＃　2023年11月改訂（第7版）
2023年2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I_2誘導体製剤

トレプロスチニル

トレプロスト®注射液20mg
トレプロスト®注射液50mg
トレプロスト®注射液100mg
トレプロスト®注射液200mg

TREPROST® Injection 20mg
TREPROST® Injection 50mg
TREPROST® Injection 100mg
TREPROST® Injection 200mg

剤　形	水性注射液
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	トレプロスト®注射液20mg： 1バイアル（20mL）中トレプロスチニル20mg含有 トレプロスト®注射液50mg： 1バイアル（20mL）中トレプロスチニル50mg含有 トレプロスト®注射液100mg： 1バイアル（20mL）中トレプロスチニル100mg含有 トレプロスト®注射液200mg： 1バイアル（20mL）中トレプロスチニル200mg含有
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：2014年 3月24日 薬価基準収載年月日：2014年 9月 2日 販売開始年月日：2014年 9月26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
医療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 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp

本IFは2023年11月改訂の添付文書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)04987224717807

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（http://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「XII. 参考資料」，「XIII. 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 3
3．製品の製剤学的特性 3
4．適正使用に関して周知すべき特性 3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6．RMPの概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5
1．販売名 5
2．一般名 5
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 6
6．慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目 7
1．物理化学的性質 7
2．有効成分の各種条件下における安定性 8
3．有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目 9
1．剤形 9
2．製剤の組成 9
3．添付溶解液の組成及び容量 10
4．力価 10
5．混入する可能性のある夾雑物 10
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 11
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9．溶出性 11
10．容器・包装 12
11．別途提供される資材類 12
12．その他 12

Ⅴ．治療に関する項目 13
1．効能又は効果 13
2．効能又は効果に関連する注意 13
3．用法及び用量 14
4．用法及び用量に関連する注意 14
5．臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 53
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 53
2．薬理作用 53

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 62
1. 血中濃度の推移 62
2. 薬物速度論的パラメータ 65
3. 母集団（ポピュレーション）解析 67
4. 吸収 67
5. 分布 68
6. 代謝 70
7. 排泄 71
8. トランスポーターに関する情報 72
9. 透析等による除去率 72
10. 特定の背景を有する患者 72
11. その他 73

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 74
1. 警告内容とその理由 74
2. 禁忌内容とその理由 74
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 75
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 75
5. 重要な基本的注意とその理由 75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 76
7. 相互作用 78
8. 副作用 80
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 85
10. 過量投与 85
11. 適用上の注意 86
12. その他の注意 89

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 90
1. 薬理試験 90
2. 毒性試験 92

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 96
1. 規制区分 96
2. 有効期間 96
3. 包装状態での貯法 96
4. 取扱い上の注意 96
5. 患者向け資材 96
6. 同一成分・同効薬 96
7. 国際誕生年月日 97
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 97
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 97
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 97
11. 再審査期間 97
12. 投薬期間制限に関する情報 97
13. 各種コード 97
14. 保険給付上の注意 97

ＸＩ．文献 **98**
1．引用文献 98
2．その他の参考文献 100

ＸⅡ．参考資料 **101**
1．主な外国での発売状況 101
2．海外における臨床支援情報 103

ＸⅢ．備考 **104**
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 104
2．その他の関連資料 104

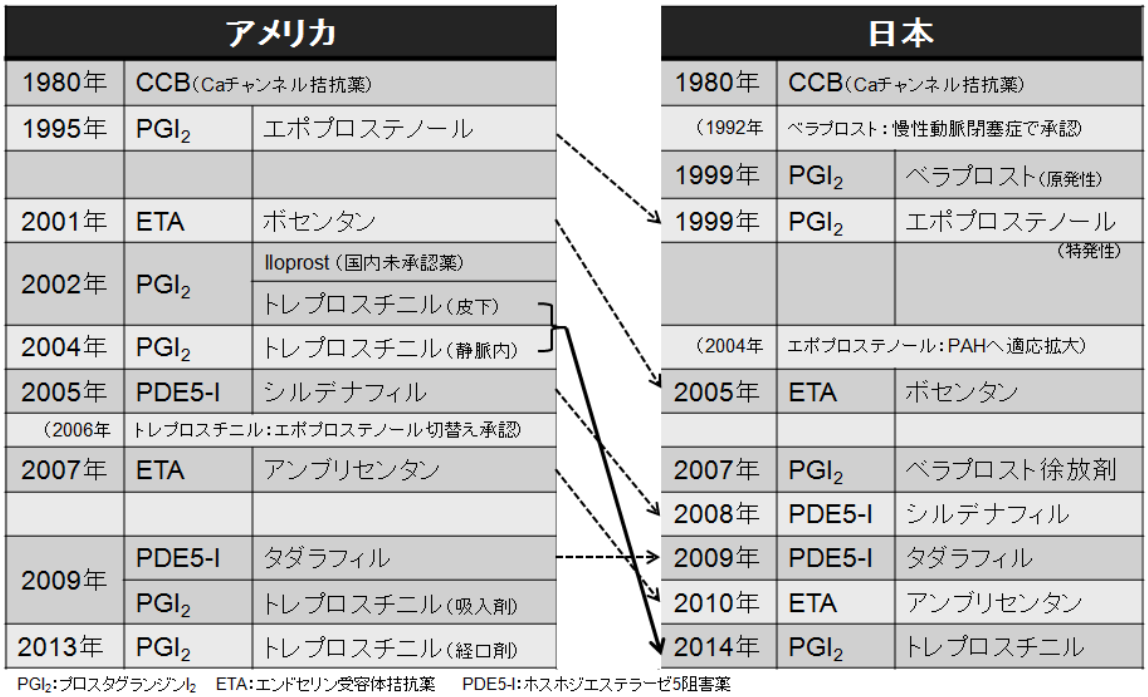
Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

肺動脈性肺高血圧症（以下 PAH）は、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、2012 年の肺高血圧症治療ガイドライン[1]では、肺高血圧症の定義を【安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈平均圧が 25mmHg 以上の場合】とし、さらに【肺動脈楔入圧が 15mmHg 以下】を肺動脈性肺高血圧症としている。

肺高血圧症の共通した発症原因は現在においても明らかにされていない。肺動脈における肺血管抵抗の上昇の機序として、血管平滑筋の肥大による血管の収縮・攣縮、血管内膜の増殖による有効肺血管床の減少及び微小血栓形成が考えられている[2]。肺高血圧症の早期には自覚症状は出現しにくく、症状が発現した時にはすでに高度の肺高血圧症に移行し、未治療の場合は右室負荷から心不全の転帰を辿る。

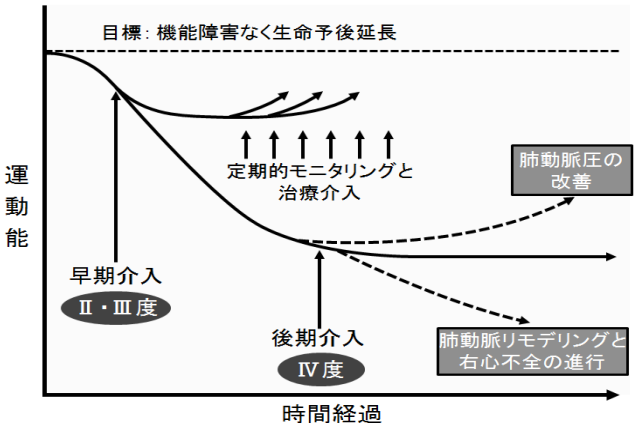
現在、国内外で、肺血管内皮障害に関わる経路に作用点を持つ PAH 治療薬であるプロスタサイクリン（PGI_2）製剤、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5-I）、エンドセリン受容体拮抗薬（ETA）などが用いられている[3]。1991 年アメリカ国立衛生研究所（NIH）の主導により行われた原発性肺高血圧症（PPH）症例の予後は、1 年生存率 68%、3 年生存率 48%、5 年生存率 34%であり、不良であった[4]。各種 PAH 治療薬の発売により、2012 年の米国 PAH 症例の予後は、1 年生存率 91%、3 年生存率 74%、5 年生存率 65%と、改善が認めている[4]。



牧尚孝，他：肺高血圧症診療の進歩，61-8（2012） 一部改変
日本 2015 年 リオシグアト，マシテンタン，イロプロスト（吸入剤）
2016 年 セレキシパグ

NIH ：National Institutes of Health：アメリカ国立衛生研究所
PAH ：pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血症（臨床分類は、「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
PPH ：primary pulmonary hypertension：原発性肺高血症（2003 年ベニス分類で名称廃止、特発性又は遺伝性 PAH と同義）

しかし、未だ十分な成績とは言えず、新たな薬剤の必要性や、治療への早期介入、多剤併用療法の必要性などが検討されている[5,6,7]。また、肺動脈性肺高血圧症に対する治療手順も公開されている[1]（「XIII. その他の関連資料」の項参照）。
PAH 治療薬の中で、エポプロステノールは治療効果が最も期待される薬剤であるが、薬剤特性や投与方法の問題から、高度の専門性が要求されている[1,8]。



トレプロスト®注射液（一般名：トレプロスチニル）は、プロスタサイクリン誘導体であり、プロスタサイクリンの化学構造を改変することにより、消失半減期及び室温下での溶液安定性を改善した、静脈内投与及び皮下投与が可能な注射剤である。トレプロスチニルの主な薬理学的作用は、肺及び全身の動脈血管床に対する直接的な血管拡張作用と、血小板凝集抑制作用である。
本剤は、米国 United Therapeutics 社が 1996 年に開発に着手し、米国においてニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の PAH 治療薬として 2002 年に投与方法が簡便な持続皮下投与で、さらに 2004 年に持続静脈内投与が承認され、2006 年には既存の合成プロスタサイクリン注射剤（エポプロステノール）から本剤への切替えが承認された。欧州では、フランスを審査調整国とする相互認証方式により申請し、NYHA 心機能分類Ⅲ度の PPH 治療薬として 2005 年に持続皮下投与、2011 年に持続静脈内投与が承認され、ドイツ等の関係加盟国 20 余ヵ国で承認されている。2013 年 9 月現在、持続静脈内投与は 33 ヵ国で承認され、持続皮下投与は 39 ヵ国、エポプロステノールから本剤への切替えは米国で承認されている。また、米国では 2009 年に吸入剤、2013 年に経口剤が承認されている。
持田製薬株式会社は、本剤が静脈内投与又は皮下投与が可能なプロスタサイクリン注射剤で、かつ溶解が不要な水性注射液製剤であることから、治療継続が容易に行える薬剤になると判断し、2008 年より国内での臨床試験を開始した。国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験において、本剤を 12 週間投与した結果、6 分間歩行距離及び肺血管抵抗係数の改善が認められた。また、本剤の有効性、安全性及び薬物動態について、国内外の臨床試験の結果に大きな相違がなかったことから、海外で実施した臨床試験を申請資料として利用することが可能と判断した。
以上より、PAH に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、臨床現場に PAH 治療の新たな選択肢を提供できると考え、製造販売承認申請を行い、2014 年 3 月に製造販売承認を取得した。なお、本剤は、2010 年 5 月 21 日に医療上の必要性の高い未承認薬として開発要請をされている（医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 号第 1 号）。

NYHA/WHO 肺高血圧症機能分類（肺高血圧症治療ガイドライン[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。これらの患者は右心不全の症状を表している。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分類はクラス◎と表示）
WHO： World Health Organization：世界保健機関

2. 製品の治療学的特性

（1）国内外臨床試験における消失半減期は 0.8～4.6 時間※であった。

※国内の臨床試験における消失半減期（15ng/kg/分、150 分間投与時）は、皮下投与時 0.8 時間、静脈内投与時 0.8 時間であった。海外の臨床試験における消失半減期（10ng/kg/分、72 時間投与時）は、皮下投与時 4.6 時間、静脈内投与時 4.4 時間であった。（「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項（2）参照）

（2）肺動脈性肺高血圧症における 6 分間歩行距離及び肺血管抵抗係数の改善が認められた。（p21、p35、p37、p44 参照）

（3）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、血流感染、注射部位の局所反応が報告されている。その他の主な副作用として、潮紅、ほてり、下痢、悪心、四肢痛、顎痛、頭痛、不眠症、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感、浮腫、倦怠感が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

（1）プロスタサイクリンの化学構造を改変することにより、室温下での溶液安定性を改善した製剤である。（「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

投与経路別の特性

投与経路	静脈内投与	皮下投与
中心静脈カテーテル留置	必要	不要
消失半減期	0.8～4.4 時間	0.8～4.6 時間
本剤の安定性（40℃）	48 時間（希釈）	72 時間（希釈せず）

（2）調製時の溶解が不要な液剤である。また、静脈内投与のみならず皮下投与も可能な注射剤である。（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

＃6. RMP の概要

該当しない

＜参考＞

トレプロスト注射液 20mg、同注射液 50mg、同注射液 100mg および同注射液 200mg の医薬品リスク管理計画書の概要（再審査申請時点：再審査報告書より [9]）

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 ・持続皮下投与に関連した注入部位局所反応 ・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	・小児等への投与 ・腎機能障害患者 ・肝機能障害患者 ・本剤の投与経路を変更した患者 ・エポプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエポプロステノールへの切替え ・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※1 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 ・長期投与時の安全性（特に持続皮下投与時）
有効性に関する検討事項		
・12 週間投与時の有効性（WHO 機能分類の改善率） ・長期投与時の有効性（生存期間の測定）		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験※2	・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験※2	・医療従事者向資材、患者向資材の作成、配布

※1 令和 3 年 9 月に「膠原病」を「結合組織病」に記載変更した。

※2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験から継続して実施した製造販売後臨床試験と国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験から継続して実施した製造販売後臨床試験。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

トレプロスト®注射液 20mg
トレプロスト®注射液 50mg
トレプロスト®注射液 100mg
トレプロスト®注射液 200mg

（2）洋名

TREPROST® Injection 20mg
TREPROST® Injection 50mg
TREPROST® Injection 100mg
TREPROST® Injection 200mg

（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」を組み合わせて命名した。

2. 一般名

（1）和名（命名法）

トレプロスチニル（JAN）

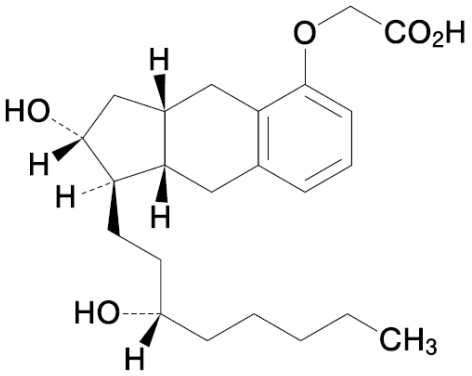
（2）洋名（命名法）

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：$C_{23}H_{34}O_5$

分子量：390.51

5. **化学名（命名法）又は本質**

日本名：

{[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-ヒドロキシ-1-[(3*S*)-3-ヒドロキシオクチル]-2,3,3a,4,9,9a-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*,3a*S*,9a*S*)-2-Hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-5-yl]oxy}acetic acid（JAN）

6. **慣用名、別名、略号、記号番号**

記号番号：MD-0701（持田製薬株式会社）

UT-15（United Therapeutics 社、トレプロスチニル DEA[a]）

（a：トレプロスチニルとジエタノールアミンの塩）

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［α］$_{589}^{25}$：＋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

有効成分の安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試　　験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">長期保存試験 [a]</td><td rowspan="2">5℃</td><td rowspan="2">36 ヵ月</td><td>HDPE [c] 製ボトル</td><td>規格に適合</td></tr>
<tr><td>二重ポリエチレン袋及び
HDPE 製ボトル</td><td>規格に適合</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験 [a]</td><td>25℃
60%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>二重ポリエチレン袋及び
HDPE 製ボトル</td><td>規格に適合</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷
試験</td><td>温度 [b]</td><td>35℃</td><td>3 ヵ月</td><td>ガラス瓶
遮光</td><td>規格に適合</td></tr>
<tr><td>湿度 [b]</td><td>30℃
75%RH</td><td>3 ヵ月</td><td>ガラス瓶
開放</td><td>水分：1 ヵ月以降規格外
水分以外：規格に適合</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光 [a]</td><td rowspan="2">総照度：120 万 lx･hr 以上
＋
総近紫外放射エネルギー：
200W･hr/m² 以上</td><td>ガラス製ペトリ皿
（曝光及び対照）</td><td>規格に適合</td></tr>
<tr><td>HDPE 製ボトル
（曝光及び対照）</td><td>規格に適合</td></tr>
</table>

a：試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、定量法
b：試験項目：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

