皮下	0.03、0.1、 0.3、1mg/kg	0.03mg/kg：一過性の潮紅 ≥0.1mg/kg：自発運動量の減少、接触に対する反応性の低下、腹臥位、腹筋緊張度の低下、潮紅 ≥0.3mg/kg：はいずり歩行、正向反射の消失 1mg/kg：横臥位、警戒性の低下、もがき行動、腰高歩行、握力の低下、体緊張度の低下、体温低下、呼吸深大、軟便
正常体温	ラット/雄 (5)	経口	0.01、0.03、 0.1、0.3、1、 3、10mg/kg	0.01～3mg/kg：影響なし 10mg/kg：投与後 20～80 分にかけて体温低下(全例の平均値で 1.6℃低下)
ペントバルビタール誘発睡眠時間	ラット/雄 (6～10)	経口	0.03～10 mg/kg	0.03～10mg/kg：影響なし

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	用量	試験結果
2) 心血管系に及ぼす影響				
① <i>in vitro</i> 試験				
hERG 電流	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.0039、 0.039、 0.39、2.0、 3.9、20、 39μg/mL	影響なし
ウサギ心室筋 プルキンエ線 維の活動電位	ウサギ/雌 (4)	<i>in vitro</i>	1.2、12、 120μg/mL	1.2μg/mL : 影響なし ≥12μg/mL : 活動電位持続時間の短縮
② <i>in vivo</i> 試験				
血圧、心拍数、 心機能及び心 電図	イヌ/雌雄 (6)	経口	0.1、0.5mg/kg	≥0.1mg/kg : 血圧の低下、心拍数の増加 0.5mg/kg : 心電図 PR 間隔の軽度短縮、QT 間隔 の軽度延長
	イヌ/雄 (4)	皮下	0.01、0.03、 0.1、0.3mg/kg	0.01mg/kg : 影響なし 0.03mg/kg : 心拍数の軽度な増加、QTc の延長 0.1mg/kg : 血圧の低下、心拍数の増加、QTc の延 長 0.3mg/kg : 血圧の低下、QT 間隔の延長、QTc の 延長、心拍数の増加
	麻酔イヌ /雌雄 (4)	持続静脈 内 240 分 間	0.1、0.3、1.0、 3.0μg/kg/分	≥0.1μg/kg/分 : 血圧の低下、心電図 PR 間隔の軽 度短縮、血漿中アンジオテンシンⅡ濃度の上昇 ≥0.3μg/kg/分 : 心拍数の増加、心電図 QRS 幅の 軽度短縮
	覚醒イヌ /雌 (4)	急速静脈 内	2、20、 200μg/kg	≥2μg/kg : 投与後 1 時間に血圧の低下 200μg/kg : 投与後 1-3 時間に心拍数の上昇、投与 後 2-6 時間に血圧の上昇 無毒性量は20μg/kgと推定された。
3) 呼吸器系に及ぼす影響				
① <i>in vitro</i> 試験				
摘出気管	モルモット /雄 (4~5)	<i>in vitro</i>	0.12、0.39、 1.2、3.9、12、 39ng/mL	0.12~1.2ng/mL : 影響なし 3.9ng/mL : ごく軽度な収縮 39ng/mL : 影響なし
			1.2、3.9、12、 39、120、 390、1200、 3900、12000 ng/mL	ベタネコールにより収縮させた気管平滑筋の弛 緩作用 (EC ₅₀ 値 : 105ng/mL)