溶液

（2）製剤の外観及び性状

販　売　名	トレプロスト® 注射液 20mg	トレプロスト® 注射液 50mg	トレプロスト® 注射液 100mg	トレプロスト® 注射液 200mg
性　　状	無色～微黄色澄明の液（水性注射剤）			

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：6.1～6.6

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

（5）その他

バイアル内は常圧である。

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は 1 バイアル（20mL）中に下記成分を含む。

販売名		トレプロスト® 注射液 20mg	トレプロスト® 注射液 50mg	トレプロスト® 注射液 100mg	トレプロスト® 注射液 200mg
有効成分	トレプロスチニル	20mg	50mg	100mg	200mg
添 加 剤	クエン酸ナトリウム水和物	126mg	126mg	126mg	126mg
	水酸化ナトリウム	4.8mg	6.4mg	12.4mg	24mg
	m-クレゾール	60mg	60mg	60mg	60mg
	塩化ナトリウム	106mg	106mg	106mg	80mg
	pH 調節剤[注)]	適量	適量	適量	適量

注）塩酸又は水酸化ナトリウム

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

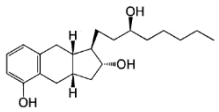
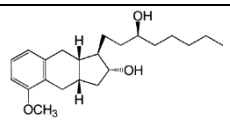
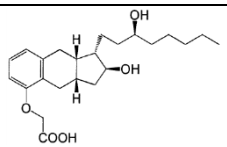
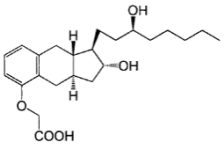
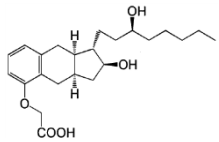
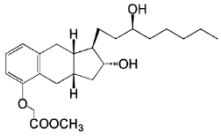
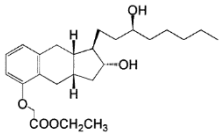
3. 添付溶解液の組成及び容量

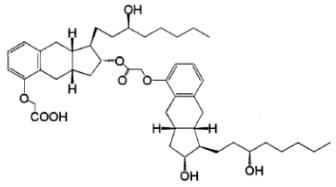
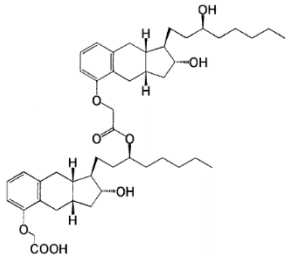
該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

略号・略称（一般名） 化　学　式	構　造　式	起源及び特性
97W86（Benzindene triol） (1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-2,5-diol		合成中間体 分解物
98W86（Methoxy diol） (1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-5-methoxy-1*H*-benz[*f*]inden-2-ol		合成中間体 分解物
1AU90 [[(1*S*,2*S*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy] acetic acid		副生成物 立体異性体
2AU90 [[(1*R*,2*R*,3a*R*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy] acetic acid		副生成物 立体異性体
3AU90 [[(1*S*,2*S*,3a*R*,9a*R*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy] acetic acid		副生成物 立体異性体
トレプロスチニルメチルエステル Methyl[[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetate		副生成物 本剤とメタノールによる生成物
トレプロスチニルエチルエステル Ethyl[[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetate		副生成物 本剤とエタノールによる生成物

略号・略称（一般名） 化　学　式	構　造　式	起源及び特性
750W93 [[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-[[[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetoxy]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetic acid		副生成物 分解物 （二量体）
751W93 [[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-1-[(3*S*)-3-[[[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetoxy]octyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetic acid		副生成物 分解物 （二量体）

6. 製剤の各種条件下における安定性

トレプロスト注射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			
				20mg	50mg	100mg	200mg
長期保存試験 [a]	25℃ 60%RH	24 ヵ月 （継続中）	ガラス製 透明バイアル （密封）	規格に適合	規格に適合	規格に適合	規格に適合
加速試験 [a]	40℃ 75%RH	6 ヵ月		規格に適合	規格に適合	規格に適合	規格に適合
苛酷試験 [b]（温度）	60℃	3 ヵ月		規格に適合	規格に適合	規格に適合	規格に適合
光安定性試験 [c]	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			規格に適合	規格に適合	規格に適合	規格に適合

試験項目
a：性状、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、保存剤の定量法、定量法、旋光度
b：性状、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、保存剤の定量法、定量法、旋光度
c：性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、保存剤の定量法、定量法

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

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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（ガラス製無色バイアル、ブチルゴム栓を使用）

(2) 包装

〈トレプロスト注射液 20mg〉

バイアル：20mL×1 本

〈トレプロスト注射液 50mg〉

バイアル：20mL×1 本

〈トレプロスト注射液 100mg〉

バイアル：20mL×1 本

〈トレプロスト注射液 200mg〉

バイアル：20mL×1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴ ム 栓: ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン・アルミ

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

肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

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
>
> 5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
>
> 5.2 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。
>
> 5.3 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。
>
> 5.4 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。

［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 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の患者のうち、左→右短絡が両方向性あるいは右左に逆転した Eisenmenger 症候群に伴う肺高血圧症、あるいは欠損孔の閉鎖手術後に残存した肺高血圧以外の患者では、本剤の肺動脈拡張作用により肺動脈血流量が増加し、肺高血圧症の病態を悪化させる可能性があることから、本注意を設定した。

5.3 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[1)]によると、WHO 機能分類クラスⅡ～ⅢのPAH に対しては経口 PAH 薬が、クラスⅢの中でも重症例とクラスⅣの患者に対しては注射剤のエポプロステノールが適応であり、単剤で十分な治療効果が得られない場合は、2 剤、3 剤の併用療法を考慮する旨の記載がある。注射剤である本剤は PAH 治療の第一選択薬とはならず、経口 PAH 薬投与によって十分な治療効果が得られない症例や経口 PAH 治療薬が投与困難な症例に対して用いる治療薬であることから、設定した（PAH に対する治療手順は、「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照）。

5.4 国内において、特発性 PAH、遺伝性 PAH 及び結合組織病に伴う PAH 以外を対象とした臨床試験成績がないことから、設定した。

（参考）再改訂版肺高血圧症臨床分類（肺高血圧症治療ガイドライン：2012 年改訂版 [1)]）

第1群. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）

1）特発性肺動脈性肺高血圧症（idiopathic PAH）

2）遺伝性肺動脈性肺高血圧症（heritable PAH）
- 1. BMPR2
- 2. ALK1、endoglin、SMAD9、CAV1
- 3. 不明

3）薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧

4）各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（associated PAH）
- 1. 結合組織病
- 2. エイズウイルス感染症
- 3. 門脈肺高血圧
- 4. 先天性心疾患
- 5. 住血吸虫症

第1'群. 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）および/または肺毛細血管腫症（PCH）

第1"群. 新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）

【分類の推移】
- 1973年：ジュネーブ分類（PPH専門家会議）
- 1998年：エビアン分類（5分類）
- 2003年：ベニス分類（PPHの名称廃止）
- 2008年：ダナポイント分類
- 2013年：ニース分類（草案、小規模改訂）

第2群. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症

1）左室収縮不全
2）左室拡張不全
3）弁膜疾患
4）先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞

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

1）慢性閉塞性肺疾患
2）間質性肺疾患
3）拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患
4）睡眠呼吸障害
5）肺胞低換気障害
6）高所における慢性暴露
7）発育障害

第4群. 慢性血栓閉塞性肺高血圧症（CTEPH）

第5群. 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症

1）血液疾患（慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出）
2）全身性疾患（サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症、血管炎）
3）代謝性疾患（糖原病、ゴーシェ病、甲状腺疾患）
4）その他（腫瘍塞栓、線維性縦隔炎、慢性腎不全）
区域性肺高血圧

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625ng/kg/分に減量する。

患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/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。1 週間あたり 1.25 又は 2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

薬物動態の成績、米国承認用法・用量に基づき実施した国内臨床試験と海外臨床試験の有効性及び安全性の成績から検討し設定した。

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 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。

7.2 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。[1. 参照]

7.3 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。

7.4 本剤の消失半減期は 0.8～4.6 時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。

7.5 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。

7.6 肝障害のある患者において、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。[9.3、16.6.2 参照]

7.7 国内外において 290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。

[解説]

7.1 過度の薬理作用の発現について、特に投与開始時及び投与量調節時に注意が必要と考え、設定した。

7.2 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照

7.3 本剤の投与により症状が安定し減量・休薬した場合であっても、PAH は進行性の疾患であるため急激に状態が変化する危険性を考慮し、引き続き患者の状態に注意することが必要である。更に、再び症状が悪化した際の再投与等適切な対応が重要であるため設定した。また、類薬を参考に設定した。

7.4 国内外臨床試験において、本剤の消失半減期は約 0.8～4.6 時間であったため、長時間中止した後再開する場合は投与速度を再設定し、漸増する必要があることから設定した。

7.5 国内臨床試験の投与方法に基づき設定した。

7.6 海外肝機能障害患者対象試験において、軽度又は中等度（Child-Pugh 分類グレード A 又は B）の肝障害患者に本剤 10ng/kg/分を皮下投与した場合、健康被験者に比べ、C_{max} は各々2 倍、4 倍、$AUC_{0-\infty}$は各々3 倍、5 倍となった。また、クリアランスは最大 80%減少した。したがって、肝障害を有する患者への投与に当たっては注意が必要と考え、設定した（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項（3）参照）。

7.7 国内外臨床試験で、290ng/kg/分までの投与経験があることから設定した。

5. 臨床成績

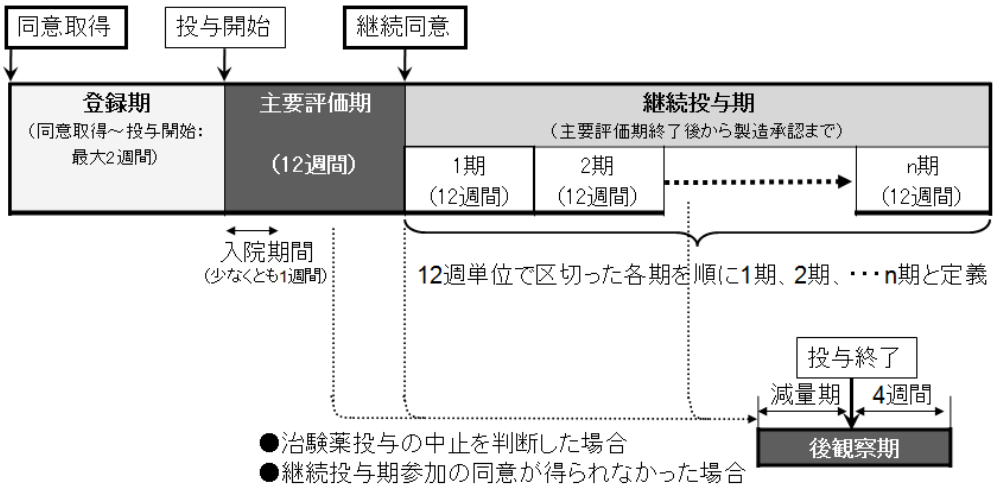
（1）臨床データパッケージ

国内外で、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の定義、診断基準に相違は認められず、国内では Iloprost（プロスタサイクリン吸入剤）が承認されていないものの、承認されている PAH 治療薬の作用機序の種類に違いはなく、経口剤と注射剤の臨床的位置付けについては国内外で同様と考えられたこと、国内外の健康成人における薬物動態が類似していたこと、PAH 患者を対象とした国内臨床試験における有効性、安全性及び薬物動態が海外で実施した検証的試験及び他の海外臨床試験の結果と大きな相違がなかったことから、海外で実施した臨床試験を日本のデータとして利用することが可能と判断した。

次頁の表に示した、国内で実施した 4 試験及び United Therapeutics 社が海外で実施した 25 試験（注射剤 19 試験、経口剤 5 試験及び吸入剤 1 試験）の成績を用いて評価した。

有効性は、国内で実施した 2 試験及び海外で実施した 6 試験の成績を用いて評価した。なお、有効性の評価は、投与期間（短期投与、長期投与）及びエポプロステノールの使用別（Epo 未使用、Epo 切替え）で行った。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD070123P21 試験の Epo 切替え）と海外第Ⅳ相試験（P01:13 試験）は、ほぼ同一の Epo 切替えスケジュールで実施したが、MD070123P21 試験では罹病期間が長く、さらに経口 PAH 治療薬の併用例が多く認められた。結果として、本剤の上乗せ効果を得るためには、用量が不足していたと考え、国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験（MD070123P22 試験）を実施した。

国内で実施した 2 試験の主要評価期（短期投与）及び継続投与期（長期投与）の全体試験デザインを下図に示した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD070123P21 試験）については、2012 年 1 月 31 日までに評価された継続投与期 3 期（投与 48 週まで）及び継続投与期 3 期以降（投与 49 週以降）の有効性、安全性及び薬物動態の成績、国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験（MD070123P22 試験）については、主要評価期（投与 12 週）の有効性、安全性及び薬物動態の成績に基づき、本資料を作成した。



臨床データパッケージ（安全性の検討に用いた臨床試験）

対象	国内試験（4 試験）			海外試験（25 試験）		
	試験内容【試験番号】	例数 [a]	区分	試験内容【試験番号】	例数 [a]	区分
健康被験者	薬物動態（150分間、sc/iv） 【MD070123N11】 【MD070123N12】	24 24	評価 評価	薬物動態（150分間、sc/iv） 【P01:07】	15	参考
	—	—	—	薬物動態（7 日間・4 用量漸増、sc） 【P01:09】	14	参考
				生物学的同等性（72 時間、sc/iv） 【REM01:14】	55/55	評価
患者 Epo 未使用	主要評価期（12 週間、sc/iv） 【MD070123P21】	13/3	評価 [b]	プラセボ対照併合（12 週間、sc） 【P01:04】、【P01:05】の併合	236 (233)	評価 [b]
	主要評価期（12 週間、iv） 【MD070123P22】	5	評価 [b]	プラセボ対照（12 週間、iv） 【RIV-PH-402】	30 (14)	参考 [c]
	継続投与期（sc/iv） 【MD070123P21】	7/4	評価 [b]	長期投与（平均 1.6 年、sc） 【P01:06】	860	参考 [c]
患者 Epo 切替え	主要評価期（12 週間、sc/iv） 【MD070123P21】	18/12	評価 [b]	プラセボ対照（8 週間、sc） 【P01:13】	14 (8)	参考
	継続投与期（sc/iv） 【MD070123P21】	5/12	評価 [b]	—	—	—

その他の海外臨床試験	肝機能障害 PAH 患者	肝機能障害患者（150 分間、sc） 【P02:01】	9	参考
	小児 PAH 患者	低流速小児患者（12 週間、iv） 【RIV-PH-407】	9	参考
	健康被験者	標識体薬物動態（8 時間、sc）【P01:10】 ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ薬物相互作用（sc）【P01:08】 ﾜﾙﾌｧﾘﾝ薬物相互作用（sc）【P01:12】	6 29 16	参考 参考 参考
	PAH 患者	用量探索（iv）【P01:01】 用量検索（sc/iv）【P01:02】 プラセボ対照探索（8 週間、sc） 【P01:03】 長期投与（36 ヵ月、sc）【P01:11】 低流速成人 PAH 患者（12 週間、iv） 【RIV-PH-406】 ボセンタン/シルデナフィル併用 （12 週間、sc/iv）【RIV-PH-408】	14 25 17 (9) 9 12 20	参考 参考 参考 [c] 参考 参考 参考 [c]
経口・吸入剤	標識体薬物動態（po）【TDE-PH-107】		8	参考
	ボセンタン薬物相互作用（po）【TDE-PH-105】		24	参考
	シルデナフィル薬物相互作用（po）【TDE-PH-106】		18	参考
	CYP2C8/2C9 誘導剤薬物相互作用（po）【TDE-PH-109】		20	参考
	CYP2C8/2C9 阻害剤薬物相互作用（po）【TDE-PH-110】		40	参考
	QT/QTc 評価（吸入剤）【RIN-PH-103】		241	評価

－：該当なし
例数欄の（　）：プラセボ群
sc ：皮下投与
iv ：静脈内投与
po：経口投与
a ：安全性評価例
b ：有効性の評価資料
c ：有効性の参考資料

有効性及び安全性に関する試験

① 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（持続静脈内投与試験）

特発性又は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患者 5 例を対象とした非盲検非対照臨床試験において本剤を持続静脈内投与した。投与 1、6、12 週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ 16.0（4.6－20.0、n＝5）、80.0（5.0－99.0、n＝5）、120.0（110.0－161.0、n＝4）ng/kg/分であった。肺血管抵抗係数及び平均肺動脈圧の低下など心肺血行動態の改善が認められ、運動耐容能の評価である 6 分間歩行距離の改善が認められた。また、5 例中 4 例で、肺血管抵抗係数及び 6 分間歩行距離が共に改善した。

副作用発現頻度は、100%（5/5 例）であった。主な副作用は、頭痛、ほてり、下痢、四肢痛、顎痛及び倦怠感各 80.0%（4/5 例）であった[10)]。

持続静脈内投与試験における主要評価項目の変化

主要評価項目	開始時	変化量（12 週時）
6 分間歩行距離 （m）	350.0［240.0－375.0］ （n＝5）	72.0［30.0－75.0］ （n＝5）
肺血管抵抗係数 （mmHg・min・m²/L）	20.2［18.1－35.8］ （n＝5）	-1.2［-7.4－-1.2］ （n＝5）

中央値［25%点－75%点］

② 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（持続皮下投与又は持続静脈内投与試験）

特発性又は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患者を対象とした非盲検非対照臨床試験において本剤を持続皮下又は持続静脈内投与した。エポプロステノール未使用の集団 15 例において、投与 1、6、12 週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ 1.25（1.25－1.25、n＝15）、5.0（1.25－10.0、n＝13）、10.3（1.25－20.0、n＝10）ng/kg/分であった。運動耐容能の評価である 6 分間歩行距離の延長が認められたが、心係数、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧など心肺血行動態の改善は認められなかった。

副作用発現頻度は、100%（15/15 例）であった。主な副作用は、注射部位の局所反応（紅斑、疼痛、腫脹、熱感、硬結、そう痒症等）86.7%（13/15 例）、ほてり 40.0%（6/15 例）、頭痛及び下痢各 33.3%（5/15 例）、悪心 26.7%（4/15 例）であった。投与経路別では、皮下投与時で 100%（13/13 例）、静脈内投与時で 100%（4/4 例）に副作用が認められた。主な副作用は、皮下投与時で注射部位の局所反応（紅斑、疼痛、腫脹、熱感、硬結、そう痒症等）100%（13/13 例）、静脈内投与時で頭痛及びほてり各 75.0%（3/4 例）であった（集計は副作用発現時の投与経路別とした）。

なお、皮下投与で開始した症例 12 例中、注射部位の局所反応により、6 例が投与を中止し 1 例が静脈内投与に切り替えた。また、2 例が死亡（不整脈及び気胸）、1 例が効果不十分により投与を中止した。静脈内投与で開始した症例 3 例中 1 例が気胸及び皮下血腫により皮下投与に切り替えたのち注射部位の局所反応により静脈内投与に切り替えた[11)]。

持続皮下投与又は持続静脈内投与試験における主要評価項目の変化

主要評価項目	開始時	変化量（12 週時）
6 分間歩行距離 （m）	370.0［225.0－420.0］ （n＝15）	45.0［12.0－75.0］ （n＝13）
心係数 （L/min/m²）	2.96［2.17－4.04］ （n＝15）	-0.14［-0.28－0.46］ （n＝9）
平均肺動脈圧 （mmHg）	48.0［38－67］ （n＝15）	0.5［-3－10］ （n＝10）
肺血管抵抗係数 （mmHg・min・m²/L）	14.3［10.9－20.5］ （n＝15）	0.7［0.0－2.2］ （n＝9）

中央値［25%点－75%点］

③海外第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者（469 例）を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国間多施設共同並行群間比較試験（2 試験）において、本剤を 12 週間持続皮下投与した。投与 1、6、12 週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ 2.3（0.0－2.5、n＝233）、5.5（0.0－12.5、n＝215）、8.2（0.0－22.5、n＝202）ng/kg/分であった。

本剤投与群はプラセボ群に比較して、心係数及び混合静脈血酸素飽和度は有意に増加し、平均右心房圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数及び体血管抵抗係数は有意に低下した。また、プラセボ群に比較して、本剤投与群において、運動耐容能、修正ボルグスケール、呼吸困難－疲労度評定及び身体的側面 QOL に有意な改善が認められた[12)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 96.6%（228/236 例）、プラセボ投与群で 66.1%（154/233 例）であった。本剤投与群の主な副作用は、注入部位疼痛 84.7%（200/236 例）、注入部位反応 83.1%（196/236 例）、頭痛 23.3%（55/236 例）、下痢 21.6%（51/236 例）、注入部位出血/挫傷 21.2%（50/236 例）、悪心 18.6%（44/236 例）、顎痛 12.7%（30/236 例）、発疹 11.4%（27/236 例）であった。

海外第Ⅲ相試験における評価項目の変化

評価項目	投与群	開始時	変化量（12 週時）
6 分間歩行距離 （m）	トレプロスチニル	346.2［265.6－395.0］ （n＝232）注）	10.0［-24.5－47.5］ （n＝232）注）
	プラセボ	341.5［272.0－396.7］ （n＝236）	0.0［-44.5－32.5］ （n＝236）
肺血管抵抗係数 （mmHg・min・m2/L）	トレプロスチニル	23.5［16.5－33.2］ （n＝204）	-2.5［-6.6－0.8］ （n＝163）
	プラセボ	23.0［17.1－30.7］ （n＝216）	0.2［-3.5－5.2］ （n＝187）

中央値［25%点－75%点］

注）試験を中止し、投与後のデータがない 1 例を除く

（2）臨床薬理試験

1）忍容性試験

国内第Ⅰ相試験（MD070123N12 試験）[13)]

健康成人 24 例に本剤を 2.5、5.0、10、15ng/kg/分で 150 分間持続皮下投与及び持続静脈内投与（末梢）したところ、定常状態における濃度推移は持続皮下投与時と持続静脈内投与時とでほぼ同じと考えられた。

皮下投与および静脈内投与したときの有害事象の発現率は、それぞれ 90.9%および 66.7%であり、その多くが副作用であり、それぞれ 90.9%、58.3%であった。重度の有害事象、死亡および重篤な有害事象は両経路で認められなかった。

＊MD070123N11 試験では皮下投与用の持続注入ポンプの操作手順に問題があり、被験者に規定の薬液量が注入されていない可能性が高かったため、操作手順を改善した上で MD070123N12 試験を実施した。

注）本剤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）QT/QTc 評価試験

経肺投与・海外第Ⅰ相試験（実施国 米国：RIN-PH-103 試験）[14)]

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、ランダム化、並行群間、プラセボ対照試験を実施した。健康成人 241 例にトレプロスチニル吸入剤（54μg、84μg）、モキシフロキサシン（400mg）あるいはプラセボを単回投与した。

トレプロスチニル吸入剤 54μg 投与群、84μg 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 6.1ms（投与直後）、7.2ms（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 8.0ms、9.1ms であり、10ms 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。

トレプロスチニル吸入剤 54μg 及び 84μg を投与しても、QT 間隔及び QTcI 間隔が 500ms を超えた症例、QTcI 間隔の変化量が 60ms を超えた症例は認められなかった。また、トレプロスチニル吸入剤の投与による 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（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。

（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相追加試験（静脈内投与試験：MD070123P22）[10,13)]

国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験（静脈内投与試験：MD070123P22）の概要

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験
目的	本剤の持続静脈内投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
対象	PAH 患者 5 例
主な登録基準	1）16 歳以上 64 歳以下の男女 2）肺高血圧症の臨床分類（ベニス分類）： ①特発性／遺伝性 PAH ②結合組織病性血管疾患に伴う PAH 3）WHO 機能分類：クラスⅡ～Ⅳ 4）6 分間歩行距離：50m 以上 450m 以下 5）右心カテーテル検査： ・安静時平均肺動脈圧＞25mmHg ・肺毛細血管楔入圧＜15mmHg ・肺血管抵抗＞3mmHg･分/L
主な除外基準	1）肺高血圧症の臨床分類（ベニス分類）： ①先天性短絡性疾患、門脈高血圧、エイズウイルス感染症、薬物と毒物、その他（甲状腺疾患、糖原病、ゴーシェ病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、異常ヘモグロビン症、骨髄増殖性疾患、脾摘出）に伴う PAH ②有意の肺静脈及び／又は肺毛細血管閉塞を伴う PAH ③新生児持続性肺高血圧症 ④左心性心疾患に伴う肺高血圧症 ⑤肺疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症 ⑥慢性血栓性及び／又は塞栓性疾患における肺高血圧症 ⑦その他の肺高血圧症（サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシス X、リンパ管腫症、肺血管の圧迫） 2）間質性肺炎を合併する膠原病性血管疾患患者で、全肺気量が 60%未満 3）登録日の前 4 週以内にエポプロステノール（Epo）を使用
試験方法	用法：本剤を1日24時間、連日12週間静脈内投与した。静脈内投与は、中心静脈カテーテルを留置し、中心静脈内へ投与した。カテーテル交換時等は一時的に末梢静脈内への投与を許容した。また、有害事象の発現等により医師が必要と判断した場合、同じ投与量で投与経路の変更を許容した。 用量：開始用量を1.25ng/kg/分とし、治験責任（分担）医師が、本剤の忍容性に問題がなく、かつ増量することにより効果が期待できると判断した場合は、有害事象の発現に注意しながら、さらなる増量を許容した。 ・ 開始時：1.25ng/kg/分から開始した。忍容性に問題が認められた場合は0.625ng/kg/分に減量した。 ・ ～4週：1週間当たり1.25ng/kg/分の増量を可とした。 ・5～12週：1週間当たり2.5ng/kg/分で増量し、290ng/kg/分を超える投与は禁止した。 減量：原則、1週間当たり2.5ng/kg/分以下ずつとした。ただし、有害事象の発現や本剤の投与を中止し、他のPAH治療の開始が必要となるなど、緊急を要する場合は、急激な減量に伴うリバウンドに注意しながら、1週間当たり2.5ng/kg/分を超えた減量を許容した。

有効性評価項目	主要評価項目（要約統計量を算出） ・6 分間歩行距離 ・血行動態パラメータ（肺血管抵抗係数） 副次評価項目 ・修正ボルグスケール ・WHO 機能分類、PAH 症状、他
安全性評価項目	有害事象、他

結果

①投与速度

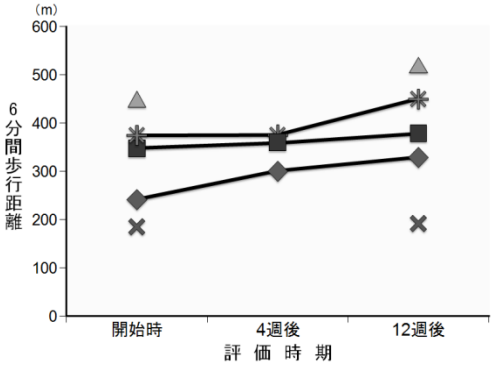
静脈内投与 1、6、12 週後の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ 16.0（4.6－20.0、n＝5）、80.0（5.0－99.0、n＝5）、120.0（110.0－161.0、n＝4）ng/kg/分であった。

②主要評価項目

ⅰ）6 分間歩行距離

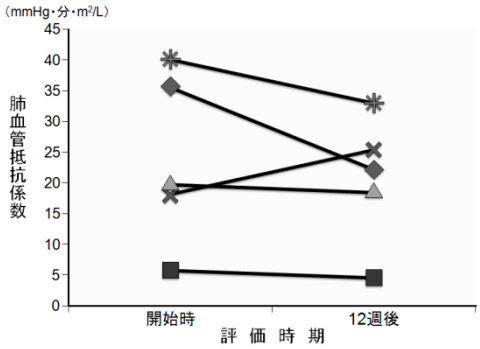
本剤投与開始時の 6 分間歩行距離（中央値［25%点－75%点］）は 350.0［240.0－375.0］m であり、投与 12 週後*）における投与開始時からの変化量（中央値［25%点－75%点］）は 72.0［30.0－75.0］m であった。

＊：中止等により未実施の場合は直前のデータを LOCF で補完した。



ⅱ）血行動態パラメータ（肺血管抵抗係数）

本剤投与開始時の肺血管抵抗係数（中央値［25%点－75%点］）は 20.2［18.1－35.8］mmHg･分･m²/L であり、投与 12 週後における投与開始時からの変化量の中央値［25%点－75%点］は-l.2［-7.4－-1.2］）mmHg･分･m²/L であった。



持続静脈内投与試験における主要評価項目の変化

主要評価項目	開始時	変化量（12 週時）
6 分間歩行距離 （m）	350.0［240.0－375.0］ （n＝5）	72.0［30.0－75.0］ （n＝5）
肺血管抵抗係数 （mmHg・min・m²/L）	20.2［18.1－35.8］ （n＝5）	-1.2［-7.4－-1.2］ （n＝5）

中央値［25%点－75%点］

ⅲ）総合評価

肺血管抵抗係数及び平均肺動脈圧の低下など心肺血行動態の改善が認められ、運動耐容能の評価である 6 分間歩行距離の改善が認められた。また、5 例中 4 例で、肺血管抵抗係数及び 6 分間歩行距離が共に改善した。

症例番号	6分間歩行距離（m）			肺血管抵抗係数（mmHg･分･m²/L）			総合評価[a]
	0週	12週	変化量	0週	12週	変化量	
1	240	330	90	35.80	22.34	-13.45	有効
2	350	380	30	5.99	4.75	-1.24	有効
3	448	520	72	20.24	19.02	-1.22	有効
4	184	192	8	18.14	25.46	7.31	有効以外
5	375	450	75	40.32	32.90	-7.42	有効

a：有効：6 分間歩行距離の変化量＞0 及び 肺血管抵抗係数の変化量＜0

③副次評価項目

ⅰ）修正ボルグスケール

本剤投与開始時の修正ボルグスコア（中央値［25%点－75%点］）は 4.00［3.00－4.00］であり、投与 12 週後の変化量（中央値［25%点－75%点］）は-1.00［-2.0－-1.0］であった。

ⅱ）WHO 機構分類

本剤投与開始時と比較して、12 週後において 2 例がクラスⅢからクラスⅡに改善、2 例はクラスⅡ又はクラスⅢで不変であった。

ⅲ）PAH 症状

本剤投与 12 週後における PAH 症状の程度は、「易疲労感」、「呼吸困難」、「浮腫」、「動悸」のいずれも“軽度”又は“なし”であった。なお、「失神」「めまい」及び「胸痛」は登録期及び 12 週後ともに全例“症状なし”であった。

④安全性

有害事象は、100.0%（5/5 例、63 件）に認められた。

重度の有害事象は、40.0%（2/5 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 2 例 3 件に認められ、医療機器関連感染、好中球減少症及び血小板減少症であった。