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	用量	試験結果
② <i>in vivo</i> 試験				
呼吸数及び換気量	覚醒ラット/雄 (6)	吸入	299.2、415.7、 568.9µg/kg ^{c)}	≥299.2µg/kg：呼吸数及び分時換気量の低下
	ラット/雄 (8)	皮下	0.03、0.1、 0.3、1mg/kg	0.03mg/kg：影響なし ≥0.1mg/kg：呼吸数の増加、1 分間あたりの換気量の増加 1mg/kg：1 回換気量の増加
	麻酔ネコ/雄 (4)	持続静脈内 20 分間	1、30µg/kg/分	1µg/kg/分：影響なし 30µg/kg/分：呼吸数増加（5 回/分の増加）

a) 推定肺到達用量の雌雄平均値

b) 推定肺到達用量の雌雄平均値（漸増投与）

c) 平均肺到達用量

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表 IX-2：単回投与毒性試験^{52,53)}

動物種	概略の致死量			
	吸入	強制経口	持続皮下 ^{a)}	静脈内
マウス		雌雄：≤150mg/kg		急速 雌雄：≤100mg/kg
ラット	雌雄：>1009µg/kg ^{b)}	雄：75mg/kg 雌：≤75mg/kg	雌雄： >1500ng/kg/分 ^{d)}	急速 雄：50mg/kg 雌：>50mg/kg、 <100mg/kg
				持続 ^{a)} 雌雄：>1500ng/kg/分 ^{e)}
イヌ	雌雄：>4800µg/kg ^{b)}		雄： >600ng/kg/分	持続 ^{a)} 雌雄：>400ng/kg/分 ^{e)}

a) 外部ポンプ又は埋め込み型浸透圧ポンプを用いて投与

b) 推定肺到達用量の雌雄平均値

c) 推定肺到達用量の雌雄平均値（漸増投与）

d) ラットの骨髓細胞を用いる小核試験の一般毒性学的成績から推定

e) ラット又はイヌにおける 14 日間持続静脈内投与予備試験の成績から推定

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3：反復投与毒性試験^{54~61)}

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	7日間	吸入	289、415、 528 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ^{a)}	<289 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	$\geq 289\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：流涎、網赤血球数の増加、肺及び肝臓重量の増加、胸腺重量の減少（胸腺の萎縮）、鼻腔の呼吸上皮の過形成/扁平上皮化生、杯細胞の過形成/肥大、咽頭の過形成/扁平上皮化生、肺の出血 等 $\geq 415\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：MPVの増加 528 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：体重増加量及び血小板数の減少 等
イヌ	7日間	吸入	530、860、 2990/2280 ^{b)} $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ^{a)}	<530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	$\geq 530\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：軟便／液状便、体重増加量の減少 $\geq 860\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：嘔吐、流涎、振戦、運動失調、心拍数の増加及び鼻腔の呼吸上皮の再生 2990/2280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：衰弱、心筋変性／壊死、鼻腔の亜急性炎症／潰瘍・呼吸上皮の扁平上皮化生 等
ラット	4週間	持続皮下 ^{c)}	50、150、450 $\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$	<50 $\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ （投与部位又は投与部位周辺） 150 $\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ （全身）	$\geq 50\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ ：投与部位の変化（浮腫及び線維化の発現頻度増加又は程度増強、腫脹 等） 450 $\text{ng}/\text{kg}/\text{分}$ ：血小板数の減少、心臓重量の増加
ラット	13週間	吸入	7.0、66.6、 463.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ^{a)}	<7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	$\geq 7.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：体重増加量減少、副腎皮質肥大、心筋変性・線維化、精上皮変性、鼻腔杯細胞の過形成及び肥大、喉頭の扁平上皮化生、肺の出血 等 $\geq 66.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：体重及び摂餌量の減少、分時換気量減少、肺、副腎及び甲状腺重量の増加、胸腺重量の減少、副腎の肥大及び退色、精巣の小型化、精巣上体内の精子減少/消失、鼻腔の呼吸上皮変性/再生 463.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：体温低下、運動失調、努力呼吸、活動性低下、筋緊張低下、網赤血球数及びMPVの増加、血小板数の減少、精巣重量の減少、副腎皮質球状層細胞の空胞化、胸腺リンパ系組織の萎縮・壊死、鼻腔における好中球浸潤・呼吸上皮の潰瘍及び嗅上皮の変性／再生 等