中止に至った有害事象は 1 例に認められ、血小板減少症であった。

副作用は、100.0%（5/5 例、52 件）に認められ、主な副作用は頭痛、ほてり、下痢、四肢痛、顎痛及び倦怠感各 4 例（80.0%）であった。

項目	
解析対象例数	5
有害事象の発現例数（%）	5（100.0）
有害事象の発現件数	63
重度の有害事象の発現例数（%）	2（ 40.0）
死亡例数（%）	0（ 0.0）
副作用の発現例数（%）	5（100.0）
副作用の発現件数	52
重度の副作用の発現例数（%）	2（ 40.0）

＜MD070123P22 試験における副作用＞

副作用の種類 [a]		発現例数（%）
感染症及び寄生虫症	カテーテル留置部位感染	1（20.0）
	医療機器関連感染	1（20.0）
血液及びリンパ系障害	白血球減少症	1（20.0）
	好中球減少症	1（20.0）
	血小板減少症	1（20.0）
神経系障害	頭痛	4（80.0）
	浮動性めまい	1（20.0）
心臓障害	心嚢液貯留	1（20.0）
	上室性期外収縮	1（20.0）
血管障害	ほてり	4（80.0）
	潮紅	2（40.0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	胸水	1（20.0）
胃腸障害	下痢	4（80.0）
	腹部不快感	2（40.0）
	悪心	2（40.0）
	舌障害	1（20.0）
皮膚及び皮下組織障害	紫斑	1（20.0）
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	4（80.0）
	顎痛	4（80.0）
	筋骨格痛	2（40.0）
	背部痛	1（20.0）
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感	4（80.0）
	浮腫	2（40.0）
臨床検査	酸素飽和度低下	1（20.0）
	血小板数減少	1（20.0）
	体重減少	1（20.0）

a：副作用名は MedDRA/J ver15.0 に基づき、器官別大分類に分類し、基本語を記載した。

■国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（皮下投与又は静脈内投与試験：MD070123P21/短期投与）[11,13)]

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（皮下投与又は静脈内投与試験：MD070123P21/短期投与）の概要

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験
目的	本剤の持続皮下投与又は持続静脈内投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
対象	PAH 患者 33 例 ・Epo（エポプロステノール）未使用例15例 ・Epo切替え例18例
主な登録基準	1）16 歳以上 64 歳以下の男女 2）肺高血圧症の臨床分類（ベニス分類）： ①特発性／遺伝性 PAH ②結合組織病性血管疾患に伴う PAH 3）WHO 機能分類： Epo 未使用例：クラスⅡ～Ⅳ Epo 切替え例：クラスⅡ～Ⅲ 4）6 分間歩行距離： Epo 未使用例：50m 以上 450m 以下 Epo 切替え例：250m 以上 5）Epo 切替え例 Epo 治療を登録日前 12 週以上から実施、登録期の投与量が 10～75ng/kg/分、登録日前 15 日から登録期終了まで用量変更なし 6）右心カテーテル検査： ・安静時平均肺動脈圧＞25mmHg ・肺毛細血管楔入圧＜15mmHg ・肺血管抵抗＞3mmHg･分/L
主な除外基準	Epo 未使用例、Epo 切替え例 1）肺高血圧症の臨床分類（ベニス分類）： ①先天性短絡性疾患、門脈高血圧、エイズウイルス感染症、薬物と毒物、その他（甲状腺疾患、糖原病、ゴーシェ病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、異常ヘモグロビン症、骨髄増殖性疾患、脾摘出）に伴う PAH ②有意の肺静脈及び／又は肺毛細血管閉塞を伴う PAH ③新生児持続性肺高血圧症 ④左心性心疾患に伴う肺高血圧症 ⑤肺疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症 ⑥慢性血栓性及び／又は塞栓性疾患における肺高血圧症 ⑦その他の肺高血圧症（サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシス X、リンパ管腫症、肺血管の圧迫） 2）間質性肺炎を合併する膠原病性血管疾患患者で、全肺気量が 60%未満 Epo 未使用例 ・登録日前 4 週以内に Epo を使用
試験方法	用法：本剤を 1 日 24 時間、連日 12 週間、注入ポンプを用いて持続皮下投与又は静脈内投与した（Epo 切替え例は持続皮下投与から開始した）。持続皮下投与の場合は、腹部などに皮下投与し、持続静脈内投与の場合は、中心静脈カテーテルを留置して、中心静脈内へ投与した。ただし、緊急の場合のみ末梢静脈内への投与を許容した。 また、有害事象の発現により皮下投与あるいは静脈内投与の継続が困難な場合のみ、投与経路の変更を許容した。

試験方法 （つづき）	用量： **Epo 未使用例** 開始用量を 1.25ng/kg/分とし、PAH の徴候及び症状、有害事象に基づいて用量を調整した。 ・投与開始時：l.25ng/kg/分から投与開始した。忍容性に問題が認められた場合は減量した。 ・2 ～ 4 週：1 週間当たり最大 1.25ng/kg/分の増量を可とした。 ・5 ～ 12 週：1 週間当たり最大 2.5ng/kg/分の増量を可とし、12 週までに最大投与量として 22.5ng/kg/分までの増量を可とした。 **Epo切替え例** 本剤を登録期のEpo投与量の10%から投与を開始し、Epo投与量を減少させながら、本剤の投与量を登録期のEpo投与量の110%を目指して増量し、原則2週間以内に切換えを完了した。その後は、臨床症状を考慮し、本剤の投与量を増減した。増量は1週間当たり2.5ng/kg/分以下とした。 減量：原則、1週間当たり2.5ng/kg/分以下とした。ただし、有害事象の発現や本剤の投与を中止し、他のPAH治療の開始が必要となるなど、緊急を要する場合は、急激な減量に伴うリバウンドに注意しながら、1週間当たり2.5ng/kg/分を超えた減量を許容した。
有効性評価項目	主要評価項目 ・6 分間歩行距離 ・血行動態パラメータ（心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数） 副次評価項目 ・修正ボルグスケール ・WHO 機能分類、PAH 症状、他
安全性評価項目	有害事象、他

結果(1)：Epo 未使用例

①投与速度

本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与 1、6、12 週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ 1.25（1.25－1.25、n＝15）、5.0（1.25－10.0、n＝13）、10.3（1.25－20.0、n＝10）ng/kg/分であった。

②主要評価項目

ｉ）6 分間歩行距離及び血行動態パラメータ（心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係）

本剤投与開始時と、投与 12 週後の変化量を下表に示した。

主要評価項目	開始時	変化量（12 週時）
6 分間歩行距離 （m）	370.0［225.0－420.0］ （n＝15）	45.0［12.0－75.0］ （n＝13）
心係数 （L/min/m²）	2.96［2.17－4.04］ （n＝15）	-0.14［-0.28－0.46］ （n＝9）
平均肺動脈圧 （mmHg）	48.0［38－67］ （n＝15）	0.5［-3－10］ （n＝10）
肺血管抵抗係数 （mmHg・min・m²/L）	14.3［10.9－20.5］ （n＝15）	0.7［0.0－2.2］ （n＝9）

中央値［25%点－75%点］

ⅱ）総合評価

運動耐容能の評価である 6 分間歩行距離の延長が認められたが、心係数、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧など心肺血行動態の改善は認められなかった。

③副次評価項目

ⅰ）修正ボルグスケール

本剤投与開始時の修正ボルグスコアの中央値［25%点－75%点］は 4.0［2.0－7.0］であり、投与 8 週後及び 12 週後の投与開始時からの変化量の中央値［25%点－75%点］は、それぞれ 0.0［0.0－1.0］、0.0［-1.0－1.0］であった。

ⅱ）WHO 機能分類

WHO 機能分類は、本剤開始時と比較して、投与 12 週後に 1 例がクラスⅣからクラスⅢに改善、1 例がクラスⅢからクラスⅣ度に悪化し、9 例はクラスⅡ又はクラスⅢで不変であった。

ⅲ）PAH 症状

PAH 症状改善スコアの中央値［25%点－75%点］は、本剤投与 4 週後、8 週後及び 12 週後でそれぞれ、0.0［-1.0－0.0］、0.0［0.0－0.0］及び 0.0［-1.0－0.0］であった。

④安全性

有害事象は、皮下投与、静脈内投与いずれも 100.0%（それぞれ 13/13 例 91 件、3/3 例 22 件）に認められ、多くは副作用であった（それぞれ 13/13 例 72 件、3/3 例 11 件）。重度の有害事象は、皮下投与で 69.2%（9/13 例）に認められ、静脈内投与では認められなかった。死亡は両投与経路ともに認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、皮下投与で 7.7%（1/13 例）に右室不全が認められ、因果関係はないと判断された。静脈内投与では認められなかった。

中止に至った有害事象は、皮下投与で 46.2%（6/13 例）に認められ、いずれも副作用であった。中止理由は、注入部位疼痛（6 例）、注入部位腫脹（2 例）、注入部位熱感および注入部位紅斑（各 l 例）であり、いずれも注入部位の局所反応であった。静脈内投与では認められなかった。

主な副作用は注入部位の局所反応（紅斑、疼痛、腫脹）が各 13 例、注入部位熱感が 8 例、頭痛及び注入部位瘙痒感が各 4 例であった。

項目	全体	皮下投与例	静脈内投与例
解析対象例数	15 例	13 例*1	3 例
有害事象の発現例数（%）	15（100.0）	13（100.0）	3（100.0）
有害事象の発現件数	113	91	22
重度の有害事象の発現例数（%）	9（ 60.0）	9（ 69.2）	0（ 0.0）
死亡例数（%）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
副作用の発現例数（%）	15（100.0）	13（100.0）	3（100.0）
副作用の発現件数	83	72	11
重度の副作用の発現例数（%）	9（ 60.0）	9（ 69.2）	0（ 0.0）

＊1：皮下投与例の安全性解析対象例数は、皮下投与開始例 12 例と、静脈投与開始例 3 例のうち、静脈内投与から皮下投与へ投与経路を変更した 1 例の 13 例であった。

＜MD070123P21 試験（Epo 未使用例）における副作用一覧＞

副作用の種類 [a]		発現例数（%）		
		全体 ［15 例］	皮下投与 ［13 例 [b]］	静脈内投与 ［3 例］
精神障害	不眠症	2（13.3）	2（ 15.4）	0（ 0.0）
神経系障害	頭痛	4（26.7）	1（ 7.7）	3（100.0）
	三叉神経痛	1（ 6.7）	0（ 0.0）	1（ 33.3）
耳及び迷路障害	耳痛	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
血管障害	ほてり	3（20.0）	1（ 7.7）	2（ 66.7）
	潮紅	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
	低血圧	1（ 6.7）	0（ 0.0）	1（ 33.3）
胃腸障害	下痢	2（13.3）	1（ 7.7）	1（ 33.3）
	悪心	2（13.3）	1（ 7.7）	1（ 33.3）
	消化不良	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
肝胆道系障害	肝機能異常	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
	頚部腫瘤	1（ 6.7）	0（ 0.0）	1（ 33.3）
腎及び尿路障害	腎機能障害	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
一般・全身障害及び投与部位の状態	注入部位紅斑	13（86.7）	13（100.0）	0（ 0.0）
	注入部位疼痛	13（86.7）	13（100.0）	0（ 0.0）
	注入部位腫脹	13（86.7）	13（100.0）	0（ 0.0）
	注入部位熱感	8（53.3）	8（ 61.5）	0（ 0.0）
	注入部位そう痒感	4（26.7）	4（ 30.8）	0（ 0.0）
	注入部位硬結	3（20.0）	3（ 23.1）	0（ 0.0）
	注入部位出血	2（13.3）	2（ 15.4）	0（ 0.0）
	末梢性浮腫	2（13.3）	1（ 7.7）	1（ 33.3）
	熱感	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
	注入部位変色	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）
臨床検査	血小板数減少	1（ 6.7）	1（ 7.7）	0（ 0.0）

a：副作用名は MedDRA/J ver15.0 に基づき、器官別大分類に分類し、基本語を記載した。
b：皮下投与の安全性解析対象例数は、皮下投与開始例 12 例と、静脈内投与開始例 3 例のうち、静脈内投与から皮下投与へ投与経路を変更した 1 例の計 13 例であった。

結果(2)：Epo 切替え例

①投与速度

本剤を静脈内又は皮下投与した肺動脈性肺高血圧症患者 18 例において、投与 1、6、12 週時の投与速度の中央値［最小値－最大値］は、それぞれ 27.72［11.29－79.44］ng/kg/分（n=18）、31.90［11.29－64.30］ng/kg/分（n=16）、36.84［11.29－80.94］ng/kg/分（n=14）であった。

②主要評価項目

ⅰ）6 分間歩行距離

本剤投与開始時の 6 分間歩行距離の中央値［25%点－75%点］は 456.0［415.0－495.0］m であり、投与 8 週後及び 12 週後の投与開始時からの変化量の中央値［25%点－75%点］は、それぞれ-26.5［-50.0－2.0］m、-30.5［-77.0－3.0］m であった。

ⅱ）血行動態パラメータ（心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数）

本剤投与開始時の血行動態パラメータと、投与 12 週後の変化量を下表に示した。

主要評価項目	本剤投与開始時	12 週後の変化量
6 分間歩行距離（m）	456.0（415.0－495.0） （n=18）	-30.5（-77.0－-3.0） （n=18）
心係数（L/分/m²）	3.467（2.916－4.270） （n=18）	-0.073（-0.464－0.099） （n=17）
平均肺動脈圧（mmHg）	48.0（38.0－65.0） （n=18）	2.0（-2.0－8.0） （n=17）
肺血管抵抗係数（mmHg･分･m²/L）	10.31（7.26－14.88） （n=18）	2.12（-0.16－5.16） （n=15）

中央値［25%点－75%点］

③副次評価項目

ⅰ）修正ボルグスケール

本剤投与開始時の修正ボルグスコア中央値［25%点－75%点］は 2.0［1.0－4.0］であり、本剤投与 8 週後及び 12 週後の投与開始時からの変化量の中央値は 0.0［0.0－2.0］及び 0.5［0.0－1.0］であった。

ⅱ）WHO 機能分類

WHO 機能分類は、本剤投与開始時と比較して、投与 12 週後において 2 例がクラスⅡからクラスⅠへ改善、13 例がクラスⅡ又はクラスⅢで不変であった。

ⅲ）PAH 症状

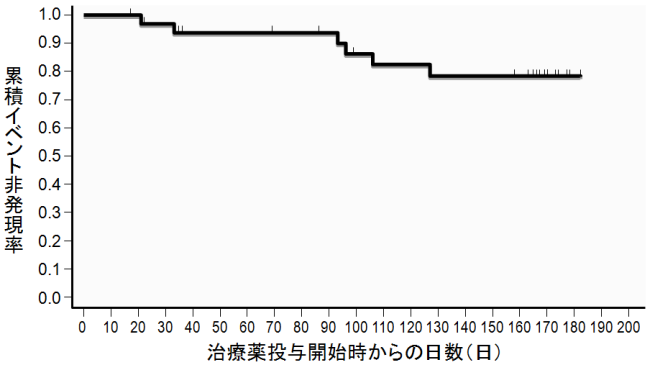
PAH 症状改善スコアの中央値［25%点－75%点］は、本剤投与 4 週後、8 週後及び 12 週後でそれぞれ、0.0［0.0－0.0］、0.0［-1.0－0.0］及び 0.0［0.0－0.0］であった。

ⅳ）臨床的悪化によるイベント発現までの時間

有効性解析対象例 33 例における、臨床的悪化によるイベント（死亡、最初の入院、併用禁止薬(療法)の使用又は使用のための中止)までの時間を Kaplan-Meier プロットで示した。

Epo 切替え例（18 例）

：投与開始時から 12 週後までに臨床的悪化による死亡例はなく、併用禁止薬使用のための中止が 1 例（発現までの時間は 33 日間)、最初の入院が 1 例（発現までの時間は 21 日間）であった。



臨床的悪化によるイベント発現までの時間

④安全性

有害事象は、皮下投与で 100.0%（18/18 例、116 件)、静脈内投与で 83.3%（10/12 例、42 件）に認められた。死亡は両投与経路ともに認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、皮下投与では 1 例（5.6%）に咽頭炎および動悸（各 1 件）が認められた。静脈内投与では 4 例（33.3%）にカテーテル留置部位感染、外傷性気胸、骨壊死、右室不全、下痢、嘔吐（各 1 件）が認められた。カテーテル留置部位感染、下痢および嘔吐は副作用であった。

中止に至った有害事象は、皮下投与で 2 例（11.1%)、静脈内投与で 3 例（25.0%）に認められた。中止理由は、皮下投与では肺動脈性肺高血圧症、注入部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位熱感、注入部位疼痛（各 1 例）であり、肺動脈性肺高血圧症を除き副作用であった。静脈内投与では、肺動脈性肺高血圧症（2 例)、右室不全（1 例）であり、肺動脈性肺高血圧症の 1 例は副作用であった。

副作用は、皮下投与で 100.0%（18/18 例、102 件)、静脈内投与で 58.3%（7/12 例、23 件）であった。有害事象の概要及び副作用の詳細を以下に示す

項目	全体	皮下投与例	静脈内投与例
解析対象例数	18 例	18 例	12 例*1
有害事象の発現例数（%）	18（100.0）	18（100.0）	10（ 83.3）
有害事象の発現件数	158	116	42
重度の有害事象の発現例数（%）	14（ 77.8）	13（ 72.2）	3（ 25.0）
死亡例数（%）	0（ 0.0）	0（ 0.0）	0（ 0.0）
副作用の発現例数（%）	18（100.0）	18（100.0）	7（ 58.3）
副作用の発現件数	125	102	23
重度の副作用の発現例数（%）	14（ 77.8）	9（ 69.2）	2（ 16.7）

*1：皮下投与開始例 18 例のうち、静脈内投与へ投与経路を変更した症例

＜MD070123P21 試験（Epo 切替え例）における副作用一覧＞

副作用の種類[a]		発現例数（%）		
		全体 ［18 例］	皮下投与 ［18 例］	静脈内投与 ［12 例[b]］
感染症及び寄生虫症	カテーテル留置部位感染	1（ 5.6）	0（ 0.0）	1（ 8.3）
精神障害	不眠症	2（ 11.1）	2（ 11.1）	0（ 0.0）
神経系障害	頭痛	5（ 27.8）	2（ 11.1）	3（25.0）
	浮動性めまい	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
心臓障害	動悸	2（ 11.1）	1（ 5.6）	1（ 8.3）
	右室不全	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
	心不全	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
血管障害	潮紅	3（ 16.7）	1（ 5.6）	2（16.7）
	ほてり	1（ 5.6）	0（ 0.0）	1（ 8.3）
	血管障害	1（ 5.6）	0（ 0.0）	1（ 8.3）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	肺動脈性肺高血圧症	2（ 11.1）	0（ 0.0）	2（16.7）
	鼻出血	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
胃腸障害	下痢	3（ 16.7）	1（ 5.6）	2（16.7）
	嘔吐	2（ 11.1）	1（ 5.6）	1（ 8.3）
	悪心	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
皮膚及び皮下組織障害	発疹	2（ 11.1）	1（ 5.6）	1（ 8.3）
	蕁麻疹	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	3（ 16.7）	1（ 5.6）	2（16.7）
	顎関節症候群	1（ 5.6）	0（ 0.0）	1（ 8.3）
	筋骨格痛	1（ 5.6）	0（ 0.0）	1（ 8.3）
生殖系及び乳房障害	不正子宮出血[c]	1（ 6.7）	1（ 6.7）	0（ 0.0）
一般・全身障害及び投与部位の状態	注入部位紅斑	18（100.0）	18（100.0）	0（ 0.0）
	注入部位疼痛	18（100.0）	18（100.0）	0（ 0.0）
	注入部位腫脹	18（100.0）	18（100.0）	0（ 0.0）
	注入部位熱感	16（ 88.9）	16（ 88.9）	0（ 0.0）
	注入部位硬結	7（ 38.9）	7（ 38.9）	0（ 0.0）
	注入部位そう痒感	2（ 11.1）	2（ 11.1）	0（ 0.0）
	異常感	2（ 11.1）	0（ 0.0）	2（16.7）
	注入部位出血	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
	熱感	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
	注入部位変色	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
	胸痛	1（ 5.6）	0（ 0.0）	1（ 8.3）
臨床検査	C-反応性蛋白増加	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
	白血球数増加	1（ 5.6）	1（ 5.6）	0（ 0.0）
	尿量減少	1（ 5.6）	0（ 0.0）	1（ 8.3）

a：副作用名は MedDRA/J ver15.0 に基づき、器官別大分類に分類し、基本語を記載
b：皮下投与開始例 18 例のうち、静脈内投与へ投与経路を変更した症例
c：女性（15 例）での発現率

2）安全性試験

■国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（皮下投与又は静脈内投与試験：MD070123P21/長期投与）

2012 年 1 月現在データ [11,13,15)]

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（皮下投与又は静脈内投与試験：MD070123P21/長期投与）の概要

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験
目的	PAH 患者における本剤の長期投与における有効性、安全性を検討する。
対象	MD070123P21 試験（短期投与）の主要評価期に本剤を投与された PAH 患者 33 例（継続投与期参加は 25 例）
主な登録基準	MD070123P21 試験（短期投与）において、継続投与期参加の同意が得られた PAH 患者
試験方法	用法：12 週間の主要評価期終了後、本剤の投与を継続した。継続投与期においては、理由を問わず、投与経路（皮下投与又は静脈内投与）の変更を許容した。 用量：継続投与期における本剤の投与速度は、1 週間当たり最大 2.5ng/kg/分までの増量を可とし、最大投与量 290ng/kg/分までの増量を可とした。 減量：原則、1 週間当たり 2.5ng/kg/分以下とした。
有効性評価項目	主要評価項目 ・6 分間歩行距離 ・血行動態パラメータ（心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数） 副次評価項目 ・修正ボルグスケール ・WHO 機能分類 ・PAH 症状　　他
安全性評価項目	有害事象、他

結果

①投与速度

投与 12 週、24 週、36 週及び 48 週後の投与速度の中央値［最小値－最大値］はそれぞれ 19.3［1.3－80.9］、26.3［10.0－80.9］、27.5［14.0－76.4］及び 30.5［14.0－78.9］ng/kg/分であった。投与継続例の投与期間は 0.9～2.6 年である。

②主要評価項目

ｉ）6 分間歩行距離

本剤投与開始時の 6 分間歩行距離の中央値［25%点－75%点］は 420.0［340.0－460.0］m であり、24 週後における 6 分間歩行距離の投与開始時からの変化量の中央値[25%点－75%点］は-10.0［-45.0－29.0］m であった。

ⅱ）血行動態パラメータ（心係数、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数）

投与 24 週後における血行動態パラメータは、次の通りであった。

主要評価項目	本剤投与開始時	24 週後の変化量*
6 分間歩行距離（m）	420.0［340.0－460.0］ （n=33）	-10.0［-45.0－29.0］ （n=25）
心係数（L/分/m²）	3.02［2.58－4.16］ （n=33）	-0.09［-0.31－0.26］ （n=25）
平均肺動脈圧（mmHg）	48.0［38－65］ （n=33）	2.0［-4－9］ （n=25）
肺血管抵抗係数（mmHg･分･m²/L）	12.0［8.7－17.5］ （n=33）	2.0［-1.8－3.6］ （n=25）

中央値［25%点－75%点］

※6 分間歩行距離は、臨床的悪化により未実施の場合はそれぞれ 0m に補完した。それ以外の理由により未実施の場合は直前のデータを LOCF で補完した。その他の有効性評価項目のデータが欠測となった場合、投与後のデータを対象に LOCF で補完した。

③副次評価項目

ⅰ）修正ボルグスケール

本剤投与開始時の修正ボルグスコア中央値［25%点－75%点］は 2［0－9］であり、投与 12 週後及び 24 週後はそれぞれ、3［0－10］及び 4［0－10］であった。

ⅱ）WHO 機能分類

WHO 機能分類は本剤投与開始時と比較して、投与 24 週後（継続投与期 1 期）に 3 例が改善（クラスⅡからクラスⅠが 1 例、クラスⅢからクラスⅡが 1 例、クラスⅣからクラスⅢが 1 例）、20 例が維持（クラスⅡ11 例、クラスⅢ9 例）であった。

継続投与期 1 期移行例 25 例中 12 例がトレプロスチニルの投与を継続している。これらの患者の WHO 機能分類は、トレプロスチニル投与開始時と比較して、4 例が改善、8 例が維持であった。

ⅲ）PAH 症状

本剤投与 24 週後の PAH 症状改善スコアの中央値［最小値－最大値］は 0［-5－4］であった。

本剤投与 24 週時の PAH 症状の重症度は、失神、めまい、胸痛、易疲労感、呼吸困難、浮腫、動悸のいずれも「重度」は認められず、「なし」又は「軽度」から「中等度」であった。

④安全性

継続投与期（12 週から 36 週まで）における有害事象は、84.0%（21/25 例、142 件）に認められた。死亡の発現件数は 2 例であった。因果関係を否定できない死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象の発現例数および件数は 7 例 11 件であった。

中止の原因となった有害事象の発現例数および件数は 2 例 2 件であった。

副作用は、68.0%（17/25 例、74 件）に認められた。主な副作用（2 例以上）は、下痢（6 例、24.0%）、カテーテル留置部位感染、ほてり（各 5 例、20.0%）、悪心（3 例、12.0%）、医療機器関連感染、頭痛、浮動性めまい、上腹部痛、四肢痛、顎痛、血中カリウム減少（各 2 例、8.0%）であった。

項目	継続投与期
解析対象例数	25 例
有害事象の発現例数（%）	21（84.0）
有害事象の発現件数	142
副作用の発現例数（%）	17（68.0）
副作用の発現件数	74

＜MD070123P21/長期投与における副作用一覧＞

副作用[a]の種類		発現例数（%）
感染症及び寄生虫症	カテーテル留置部位感染	5（20.0）
	医療機器関連感染	2（ 8.0）
	気管支炎	1（ 4.0）
	敗血症	1（ 4.0）
	感染性腸炎	1（ 4.0）
血液及びリンパ系障害	貧血	1（ 4.0）
	リンパ節症	1（ 4.0）
精神障害	不快気分	1（ 4.0）
神経系障害	頭痛	2（ 8.0）
	浮動性めまい	2（ 8.0）
	三叉神経痛	1（ 4.0）
眼障害	結膜出血	1（ 4.0）
	角膜障害	1（ 4.0）
	瞼裂斑炎	1（ 4.0）
耳及び迷路障害	耳鳴	1（ 4.0）
心臓障害	右室不全	1（ 4.0）
	動悸	1（ 4.0）
血管障害	ほてり	5（20.0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	肺動脈性肺高血圧症	1（ 4.0）
胃腸障害	下痢	6（24.0）
	悪心	3（12.0）
	上腹部痛	2（ 8.0）
	舌炎	1（ 4.0）
	流涎過多	1（ 4.0）

副作用[a]の種類		発現例数（%）
皮膚及び皮下組織障害	発疹	1（ 4.0）
	水疱	1（ 4.0）
	全身性そう痒感	1（ 4.0）
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	2（ 8.0）
	顎痛	2（ 8.0）
	顎関節症候群	1（ 4.0）
	筋肉痛	1（ 4.0）
生殖系及び乳房障害	不正子宮出血[b]	1（ 4.5）
一般・全身障害及び投与部位の状態	注入部位硬結	1（ 4.0）
	注入部位そう痒感	1（ 4.0）
	倦怠感	1（ 4.0）
	発熱	1（ 4.0）
	注入部位びらん	1（ 4.0）
	注射部位血管炎	1（ 4.0）
臨床検査	血中カリウム減少	2（ 8.0）
	血中コレステロール減少	1（ 4.0）
	血小板数減少	1（ 4.0）
	血中アルブミン減少	1（ 4.0）
	γ-GTP 増加	1（ 4.0）
	尿中血陽性	1（ 4.0）
	総蛋白減少	1（ 4.0）
	白血球数増加	1（ 4.0）
	血中 Al-P 増加	1（ 4.0）

a：副作用名は MedDRA/J ver15.0 に基づき、器官別大分類に分類し、基本語を記載

b：女性（22例）での発現率

＜海外臨床試験＞

■海外第Ⅲ相試験の 2 試験併合成績（P01:04 試験、P01:05 試験）[12,16)]

海外第Ⅲ相試験（P01:04 試験、P01:05 試験）の概要

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	本剤を 12 週間持続皮下投与したときの有効性、安全性を検討する。
実施国	P01:04：米国、カナダ、メキシコ P01:05：米国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、ポーランド、スペイン、イギリス
対象	PAH 患者 469 例　（本剤群 233 例　／プラセボ群 236 例）
主な登録基準	1）8 歳以上 75 歳以下の男女 2）NYHA 心機能分類：II～IV 度 3）前毛細血管性肺高血圧症 ・原発性肺高血圧症 ・強皮症、限局性強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、重複症候群に伴う肺高血圧症 ・先天性短絡性心疾患に伴う肺高血圧症 4）心臓カテーテル検査： ・平均肺動脈圧≧25mmHg（安静時） ・肺毛細血管楔入圧又は左室拡張終期圧≦15mmHg ・肺血管抵抗＞3mmHg･分/L
主な除外基準	1）治験参加前 30 日以内に Epo を静脈内投与 2）実質性肺疾患 3）門脈圧亢進症 4）夜間の酸素飽和度が 90%未満の睡眠時無呼吸 5）左心疾患 6）収縮期血圧＞160mmHg 又は拡張期血圧＞100mmHg の全身性高血圧
試験方法	用法：本剤群又はプラセボ群を、1 日 24 時間、12 週間注入ポンプを用いて持続皮下投与した。 用量：開始用量は 1.25ng/kg/分とし、PAH の微候及び症状、有害事象に基づいて用量を調整した。 ・開 始 時：1.25ng/kg/分から開始した。忍容性に問題が認められた場合は減量した。 ・ 2～4 週：1 週間当たり最大 1.25ng/kg/分の増量を可とした。 ・5～12 週：1 週間当たり最大 2.5ng/kg/分の増量を可とし、12 週までに最大 22.5ng/kg/分までの増加を可とした。12 週時は用量を変更しないこととした。 減量：1 週間当たり 2.5ng/kg/分とした。
有効性評価項目	主要評価項目 ・6 分間歩行距離（12 週時） 主要評価項目を支持する評価項目 ・死亡、移植及び臨床的悪化に伴う中止 ・呼吸困難－疲労度評定 ・PAH 徴候及び症状 副次評価項目 ・修正ボルグスケール ・QOL ・血行動態パラメータ（肺血管抵抗係数、心係数、平均肺動脈圧、他）
安全性評価項目	有害事象、他

注）効能又は効果に関連する注意（抜粋） 5.2 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。

結果

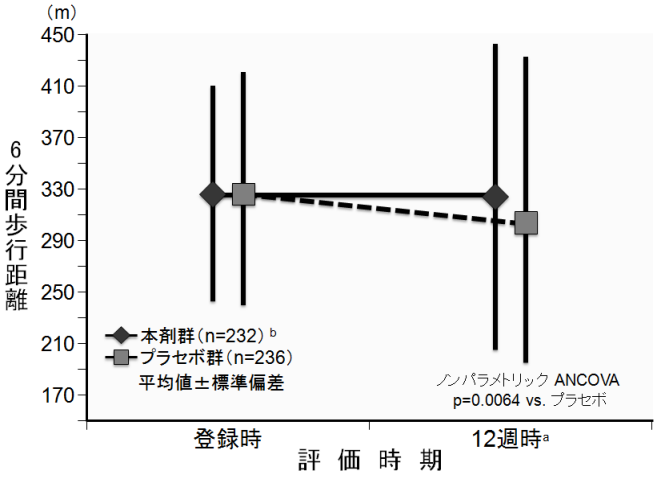
①投与速度

投与 1、6、12 週時の投与速度（中央値、範囲）はそれぞれ 2.3（0.0－2.5、n＝233）、5.5（0.0－12.5、n＝215）、8.2（0.0－22.5、n＝202）ng/kg/分であった。