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	13 週間	持 続 皮 下 ^{d)}	50、150、450 ng/kg/分	<50ng/kg/分 (投与部位 ^{e)} 、 全身)	≥50ng/kg/分：投与部位の変化（腫脹及び浮腫の発現頻度増加 等）、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 等 450ng/kg/分：心臓重量の増加
ラット	13 週間	持 続 静 脈内 ^{e)}	50、300、900 ng/kg/分	50ng/kg/分 (投与部位又は投与部位周辺、全身)	≥300ng/kg/分：投与部位の変化（血管の腫脹）、血小板数の減少、平均血小板容積の増加、心臓重量の増加 900ng/kg/分：体重増加量及び摂餌量の減少 等
イヌ	13 週間	吸入 ^{a)}	107.3、322.1、 1557.9µg/kg/日	107.3µg/kg/日	≥107.3µg/kg/日：軟便／液状便 ≥322.1µg/kg/日：嘔吐、脱糞、摂餌量の減少、洞性頻脈、鼻腔における呼吸上皮の変性／再生、咽頭における線毛上皮変性 1557.9µg/kg/日：活動性の低下、運動失調、円背位、横臥位、脱水、流涎、振戦、腹側皮膚の赤色化、散瞳、努力／異常呼吸、体重増加量減少、血小板数の減少、MPVの増加、鼻腔における杯細胞の過形成／肥大、扁平上皮・呼吸上皮の潰瘍、扁平上皮の変性及び壊死、肺の出血
イヌ	13 週間	持 続 皮 下 ^{e)}	50、 150→100 ^{f)} 、 300→200 ^{f)} ng/kg/分	<50ng/kg/分 (投与部位又は投与部位周辺、全身)	≥50ng/kg/分：投与部位の変化（腫瘍の発現頻度増加 等）、投与部位周辺の変化（腫脹の発現頻度増加）、軟便、白血球数及び好中球数の増加 ≥150→100ng/kg/分：液状便、体重及び摂餌量の減少
イヌ	13 週間	持 続 静 脈内 ^{e)}	50、100、200 ng/kg/分	<50ng/kg/分 (投与部位又は投与部位周辺) 50ng/kg/分 (全身)	≥50ng/kg/分：投与部位周辺の変化（手術部位の皮膚病変） ≥100ng/kg/分：液状便の発現頻度増加、平均血小板容積の増加 200ng/kg/分：摂餌量の減少、血小板数の減少 等
ラット	26 週間	持 続 皮 下 ^{e)}	50、150、450 ng/kg/分	<50ng/kg/分 (投与部位又は投与部位周辺) 50ng/kg/分 (全身)	≥50ng/kg/分：投与部位の変化（腫脹、硬結及び浮腫の発現頻度増加又は程度増強 等） ≥150ng/kg/分：軟便 450ng/kg/分：白血球数の増加、血小板数の減少、心臓重量の増加、脾臓重量の増加

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
イヌ	26 週間	持 続 皮 下 ^{c)}	50、100、200 ng/kg/分	<50ng/kg/分 (投与部位又は 投与部位周辺) 50ng/kg/分 (全身)	≥50ng/kg/分：投与部位の変化（腫瘍の 発現頻度増加、浮腫の程度増強、接触 過敏 等）、投与部位周辺の変化（接 触過敏 等） ≥100ng/kg/分：体重及び摂餌量の減少、 白血球数及び好中球数の増加、脾臓重 量の増加 200ng/kg/分：軟便、液状便

a) 推定肺到達用量の雌雄平均値

b) 重篤な一般状態の変化が認められたことから、投与 4 日に 2990µg/kg/日から 2280µg/kg/日に変更した。

c) 外部ポンプを用いて投与

d) 埋め込み型浸透圧ポンプを用いて投与

e) 投与部位周辺については評価せず

f) 300ng/kg/分を投与した雌 1 例で腸重積及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 日に最高用量及び中間用量をそれぞれ減量した。

(3) 遺伝毒性試験⁶²⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットの骨髄細胞を用いる小核試験を実施した結果、試験成績はいずれも陰性であり、トレプロスチニルは遺伝毒性を示さないものと推察された。

(4) がん原性試験⁶³⁾

rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた長期発がん性試験を実施した結果、トレプロスチニルの投与に関連する腫瘍性変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-4：生殖発生毒性試験^{64~67)}