②主要評価項目

ｉ）6 分間歩行距離

登録時の 6 分間歩行距離の中央値は、本剤群で 346.2m、プラセボ群で 341.5m であった。12 週時の変化量の中央値は、それぞれ 10.0m 及び 0.0m であり、両群間に有意差が認められた（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0064）。図には、平均値±標準偏差を示した。



6 分間歩行距離

a：歩行できなかった理由が臨床的悪化の場合は 0m を、それ以外の理由の場合は LOCF で補完した。
b：投与開始 9 日目に試験を中止し投与後のデータがない 1 例を除いた。

③主要評価項目を支持する評価項目

ｉ）死亡、移植及び臨床的悪化に伴う中止

臨床的悪化による投与中止、死亡又は移植は本剤群 233 例中 13 例（5.6%）、プラセボ群 236 例中 16 例（6.8%）であり、両群間の中止率は同様であった。

ⅱ）呼吸困難－疲労度評定

呼吸困難－疲労度評定の登録時からの変化量（6 週時及び 12 週時）の中央値［25%点－75%点］は、本剤群が 0.00［0.00－2.00］及び 1.00［0.00－2.00］であり、プラセボ群の 0.00［0.00－1.00］及び 0.00［-1.00－1.00］より有意な改善が認められた（p＝0.0001 及び p＜0.0001、Wilcoxon 順位和検定）。

評価項目	投与群	6 週時		12 週時	
		スコアの変化量 a	p 値 b	スコアの変化量 a	p 値 b
呼吸困難－疲労度評定	本剤	0.00［0.00－2.00］(n=218)	0.0001	1.00［0.00－2.00］(n=201)	<0.0001
	プラセボ	0.00［0.00－1.00］(n=227)		0.00［-1.00－1.00］(n=216)	

a：中央値［25%点－75%点］（例数）　b：Wilcoxon 順位和検定

ⅲ）PAH 微候及び症状

本剤群の PAH の徴候、症状スコア（易疲労感、呼吸困難など）の登録時からの変化量（6 週時及び 12 週時の平均値±標準偏差）は、本剤がプラセボ群に比較して有意な改善が認められた（p＝0.0048 及び p＜0.0001、Wilcoxon 順位和検定）。

評価項目	投与群	6 週時		12 週時	
		スコアの変化量 a	p 値 b	スコアの変化量 a	p 値 b
PAH の微候及び症状	本剤	1.0±2.2 (n=216)	0.0048	0.9±2.3 (n=201)	<0.0001
	プラセボ	0.3±1.9 (n=227)		-0.1±2.2 (n=217)	

a：平均値±標準偏差（例数）　b：Wilcoxon 順位和検定

④副次評価項目

ⅰ）修正ボルグスケール

修正ボルグスコアの登録時からの変化量（6 週時及び 12 週時）の中央値［25%点－75%点］は、本剤群が-0.50［-1.5－0.20］及び-1.00［-2.00－0.00］であり、プラセボ群の 0.00［-1.00－1.00］及び 0.00［-1.00－1.00］より有意な改善が認められた（p＝0.0004 及び p＜0.0001、Wilcoxon 順位和検定）。

評価項目	投与群	6 週時		12 週時	
		スコアの変化量 a	p 値 b	スコアの変化量 a	p 値 b
修正ボルグスケール	本剤	-0.50［-1.5－0.20］(n=213)	0.0004	-1.00［-2.00－0.00］(n=200)	<0.0001
	プラセボ	0.00［-1.00－1.00］(n=219)		0.00［-1.00－1.00］(n=207)	

a：中央値［25%点－75%点］（例数）　b：Wilcoxon 順位和検定

ⅱ）QOL（参考情報）:登録時からのスコア変化量（12 週時）

登録時からの QOL スコアの変化量（12 週時）の中央値［25%点―75%点］は、身体的側面では、本剤群が - 5.0［-11.0―1.0］であり、プラセボ群の-1.0［-7.0―3.0］に比し有意に大きかった（p*＝0.0064）。精神面的側面では、本剤群が-1.0［-4.0－2.0］、プラセボ群が-1.0［-4.0－2.0］（p*＝0.3678）、総合 QOL は本剤群が-6.0［-19.1－8.0］、プラセボ群が-3.0［-14.0－7.0］（p*＝0.1746）であり、精神面的側面および総合 QOL ともに、両群間に有意差はなかった。　＊：Wilcoxon 順位和検定

ⅲ）血行動態パラメータ

本剤投与群はプラセボ群に比較して、心係数及び混合静脈血酸素飽和度は有意に増加し、平均右心房圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数及び体血管抵抗係数は有意に低下した。

血行動態パラメーターの変化量

評価項目	本剤群 （163－199 例）	プラセボ群 （182－215 例）	p 値 （ANCOVA）
平均右心房圧（mmHg）	-0.5±5.0	1.4±4.8	0.0002
平均肺動脈圧（mmHg）	-2.3±7.3	0.7±8.5	0.0003
心係数（L/分/m^2）	0.12±0.58	-0.06±0.55	<0.0001
肺血管抵抗係数（mmHg･分･m^2/L）	-3.54±8.16	1.20±7.85	<0.0001
体血管抵抗係数（mmHg･分･m^2/L）	-3.54±12.65	-0.80±11.75	0.0012
混合静脈血酸素飽和度（%）	2.0±10.3	-1.4±8.8	0.0001

平均値±標準偏差

⑤安全性

本剤群における有害事象は、97.9%（231/236 例、1,773 件）、副作用は、96.6%（228/236 例、1,343 件）に認められた。

主な副作用は、注入部位疼痛（84.7%）、注入部位反応（83.1%）、頭痛（23.3%）、下痢（21.6%）、注入部位出血/挫傷（21.2%）、悪心（18.6%）、顎痛（12.7%）、発疹（11.4%）、疼痛（9.7%）、血管拡張（9.7%）、浮腫（7.6%）、瘙痒症（6.8%）であった。本剤群の重篤な副作用は、嘔吐（2 例）、注入部位疼痛、注入部位反応、頭痛、疼痛、頸部痛、脱水、下痢、出血性胃炎、メレナ、溶血性貧血、心不全（各 1 例）であった。本剤群の心不全を発現した 1 例に因果関係が否定できない死亡例が認められた。

プラセボ群における有害事象は、93.6%（218/233 例、1,048 件）、副作用は、66.1%（154/233 例、439 件）に認められた。主な副作用は、注入部位疼痛（24.9%）、注入部位反応（21.9%）、注入部位出血/挫傷（21.5%）、頭痛（11.6%）、悪心（10.7%）、下痢（9.9%）、斑状出血（6.4%）、疼痛（6.0%）であった。

有害事象による中止は、本剤群およびプラセボ群で、それぞれ 7.6%（18/236 例）および 0.4%（1/233 例）に認められ、本剤群はいずれも副作用と判断された。2 例以上に認められた本剤群における中止に至った有害事象は、注入部位疼痛（17 例）、注入部位反応（7 例）、注入部位出血/挫傷（2 例）であり、いずれも注入部位の局所反応であった。

項目	本剤群	プラセボ群
評価対象例数	236例*	233例
有害事象の発現例数（%）	231（ 97.9）	218（93.6）
有害事象の発現件数	1,773	1,048
重度の有害事象の発現例数（%）	146（ 61.9）	47（20.2）
死亡例数（%）	9（ 3.8）	10（ 4.3）
副作用の発現例数（%）	228（96.6）	154（66.1）
副作用の発現件数	1,343	439
重篤な副作用の発現例数（%）	8（ 3.4）	1（ 0.4）

＊プラセボ群にもかかわらず、誤ってトレプロスチニルが投与された 3 例を含む。

＜P01:04 試験、P01:05 試験における副作用一覧＞

副作用の種類[a]		副作用[b]の発現例数（%）	
		本剤群［236 例］	プラセボ群［233 例］
全身系	頭痛	55（23.3）	27（11.6）
	顎痛	30（12.7）	9（ 3.9）
	疼痛[c]	23（ 9.7）	14（ 6.0）
	インフルエンザ症候群	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	無力症	7（ 3.0）	1（ 0.4）
	胸痛	4（ 1.7）	4（ 1.7）
	腹痛	7（ 3.0）	4（ 1.7）
	背部痛	3（ 1.3）	3（ 1.3）
	蜂巣炎	2（ 0.8）	1（ 0.4）
	注射部位反応	2（ 0.8）	0（ 0.0）
	頚部痛	2（ 0.8）	0（ 0.0）
	倦怠感	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	注射部位疼痛	1（ 0.4）	1（ 0.4）
	腹部腫脹	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	悪寒	1（ 0.4）	1（ 0.4）
	薬物濃度減少	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	偶発的過量投与	1（ 0.4）	0（ 0.0）
心・血管系	低血圧	7（ 3.0）	2（ 0.9）
	心不全	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	出血	3（ 1.3）	10（ 4.3）
	失神	0（ 0.0）	1（ 0.4）
	頻脈	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	動悸	1（ 0.4）	1（ 0.4）
	上室性頻脈	0（ 0.0）	1（ 0.4）
	片頭痛	2（ 0.8）	0（ 0.0）
	体位性低血圧	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	うっ血性心不全	0（ 0.0）	1（ 0.4）
消化器系	下痢	51（21.6）	23（ 9.9）
	悪心	44（18.6）	25（10.7）
	嘔吐	10（ 4.2）	7（ 3.0）
	食欲不振	6（ 2.5）	2（ 0.9）
	悪心及び嘔吐	1（ 0.4）	1（ 0.4）
	メレナ	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	消化不良	1（ 0.4）	1（ 0.4）
	直腸障害	0（ 0.0）	1（ 0.4）
	出血性胃炎	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	肝腫大	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	異常便	0（ 0.0）	1（ 0.4）
血液/リンパ系	斑状出血	6（ 2.5）	15（ 6.4）
	点状出血	2（ 0.8）	2（ 0.9）
	溶血性貧血	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	紫斑	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	血小板減少症	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	好酸球増加症	1（ 0.4）	0（ 0.0）

a：COSTART ver.5（FDA によって作成され、公表された用語体系：Coding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms）

b：因果関係の判定基準；因果関係は「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「明らかに関連あり」の 3 段階で評価され、「関連あるかもしれない」、「明らかに関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。

c：腹痛、背部痛、乳房痛、胸痛、側腹部痛、注射部位疼痛、頚部痛、骨盤痛以外の疼痛、筋痙攣又は疼痛

（P01:04 試験、P01:05 試験における副作用一覧のつづき）

副作用の種類 [a]		副作用 [b] 発現例数（%）	
		本剤群［236 例］	プラセボ群［233 例］
代謝/栄養系	浮腫	18（ 7.6）	2（ 0.9）
	末梢性浮腫	0（ 0.0）	2（ 0.9）
	脱水	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	血清 GOT 増加	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	ビリルビン血症	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	チアノーゼ	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	クレアチニン増加	0（ 0.0）	1（ 0.4）
筋骨格系	筋肉痛	2（ 0.8）	0（ 0.0）
	下肢痙攣	2（ 0.8）	3（ 1.3）
	関節痛	2（ 0.8）	1（ 0.4）
	腱障害	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	関節症	0（ 0.0）	1（ 0.4）
神経系	血管拡張	23（ 9.7）	9（ 3.9）
	浮動性めまい	10（ 4.2）	9（ 3.9）
	不眠症	8（ 3.4）	1（ 0.4）
	不安	1（ 0.4）	2（ 0.9）
	錯感覚	2（ 0.8）	2（ 0.9）
	神経過敏	1（ 0.4）	3（ 1.3）
	思考異常	0（ 0.0）	1（ 0.4）
	異常歩行	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	振戦	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	離脱症候群	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	感覚鈍麻	0（ 0.0）	1（ 0.4）
呼吸器系	咽頭炎	0（ 0.0）	1（ 0.4）
	鼻出血	3（ 1.3）	0（ 0.0）
	呼吸困難	3（ 1.3）	2（ 0.9）
	咳嗽増加	2（ 0.8）	2（ 0.9）
	肺高血圧症	0（ 0.0）	1（ 0.4）
	音声変調	1（ 0.4）	0（ 0.0）
皮膚／付属器系	注入部位疼痛	200（84.7）	58（24.9）
	注入部位反応 [d]	196（83.1）	51（21.9）
	注入部位出血/挫傷	50（21.2）	50（21.5）
	発疹	27（11.4）	16（ 6.9）
	そう痒症	16（ 6.8）	6（ 2.6）
	接触性皮膚炎	2（ 0.8）	0（ 0.0）
	発汗	3（ 1.3）	0（ 0.0）
	斑状丘疹状皮疹	1（ 0.4）	1（ 0.4）
	脱毛症	0（ 0.0）	1（ 0.4）
	剥脱性皮膚炎	0（ 0.0）	1（ 0.4）
特殊感覚器	網膜静脈血栓症	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	弱視	0（ 0.0）	1（ 0.4）
泌尿生殖器系	乳房痛	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	女性乳汁分泌	1（ 0.4）	0（ 0.0）
	インポテンス	1（ 0.4）	0（ 0.0）

a：COSTART ver.5（FDA によって作成され、公表された用語体系：Coding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms）
b：因果関係の判定基準；因果関係は「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「明らかに関連あり」の 3 段階で評価され、「関連あるかもしれない」、「明らかに関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
d：注入部位の紅斑、硬結、熱/灼熱感、そう痒など（注入部位疼痛、注入部位出血/挫傷以外）

■海外第Ⅳ相試験（静脈内投与：RIV-PH-402 試験）[17,18]

海外第Ⅳ相試験（静脈内投与：RIV-PH-402 試験）の概要

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	本剤を 12 週間持続静脈内投与したときの有効性、安全性を検討する。
実施国	インド
対象	PAH 患者 44 例 ・本剤群 30 例 ・プラセボ群 14 例
主な登録基準	1）16 歳以上 75 歳以下の男女 2）NYHA 心機能分類：Ⅲ～Ⅳ度 3）PAH： ・原発性肺高血圧症（特発性／遺伝性 PAH） ・結合組織病性血管疾患に伴う PAH ・ヒト免疫不全ウイルス感染に伴う PAH 4）心臓カテーテル検査： ・平均肺動脈圧＞35mmHg（安静時） ・肺毛細血管楔入圧又は左室拡張終期圧＜16mmHg ・肺血管抵抗＞5mmHg･分/L
主な除外基準	治験参加前 30 日以内に Epo を静脈内投与
試験方法	用法：本剤又はプラセボを 1 日 24 時間、12 週間、留置した中心静脈カテーテルから注入ポンプを用いて持続静脈内投与した。 用量：開始用量は 4.0ng/kg/分とし、PAH の微候及び症状、忍容性に基づいて用量を調整した。 ・増量：1 日当たり最大 4.0ng/kg/分、1 週当たり最大 8.0 ng/kg/分 ・最大投与量：100.0ng/kg/分
有効性評価項目	主要評価項目 ・6 分間歩行距離（12 週時） 副次評価項目 ・修正ボルグスケール ・呼吸困難－疲労度評定 ・NYHA 心機能分類、他
安全性評価項目	有害事象、他

注）本剤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。

結果

①投与速度

投与 12 週後の投与速度の中央値（最小値－最大値）は、80.0（36－100）ng/kg/分（n=23）であった。

②主要評価項目

ｉ）6 分間歩行距離

投与 12 週後の 6 分間歩行距離の変化量（中央値）は、本剤群では 89.0m（n=30）、プラセボ群では 13.0m（n=14）、差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）は 83.0m であった。また、投与 12 週後における両群間の 6 分間歩行距離には、統計学的に有意な差が認められた（ノンパラメトリック ANCOVA 検定、p=0.0077）。

③副次評価項目

ｉ）修正ボルグスケール

投与 12 週後の修正ボルグスコアの変化量（中央値）は、本剤群では-1.0（n=30）、プラセボ群では 0.0（n=14）、差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）は-2.0 であり、プラセボ群と比較して本剤群では統計学的に有意に改善した（Wilcoxon 順位和検定、p=0.0231）。

ⅱ）呼吸困難－疲労度評定

投与 12 週後の呼吸困難－疲労度評定の変化量（中央値）は、本剤群では 2.0（n=25）、プラセボ群では 0.0（n=13）、差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）は 2.0 で、プラセボ群に比較して本剤群では高値であったが、統計学的に有意な差ではなかった（Wilcoxon 順位和検定、p=0.0504）。

ⅲ）NYHA 心機能分類

NYHA 心機能分類が改善した被験者割合は本剤群 50.0%（15 例/30 例）、プラセボ群 21%（3 例/14 例）であった。

④副作用

副作用は、本剤群の 30 例中 21 例（70%）に 106 件、プラセボ群の 14 例中 5 例（36%）に 23 件認められた。

本剤群の主な副作用は、胃腸障害 16 例（53%）、頭痛 11 例（37%）、四肢痛 10 例（33%）、嘔吐 9 例（30%）、顎痛 8 例（27%）、悪心 6 例（20%）、下痢 6 例（20%）、疼痛 3 例（10%）であった。

本剤群の重篤な副作用は、血栓性静脈炎（1 例）であった。本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

有害事象による中止は、本剤群およびプラセボ群で、それぞれ 3%（1/30 例）および 14%（2/14 例）認められ、いずれも因果関係はないと判断された。

中止に至った有害事象は、本剤群ではシュードモナス性敗血症（1 件）、プラセボ群では、肺硬化、肺塞栓症、頭痛（各 1 件）であった。

項目	本剤群	プラセボ群
評価対象例数	**30例***	**14例**
有害事象の発現例数（%）	29（ 97）	14（100）
有害事象の発現件数	285	124
重度の有害事象の発現例数（%）	15（ 50）	10（ 71）
死亡例数（%）	3（ 10）	5（ 36）
副作用の発現例数（%）	21（ 70）	5（ 36）
副作用の発現件数	106	23
重篤な副作用の発現例数（%）	1（ 3）	1（ 7）

＜RIV-PH-402 試験における副作用一覧＞

副作用[a]の種類		発現例数（%）	
		本剤群［30 例］	プラセボ群［14 例］
心臓障害	動悸	1（ 3）	0（ 0）
眼障害	霧視	1（ 3）	0（ 0）
胃腸障害	嘔吐	9（30）	2（14）
	悪心	6（20）	2（14）
	下痢	6（20）	1（ 7）
	排便回数増加	3（10）	0（ 0）
	消化不良	1（ 3）	1（ 7）
	心窩部不快感	1（ 3）	0（ 0）
	おくび	1（ 3）	0（ 0）
	腹痛	0（ 0）	1（ 7）
	腹部不快感	0（ 0）	1（ 7）
	口内乾燥	0（ 0）	1（ 7）
	嚥下障害	0（ 0）	1（ 7）
全身障害及び投与局所様態	疼痛	3（10）	1（ 7）
	胸痛	1（ 3）	1（ 7）
	顔面浮腫	1（ 3）	0（ 0）
	発熱	0（ 0）	1（ 7）
感染症及び寄生虫症	カテーテル留置部位感染	1（ 3）	0（ 0）
代謝及び栄養障害	食欲不振	1（ 3）	1（ 7）
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	10（33）	0（ 0）
	顎痛	8（27）	0（ 0）
	背部痛	1（ 3）	0（ 0）
	関節痛	1（ 3）	0（ 0）
	筋痙縮	1（ 3）	0（ 0）
	筋攣縮	1（ 3）	0（ 0）
神経系障害	頭痛	11（37）	1（ 7）
	浮動性めまい	1（ 3）	2（14）
	灼熱感	1（ 3）	0（ 0）
	感覚鈍麻	1（ 3）	0（ 0）
精神障害	不眠症	1（ 3）	0（ 0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	2（ 7）	0（ 0）
	咽喉頭疼痛	1（ 3）	0（ 0）
	鼻閉	1（ 3）	0（ 0）
	しゃっくり	0（ 0）	1（ 7）
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	0（ 0）	1（ 7）
	紅斑	0（ 0）	1（ 7）
血管障害	血栓性静脈炎	1（ 3）	1（ 7）
	潮紅	1（ 3）	0（ 0）

a：MedDRA 8.1

■海外第Ⅳ相試験（切替えプラセボ対照試験：P01:13 試験）[19,20]

海外第Ⅳ相試験（皮下投与：P01:13 試験）の概要

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	エポプロステノール（Epo）から本剤の持続皮下投与へ切替えたときの有効性、安全性を検討する。
実施国	米国
対象	PAH 患者 22 例 ・本剤群 14 例 ・プラセボ群 8 例
主な登録基準	1）18 歳以上 75 歳以下の男女 2）WHO 機能分類：クラスⅡ～Ⅲ 3）PAH： ・原発性肺高血圧症 ・強皮症、先天性短絡性心疾患、ヒト免疫不全ウイルス感染、門脈肺高血圧症に伴う PAH 4）6 分間歩行距離：250m 以上 5）治験参加前 3 ヵ月以上 Epo を投与 6）Epo の投与量が 10～75ng/kg/分で、治験参加前 15 日以上、投与量の変更なし
主な除外基準	1）実質性肺疾患 2）門脈圧亢進症 3）睡眠時無呼吸 4）左心疾患 5）その他の肺高血圧症に関連した疾患（鎌状赤血球貧血、住血吸虫症） 6）収縮期血圧＞160mmHg 又は拡張期血圧＞100mmHg の全身性高血圧 7）試験前 30 日以内にボセンタンや他のエンドセリン受容体拮抗薬による治療を受けた患者（併用不可）
試験方法	用法：本剤又はプラセボを、注入ポンプを用いて持続皮下投与した。 用量：本剤又はプラセボを試験 1 日目の Epo 投与量の 10%から投与を開始し、Epo 投与量を減少させながら、本剤又はプラセボの投与量を Epo 投与量の 110%を目指して増量し、2 週間以内に切替えを終了させた。その後、原則、1 週あたり 5ng/kg/分ごと増量し、最大 8 週まで投与した。投与量は PAH の徴候及び症状、有害事象に基づいて調整した。
有効性評価項目	主要評価項目 ・臨床的悪化（Epo の再投与や再入院又は死亡）までの時間 副次評価項目 ・6 分間歩行距離 ・修正ボルグスケール ・呼吸困難－疲労度評定、他
安全性評価項目	有害事象、他

注）本剤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。

注）効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.2 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。
5.3 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。

結果

①投与速度

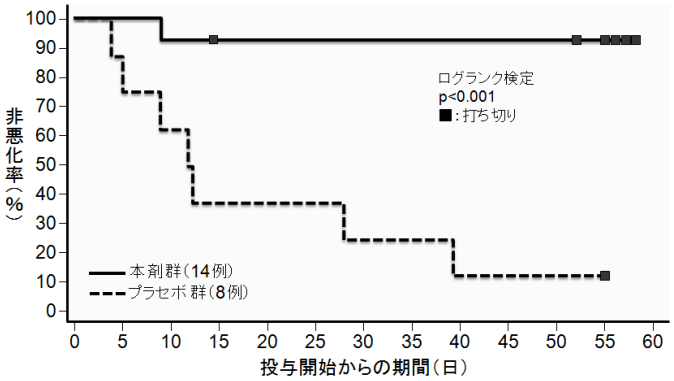
切替え終了時（切替え完了までの平均日数は 7 日）の本剤の投与速度の中央値［最小値－最大値］は 23.5［8.6－56.7］ng/kg/分（n=14）であった。

②主要評価項目

ｉ）臨床的悪化までの時間

臨床的悪化による中止例は、本剤群では 14 例中 1 例、プラセボ群では 8 例中 7 例であり、プラセボ群の 7 例はいずれも Epo の再投与を行った。本剤群の 1 例は Epo 治療を拒否したため非盲検下で本剤を投与した。

臨床的悪化までの時間において、両群間に有意差が認められた（Log-rank 検定、p<0.001）。



臨床的悪化までの時間

③副次評価項目

ｉ）6 分間歩行距離

6 分間歩行距離の変化量（8 週時）の中央値は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 21.5m 及び-386.5m であり、両群間に有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定、p=0.004）。

ⅱ）修正ボルグスケール

修正ボルグスコアの変化量（8 週時）の中央値は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 0.0 点及び 6.50 点であり、両群間に有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定、p=0.002）。

ⅲ）呼吸困難－疲労度評定

呼吸困難－疲労度評定の変化量（8 週時）の中央値は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ -0.5 点及び-6.5 点であり、両群間に有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定、p=0.002）。

④安全性

本剤群における有害事象は 100%（14/14 例、150 件）、副作用は 100%（14/14 例、79 件）に認められた。主な副作用は、注入部位疼痛（13 例、93%）、注入部位紅斑（10 例、71%）、頭痛（6 例、43%）、下痢 NOS*（5 例、36%）、潮紅、悪心及び嘔吐 NOS*（各 4 例、29%）、注入部位硬結（3 例、21%）であった。

プラセボ群における有害事象 100%（8/8 例、68 件）、副作用は 63%（5/8 例、14 件）に認められた。主な副作用は、注入部位疼痛（3 例、38%）、肺高血圧症 NOS*（2 例、25%）であった。死亡例は認められなかった。

＊NOS：Not Otherwise Specified：詳細不明

その他の重篤な有害事象は、本剤群およびプラセボ群で、それぞれ 5 例（36%）および 3 例（38%）であり、そのうち、副作用は、それぞれ 1 例（7%）および 2 例（25%）であった。本剤群の重篤な有害事象の内容は、失神/右室不全、カテーテル関連感染/ループス心膜炎/多発性漿膜炎、ブドウ球菌感染、血管迷走神経性失神、肺高血圧症 NOS（各 1 例）であった。失神/右室不全は本剤の用量不足により発現したため、副作用と判断された。本剤の増量により消失した。プラセボ群では、肺高血圧症 NOS（2 例）、右室不全（1 例）が認められたが、そのうち副作用は、肺高血圧症 NOS（2 例）であった。
有害事象による中止は本剤群に 14 例中 1 例（7%）、注入部位疼痛と注入部位紅斑があり、副作用であった。

項目	本剤群	プラセボ群
解析対象症例数	14例	8例
有害事象の発現例数（%）	14（100）	8（100）
有害事象の発現件数	150	68
副作用の発現例数（%）	14（100）	5（ 63）
副作用の発現件数	79	14

＜P01:13 試験における副作用一覧＞

副作用の種類 [a]		発現例数（%）	
		本剤群［14 例］	プラセボ群［8 例］
感染症及び寄生虫症	蜂巣炎	1（ 7）	0（ 0）
心臓障害	動悸	1（ 7）	1（13）
	右室不全	1（ 7）	0（ 0）
	洞性頻脈	1（ 7）	0（ 0）
神経系障害	頭痛	6（43）	1（13）
	浮動性めまい	2（14）	1（13）
	失神	1（ 7）	0（ 0）
血管障害	潮紅	4（29）	0（ 0）
	間欠性跛行	1（ 7）	0（ 0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	0（ 0）	1（13）
	肺高血圧症 NOS	0（ 0）	2（25）
胃腸障害	下痢 NOS	5（36）	0（ 0）
	悪心	4（29）	0（ 0）
	嘔吐 NOS	4（29）	0（ 0）
皮膚及び皮下組織障害	紅斑	1（ 7）	0（ 0）
	そう痒症	1（ 7）	0（ 0）
	全身性皮疹	1（ 7）	0（ 0）
筋骨格系及び結合組織障害	顎痛	2（14）	0（ 0）
	四肢痛	1（ 7）	1（13）
	局所腫脹	1（ 7）	0（ 0）
全身障害及び投与局所様態	注入部位疼痛	13（93）	3（38）
	注入部位紅斑	10（71）	0（ 0）
	注入部位硬結	3（21）	0（ 0）
	注入部位腫脹	2（14）	0（ 0）
	注射部位そう痒感	2（14）	0（ 0）
	注入部位熱感	2（14）	0（ 0）
	注射部位紅斑	1（ 7）	0（ 0）
	注射部位出血	1（ 7）	0（ 0）
	注射部位疼痛	1（ 7）	0（ 0）
	注射部位腫脹	1（ 7）	0（ 0）
	注入部位炎症	1（ 7）	0（ 0）
	全身浮腫	0（ 0）	1（13）
	注入部位圧痛	0（ 0）	1（13）

a：MedDRA ver. 6.0　　NOS：Not Otherwise Specified：詳細不明

■海外長期投与試験（皮下投与：P01:06 試験）[21-23]

海外長期投与試験（P01:06 試験）の概要

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験
目的	本剤の長期持続皮下投与における有効性、安全性を検討する。
実施国	米国他合計 13 ヵ国
対象	PAH 患者 860 例 ・P01:03 よりの継続例：24 例 ・P01:04/P01:05 よりの継続例：399 例 ・新規登録例：437 例
主な登録基準	継続例 ・P01:03 よりの継続例：8 週時の評価を終了した患者 ・P01:04/P01:05よりの継続例：12週時の評価を終了した患者 新規登録例（P01:04/P01:05試験に準じる） 1）NYHA 心機能分類：II～IV 度 2）前毛細血管性肺高血圧症
試験方法	用法：本剤を注入ポンプを用いて持続皮下投与した。 用量：P01:03、P01:04/P01:05 で本剤が投与されていた例 前試験での最終投与量を本試験での初期投与量とした。投与量は PAH の徴候及び症状に基づいて調整した。 増量の上限は、1 週間当たり 2.5ng/kg/分までとした。 P01:03、P01:04/P01:05 でのプラセボ投与群、新規登録例 1.25ng/kg/分又は必要に応じてさらに低用量から投与を開始し、投与量は PAH の徴候及び症状に基づいて調整した。 増量の上限は、最初の 2～4 週間は 1 週間当たり最大 1.25ng/kg/分、その後は 1 週間当たり最大 2.5ng/kg/分とした。 減量：有害事象の発現や忍容性に問題が認められた場合には、忍容性に問題がない投与量まで減量させた。減量は、治験開始時には P01:03 と同様に 1 日当たり 5.0ng/kg/分としたが、その後、P01:04 及び P01:05 が開始されたことから、P01:04 及び P01:05 と同様に 1 週間当たり 2.5ng/kg/分で減量することに変更した。その後、本試験で、本剤の急な中止から 24 時間以内の死亡例が 2 例あったことから、最大で 1 日おきに 1.25ng/kg/分で減量するに変更した。
有効性評価項目	生存率、他
安全性評価項目	有害事象、他

注）本剤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皮下投与又は持続静脈内投与を開始する。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。

結果

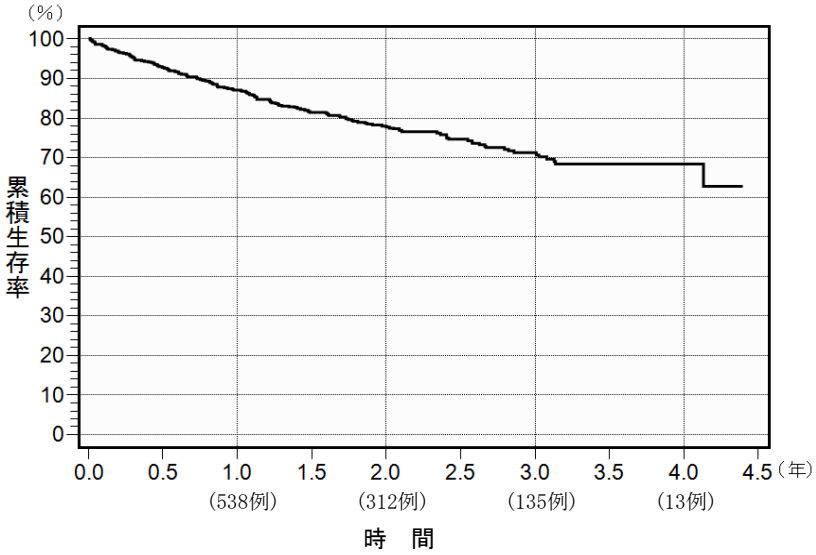
①投与速度

本剤投与速度は投与期間に伴って増加し、平均投与速度は 6 ヵ月時 16.47ng/kg/分（n=669）、12 ヵ月時 25.96ng/kg/分（n=546）、18 ヵ月時 32.76ng/kg/分（n=423）、24 ヵ月時 36.33ng/kg/分（n=318）、36 ヵ月時 41.90ng/kg/分（n=150）、48 ヵ月時 41.96ng/kg/分（n=19）であった。平均投与期間は 1.6 年であり、最大投与期間は 4.6 年であった。