動物種	投与経路	投与量 (ng/kg/分)	投与期間	無毒性量 (ng/kg/分)	主な所見
1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
ラット	持続皮下	雄雌：50、150、450	<雄> 交配前 70 日～交配期間終了日 <雌> 交配前 14 日～交配期間～妊娠 6 日（交尾成立日を妊娠 0 日）	親世代 一般毒性（投与部位）：<50 一般毒性（全身）：50 生殖毒性：≥450 次世代 発生毒性：≥450	<雄> ≥50ng/kg/分：投与部位の腫脹・液貯留の発現頻度増加 ≥150ng/kg/分：摂餌量・体重比摂餌量の減少 450ng/kg/分：体重・体重増加量の減少 <雌> ≥50ng/kg/分：投与部位の腫脹の発現頻度増加、漿液貯留嚢 ≥150ng/kg/分：交配前の摂餌量・体重比摂餌量の減少、妊娠期間中の体重増加量の減少
2) 胚・胎児発生に関する試験					
ラット	持続皮下	50、150、450、900	妊娠 6 日～20 日（交尾成立日を妊娠 0 日）	親世代 一般毒性（投与部位）：<50 一般毒性（全身）：150 生殖毒性：≥900 次世代 発生毒性：≥900	<母獣> ≥50ng/kg/分：投与部位の腫脹の発現頻度増加、赤色液貯留嚢 ≥450ng/kg/分：立毛、被毛粗剛、体重・体重増加量・摂餌量・体重比摂餌量の減少 900ng/kg/分：色素涙（眼、鼻部） <胎児> 影響なし
ウサギ	持続皮下	50、150、300	妊娠 6 日～19 日（交尾成立日を妊娠 0 日）	親世代 一般毒性（投与部位）：50 一般毒性（全身）：<50 生殖毒性：≥300 次世代 発生毒性：50	<母獣> ≥50ng/kg/分：軟便、糞量・尿量の減少、体重・体重増加量・摂餌量・体重比摂餌量の減少 ≥150ng/kg/分：投与部位の漿液貯留嚢 300ng/kg/分：投与部位の腫脹、下痢 <胎児> ≥150ng/kg/分：変異（外表、内臓、骨格）のみられた雄胎児の出現率増加、腰肋骨の出現率の増加 300ng/kg/分：変異（外表、内臓、骨格）のみられた胎児（雌雄合算）の出現率増加

動物種	投与経路	投与量 (ng/kg/分)	投与期間	無毒性量 (ng/kg/分)	主な所見
3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
ラット	持続皮下	50、150、450	妊娠6日～分娩後21日（交尾成立日を妊娠0日）	親世代 一般毒性（投与部位）：＜50 一般毒性（全身）：＜50 生殖毒性：≥450 次世代 発生毒性：150 次々世代 発生毒性：≥450	＜母獣（F ₀ ）＞ ≥50ng/kg/分：投与部位の腫脹・漿液貯留囊の発現頻度増加、体重増加量・摂餌量・体重比摂餌量の減少 ≥150ng/kg/分：体重減少 450ng/kg/分：立毛 ＜出生児（F ₁ ）＞ 450ng/kg/分：雌雄で交尾率の減少 ＜出生児（F ₂ ）＞ 影響なし

（6）局所刺激性試験

該当資料なし

（7）その他の特殊毒性

その他の毒性試験⁶⁸⁾

ヒト全血を用いる溶血性試験及び蛋白凝集試験を実施した結果、トレプロスチニルは溶血性及び蛋白凝集性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トレプロスト吸入液 1.74mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：トレプロスチニル 劇薬

2. 有効期間

有効期間：48 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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]

薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：トレプロスト吸入療法マニュアル、トレプロスト吸入療法ダイアリー

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トレプロスト注射液 20mg・50mg・100mg・200mg

同 効 薬：アンブリセンタン、エポプロステノールナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィ
ル、ベラプロストナトリウム、ボセンタン水和物、セレキシパグ、イロプロスト、リオシグ
アト、マシテンタン等

7. 国際誕生年月日

2002 年 5 月 21 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トレプロスト 吸入液1.74mg	2022 年 12 月 23 日	30400AMX00453000	2023年3月15日	2023年5月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加及び用法用量の追加 2024 年 9 月 24 日

追加された効能又は効果

間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

追加された用法及び用量

〈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 18 μ g）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 72 μ g）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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

肺動脈性肺高血圧症 6 年：2022 年 12 月 23 日～2028 年 12 月 22 日

間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 10 年：2024 年 9 月 24 日～2034 年 9 月 23 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
トレプロスト 吸入液1.74mg	2190702G1020	2190702G1020	129384501	622938401

14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤はプロスタグランジン I₂ 製剤であり、在宅において、携帯型精密ネブライザを用いて本製剤を投与している患者に対して指導管理等を行った場合は、医科点数表区分番号「C111」の在宅肺高血圧症患者指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤を肺高血圧症の患者であって入院中の患者以外のものに対して、携帯型精密ネブライザを使用して投与した場合は、医科点数表「C168-2」携帯型精密ネブライザ加算を算定できるものであること。
(令和 5 年 3 月 14 日 保医発 0314 第 4 号)

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 福田恵一 他：肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf
- 2) 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧（IPAH/HPAH）診療ガイドライン
http://jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf
- 3) 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、CTD2.7.6.1）
- 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、CTD2.7.6.2）
- 5) 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、CTD2.7.6.3）
- 6) 持田製薬社内資料：海外第Ⅳ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD2.7.6.4）
- 7) 持田製薬社内資料：海外QT/QTc評価試験（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD2.7.6.5.1）
- 8) 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、CTD2.7.6.8）
- 9) Kuwana M, et al : Pulm Circ. 2023 ; 13 (1) : e12198 (PMID : 36788940)
- 10) 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、CTD2.7.6.6）
- 11) 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、CTD2.7.6.7）
- 12) 持田製薬社内資料：海外第Ⅳ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD2.7.6.9）
- 13) 持田製薬社内資料：海外第Ⅳ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD2.7.6.10）
- 14) 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、CTD2.7.6.5）
- 15) 持田製薬社内資料：海外第Ⅳ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD2.7.6.11）
- 16) 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：2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2）
- 17) 西村浩一 他：日呼管誌. 2001 ; 11 (2) : 239-243.
- 18) 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：2024年9月24日承認、CTD2.7.6.1）
- 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：2024年9月24日承認、CTD2.7.6.3）
- 20) 中西宣文 他：肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）
http://jcs2012-nakanishi-h.medicalvista.info/particulars01_01.html
- 21) 中村一文 他：Cardiovascular Anesthesia. 2021 ; 25 (1) : 7-12
- 22) 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、CTD2.6.2.2)
- 23) 五十嵐登：新潟医学会雑誌. 2008；122（4）：184-193
- 24) Dignam JP, et al. : Br J Pharmacol. 2022；179（5）：811-837（PMID：33724447）
- 25) 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）
- 26) 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）
- 27) 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）
- 28) 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）
- 29) Clapp LH, et al. : Am J Respir Cell Mol Biol. 2002；26（2）：194-201（PMID：11804870）
- 30) Narumiya S, et al. : Physiol Rev. 1999；79（4）：1193-1226（PMID：10508233）
- 31) Yamaki F, et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2001；364（6）：538-550（PMID：11770009）
- 32) 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）
- 33) 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）
- 34) 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）
- 35) Wade, M. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2003；41（6）：908-915（PMID：12775969）
- 36) Gotzkowsky, S. K. et al. : J Clin Pharmacol. 2010；50（7）：829-834（PMID：20133511）
- 37) 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、CTD2.7.6.4.4）
- 38) 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、CTD2.7.6.4.5）
- 39) 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、CTD2.7.6.4.6）
- 40) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－*In vitro* におけるシルデナフィル及びボセンタンとの相互作用－（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.4.7.1）
- 41) 持田製薬社内資料：薬物動態試験－ラットにおける組織中放射能濃度－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 42) 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、CTD2.6.4.4.3）
- 43) 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、CTD2.6.4.5.1）
- 44) 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、CTD2.6.4.5）
- 45) 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、CTD2.7.6.1.5）
- 46) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－トレプロスチニル経口剤のマスバランス－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.1.7）
- 47) 持田製薬社内資料：薬理試験－代謝物の薬理作用の検討－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月

24 日承認、CTD 2.6.2.3.3)

- 48) 大森庸子 他：Prog. Med. 2014 ; 34 (2) : 333-348
- 49) 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、CTD2.7.6.3.1)
- 50) 持田製薬社内資料：安全性薬理試験（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.2.4)
- 51) 持田製薬社内資料：薬理試験－安全性薬理試験（2）－（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.4)
- 52) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルの単回吸入投与毒性試験－（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.2)
- 53) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのマウス、ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.6.1 (1))
- 54) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルの反復吸入投与毒性試験－（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.3)
- 55) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのラットにおける 28 日間持続皮下投与毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (1))
- 56) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのラットにおける 90 日間持続皮下投与毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (2))
- 57) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのラットにおける 13 週間持続静脈内投与毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (4))
- 58) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのイヌにおける 13 週間持続皮下投与毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (5))
- 59) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのイヌにおける 13 週間持続静脈内投与毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (7))
- 60) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのラットにおける 26 週間持続皮下投与毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (3))
- 61) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのイヌにおける 26 週間持続皮下投与毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (6))
- 62) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルの遺伝毒性試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.6.1 (3))
- 63) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのがん原性試験－（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.5)
- 64) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (1))
- 65) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのラットにおける胚・胎児発生に関する試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (2))
- 66) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのウサギにおける胚・胎児発生に関する試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (3))
- 67) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (4))
- 68) 持田製薬社内資料：毒性試験－トレプロスチニルのヒト全血を用いる溶血性試験及び蛋白凝集試験－（トレプロスト注射液：2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.6.6.8 (1))

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 2024 年 7 月時点において、「PAH」を適応症として米国、アルゼンチン、イスラエル、コロンビアおよびドミニカ共和国の 5 カ国で、「ILD・PH」を適応症として米国、アルゼンチン、イスラエル、韓国、チリおよびドミニカ共和国の 6 カ国で承認されている（販売名：Tyvaso）。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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]

国名	米国
会社名	United Therapeutics Corp.
販売名	TYVASO® (treprostinil) inhalation solution
剤形・規格	経口吸入用無菌溶液 2.9mLのアンプル中に treprostinil 1.74mg を含有する (0.6mg/mL)
承認年	2009 年 (肺動脈性肺高血圧症) 2021 年 (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)
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症 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
用法及び用量	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 18µg) 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又は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及び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。 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及び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。
--	--

2025 年 1 月時点

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

妊婦への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	内容
米国の添付文書 (2022年5月改訂)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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. <u>Clinical Considerations</u> Disease-associated maternal and embryo-fetal risk Pulmonary arterial hypertension is associated with an increased risk of maternal and fetal mortality. <u>Data</u>

	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 <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of treprostinil in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.
オーストラリア分類 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2025 年 1 月時点) <参考：分類の概要> B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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。

出典	内容
米国の添付文書 (2022年5月改訂)	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.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

情報提供資料

- ・トレプロスト吸入療法マニュアル
(トレプロスト吸入療法を行われる患者さんご家族の方へ)
- ・トレプロスト吸入療法マニュアル (ダイジェスト版)
(トレプロスト吸入療法を行われる患者さんご家族の方へ)
- ・トレプロスト吸入液を使用されている方へ トレプロスト吸入療法ダイアリー
(トレプロスト吸入療法を行う患者さまのための管理日誌)

情報提供サイト

- ・患者向け
<https://www.mochida.co.jp/tre-inh/index.html>
- ・医療関係者向け
<https://med.mochida.co.jp/medicaldomain/circulatory/treprost-inhalation/index.html>