②有効性評価項目

ｉ）生存率

全被験者（n=860）を対象としたとき、Kaplan-Meier 法による累積生存率の推定値（両側95%信頼区間）は 1 年（n=538）では 87%（84－89%）、2 年（n=312）では 78%（75－81%）、3 年（n=135）では 71%（67－75%）、4 年（n=13）では 68%（63－73%）であった。PPH 患者（n=332）を対象としたときの生存曲線を米国国立衛生研究所（NIH）が作成した生存率予測モデル式と比較したところ、本剤投与例の生存率は NIH の推定値に比し、良好であった。



累積生存率（Kaplan-Meier 推定量）

③安全性

副作用は 860 例中 829 例（96.4%）に認められ、主な副作用は、注入部位疼痛（92.1%）、注入部位反応（80.7%）、下痢（42.4%）、悪心（27.3%）、頭痛（24.9%）、顎痛（22.7%）、注入部位出血/挫傷（19.8%）、疼痛（16.2%）、血管拡張（13.4%）、食欲不振（10.3%）、発疹（10.2%）であった。

重度の副作用は、注入部位疼痛（35.0%）、注入部位反応（15.3%）、頭痛（1.7%）、疼痛（1.4%）、失神（0.7%）、呼吸困難（0.5%）、心不全（0.3%）、肺高血圧症（0.2%）、無呼吸（0.1%）であり、その多くは注入部位疼痛及び注入部位反応であった。

本剤との因果関係を否定できない死亡例は、65 歳の女性で PAH の進行による右心不全を合併した症例に認められた。

重篤な有害事象（死亡を含む）は 415 例（48%）で、重篤な副作用（死亡を含む）は 62 例（7%）であった。

中止に至った有害事象は、199 例（23%）で、主な内容は、注入部位疼痛、注人部位反応であった。

2%以上に認められた重篤な有害事象（死亡を含む）は、心不全（14.2%）、肺高血圧症（8.8%）、失神（4.4%）、肺炎（4.3%）、呼吸困難（3.3%）、無呼吸（2.3%）、胸痛、脱水（各 2.1%）、喀血、敗血症、うっ血性心不全（各 2.0%）であった。2%以上に認められた重篤な副作用は認められなかった。

2%以上に認められた中止に至った有害事象は、注入部位疼痛（21.2%）、注入部位反応（4.3%）であった。

＜海外長期投与試験（P01:06 試験）における副作用一覧＞

副作用の種類 [a]		副作用発現例数（%）	副作用の種類 [a]		副作用発現例数（%）
全身系	頭痛	214（24.9）	心・血管系	期外収縮	1（ 0.1）
	顎痛	195（22.7）		心ブロック	1（ 0.1）
	疼痛 [b]	139（16.2）	消化器系	下痢	365（42.4）
	無力症	30（ 3.5）		悪心	235（27.3）
	腹痛	29（ 3.4）		食欲不振	89（10.3）
	背部痛	17（ 2.0）		嘔吐	61（ 7.1）
	胸痛	11（ 1.3）		悪心及び嘔吐	16（ 1.9）
	腹部腫脹	7（ 0.8）		消化不良	10（ 1.2）
	骨盤痛	6（ 0.7）		鼓腸	6（ 0.7）
	蜂巣炎	6（ 0.7）		便秘	5（ 0.6）
	顔面浮腫	4（ 0.5）		胃腸障害	4（ 0.5）
	インフルエンザ症候群	3（ 0.3）		大腸炎	2（ 0.2）
	事故による外傷	2（ 0.2）		胃腸炎	1（ 0.1）
	腹水	2（ 0.2）		直腸障害	1（ 0.1）
	悪寒	2（ 0.2）		胃腸出血	1（ 0.1）
	倦怠感	2（ 0.2）		直腸出血	1（ 0.1）
	臨床検査異常	2（ 0.2）		メレナ	1（ 0.1）
	過量投与	2（ 0.2）		嚥下障害	1（ 0.1）
	膿瘍	2（ 0.2）		便異常	1（ 0.1）
	注射部位反応	2（ 0.2）		肝炎	1（ 0.1）
	感染	1（ 0.1）		おくび	1（ 0.1）
	発熱	1（ 0.1）		吐血	1（ 0.1）
	ウイルス感染	1（ 0.1）		肝損傷	1（ 0.1）
	頚部痛	1（ 0.1）		悪心・嘔吐及び下痢	1（ 0.1）
	注射部位出血	1（ 0.1）		齲歯	1（ 0.1）
	注射部位浮腫	1（ 0.1）	内分泌系	舌浮腫	1（ 0.1）
	偶発的過量投与	1（ 0.1）		甲状腺機能低下症	1（ 0.1）
	胸骨下痛	1（ 0.1）	血液/リンパ系	副腎皮質機能不全	1（ 0.1）
	肉芽腫	1（ 0.1）		リンパ節症	11（ 1.3）
	評価不能の反応	1（ 0.1）		血小板減少症	6（ 0.7）
心・血管系	低血圧	32（ 3.7）		斑状出血	5（ 0.6）
	失神	15（ 1.7）		白血球減少症	2（ 0.2）
	動悸	12（ 1.4）		プロトロンビン減少	2（ 0.2）
	頻脈	7（ 0.8）		貧血	1（ 0.1）
	片頭痛	6（ 0.7）		低色素性貧血	1（ 0.1）
	心停止	6（ 0.7）		点状出血	1（ 0.1）
	心不全	4（ 0.5）	代謝/栄養系	体重減少	21（ 2.4）
	上室性頻脈	4（ 0.5）		浮腫	13（ 1.5）
	出血	3（ 0.3）		末梢性浮腫	12（ 1.4）
	不整脈	3（ 0.3）		鉄欠乏性貧血	4（ 0.5）
	心嚢液貯留	2（ 0.2）		チアノーゼ	2（ 0.2）
	静脈瘤	2（ 0.2）		ビリルビン血症	2（ 0.2）
	心房粗動	1（ 0.1）		脱水	1（ 0.1）
	体位性低血圧	1（ 0.1）		血液量増加症	1（ 0.1）

a：COSTART ver.5

b：腹痛、背部痛、乳房痛、胸痛、側腹部痛、注射部位疼痛、頚部痛、骨盤痛以外の疼痛（pain）、筋痙攣又は疼痛（ache）

（P01:06試験における副作用一覧のつづき）

副作用の種類[a]		副作用発現例数（%）	副作用の種類[a]		副作用発現例数（%）
代謝/栄養系	低ナトリウム血症	1（ 0.1）	皮膚／付属器系	注入部位反応	694（80.7）
	高血糖	1（ 0.1）		注入部位出血/挫傷	170（19.8）
	高尿酸血症	1（ 0.1）		発疹	88（10.2）
筋骨格系	関節痛	23（ 2.7）		注入部位感染	35（ 4.1）
	下肢痙攣	14（ 1.6）		そう痒症	30（ 3.5）
	筋肉痛	12（ 1.4）		発汗	8（ 0.9）
	骨痛	2（ 0.2）		脱毛症	4（ 0.5）
	関節炎	1（ 0.1）		蕁麻疹	3（ 0.3）
神経系	血管拡張	115（13.4）		接触性皮膚炎	3（ 0.3）
	浮動性めまい	79（ 9.2）		皮膚乾燥	2（ 0.2）
	不眠症	23（ 2.7）		皮膚小結節	2（ 0.2）
	錯感覚	13（ 1.5）		ざ瘡	1（ 0.1）
	不安	6（ 0.7）		血管浮腫	1（ 0.1）
	回転性めまい	6（ 0.7）		剥脱性皮膚炎	1（ 0.1）
	筋緊張亢進	4（ 0.5）	特殊感覚器	視覚障害	3（ 0.3）
	傾眠	3（ 0.3）		耳鳴	3（ 0.3）
	うつ病	2（ 0.2）		結膜炎	1（ 0.1）
	高血圧	2（ 0.2）		弱視	1（ 0.1）
	神経過敏	2（ 0.2）		耳の障害	1（ 0.1）
	錯乱	2（ 0.2）		難聴	1（ 0.1）
	健忘	2（ 0.2）		味覚倒錯	1（ 0.1）
	リビドー減退	2（ 0.2）		味覚消失	1（ 0.1）
	激越	1（ 0.1）		流涙障害	1（ 0.1）
	口内乾燥	1（ 0.1）		嗅覚錯誤	1（ 0.1）
	思考異常	1（ 0.1）		網膜静脈血栓症	1（ 0.1）
	振戦	1（ 0.1）	泌尿生殖器系	急性腎不全	2（ 0.2）
	神経痛	1（ 0.1）		インポテンス	2（ 0.2）
	異常歩行	1（ 0.1）		腎機能障害	1（ 0.1）
	攣縮	1（ 0.1）		不正子宮出血	1（ 0.1）
呼吸器系	呼吸困難	23（ 2.7）		乳房新生物	1（ 0.1）
	鼻出血	15（ 1.7）		アルブミン尿	1（ 0.1）
	咳嗽増加	7（ 0.8）		乳房痛	1（ 0.1）
	肺高血圧症	4（ 0.5）		排尿困難	1（ 0.1）
	喀血	4（ 0.5）		月経過多	1（ 0.1）
	低酸素症	3（ 0.3）		無月経	1（ 0.1）
	咽頭炎	2（ 0.2）		月経困難症	1（ 0.1）
	気管支炎	1（ 0.1）		頻尿	1（ 0.1）
	鼻炎	1（ 0.1）		性器浮腫	1（ 0.1）
	無呼吸	1（ 0.1）		外陰膣障害	1（ 0.1）
皮膚／付属器系	注入部位疼痛	792（92.1）	a：COSTART ver.5		

（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

該当資料なし

（「Ⅴ.5.(6) 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」の項参照）

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

使用成績調査（全例調査）（終了）[9,24,25]

調査の目的	使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	全例調査方式
症例数	収集症例数 275 例※1
調査期間等	実施期間：平成 26 年 9 月～令和 3 年 6 月 観察期間：本剤の投与開始から最長 5 年間※2
主な評価項目	安全性： ＜重要な特定されたリスク＞ ・持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 ・持続皮下投与に関連した注入部位局所反応 ・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 ＜重要な潜在的リスク＞ ・血小板減少、好中球減少 ＜重要な不足情報＞ ・小児等への投与 ・腎機能障害患者 ・肝機能障害患者 ・本剤の投与経路を変更した患者 ・エポプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエポプロステノールへの切替え ・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 ・長期投与時の安全性（特に持続皮下投与時） 有効性： ・12 週間投与時の有効性（WHO 機能分類の改善率） ・長期投与時の有効性（生存期間の測定）
主な試験結果	安全性： 使用成績調査の安全性解析対象 275 例のうち 237 例に副作用が認められ、発現した副作用は、注射部位疼痛 156 例、注射部位紅斑 79 例、注射部位腫脹 56 例、下痢 51 例及び注射部位硬結 50 例等であった。副作用発現割合は 86.2%（237/275 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ／Ⅲ相追加試験の併合）における副作用発現割合 100%（38/38 例）より高くなかった。 いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められなかった。

	＜重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク＞ 持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染について、投与開始後1年以内（国内臨床試験は投与開始後48週以内）のカテーテル感染（有害事象）の発現割合は、使用成績調査での発現割合は20.9%（32/153例）であり、承認時までの臨床試験の発現割合21.7%（5/23例）より高くなかった。甲状腺機能亢進症については、製造販売後に重篤例2例が集積された時点で重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更すると共に、添付文書の「重大な副作用」として記載し、必要に応じて甲状腺機能検査を実施する旨も含めて注意喚起を行っている。その他の安全性検討事項についても、承認時までの臨床試験等での副作用発現状況との比較で、臨床上の懸念となる事項はなかった。 ＜重要な不足情報＞ 小児（15歳以下）、腎機能障害患者及び肝機能障害患者において発現した副作用の種類や重篤性に特定の傾向は認められず、また、腎機能障害及び肝機能障害の重症度と副作用の発現割合に相関はみられなかった。投与経路を変更した患者の変更理由は有害事象が多かったが、いずれも投与経路変更により軽快又は回復となった。エポプロステノールから本剤へ切り替えた症例は130例で、切替え理由はエポプロステノール使用時の副作用が多かった（61/130例、46.9%）。エポプロステノールからの切替え例及び未使用例における本剤投与開始12週時までに発現した副作用の発現割合はそれぞれ65.4%（85/130例）及び89.4%（118/132例）であった。一方、本剤投与を中止後、エポプロステノールに切り替えた症例は264例のうち26例（9.8%）であり、主な中止理由は効果不十分（13例）及び有害事象（11例）であった。特発性PAH、遺伝性PAH及び結合組織病に伴うPAH以外のPAH患者に認められた副作用の種類や重篤性に特定の傾向は認められなかった。長期投与時の安全性について、1年以内と以降で認められた副作用の種類や重篤性に特定の傾向は認められなかった。 有効性： 有効性解析対象症例のうち、使用成績調査から登録された症例は240例、国内臨床試験及び製造販売後臨床試験から本剤投与を継続している症例は11例であった。使用成績調査から登録された症例の12週間投与時の有効性に関して、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）の主要評価期（投与12週）のWHO機能分類の「改善」の割合及び「改善又は不変」の割合と、本調査の結果と大きく異ならなかった。なお、国内臨床試験及び製造販売後臨床試験から本剤投与を継続している11例の使用成績調査期間内での最終評価時のWHO機能分類は、Ⅱ度が9例、Ⅲ度が2例であり、改善1例、不変7例、悪化3例であった。長期投与時の有効性に関して、承認時までの海外長期投与試験に対し、本調査において明らかに低い結果ではないことから、承認時の結果を下回ることはないと考えられた。

※1 臨床試験から本剤投与を継続し製造販売後臨床試験を経て引き続き本剤を投与された症例11例を含む。

※2 調査終了時に観察期間が5年に達していない症例は、調査終了時までの期間を観察期間とした。なお、安全性解析対象症例数が目標に達したことから、令和元年7月1日以降に本剤の投与を開始された症例は登録のみ実施した。

製造販売後臨床試験Ⅰ／Ⅱ（終了）[9,24]

試験の目的	製造販売後臨床試験Ⅰ： PAH 患者を対象とし、本邦における本剤持続皮下投与及び持続静脈内投与の有効性及び安全性を確認する。 製造販売後臨床試験Ⅱ： PAH 患者を対象とし、本邦における本剤持続静脈内投与の有効性及び安全性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
症例数	製造販売後臨床試験Ⅰ：10 例 製造販売後臨床試験Ⅱ：2 例
試験期間等	実施期間：平成 26 年 3 月（本剤の承認日）～11 月※ 観察期間：本剤の製造販売承認から市販薬に切り替えるまで
主な評価項目	安全性：有害事象、バイタルサイン、一般臨床検査 等 有効性：WHO 機能分類、PAH 症状 等
主な試験結果	安全性： 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験から製造販売後臨床試験Ⅰに移行した 10 例において、本剤承認日（平成 26 年 3 月 24 日）以降に認められた副作用はカテーテル留置部位感染 2 例及び喀血 1 例であったが、いずれも非重篤で、本剤は継続された。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験から製造販売後臨床試験Ⅱに移行した 2 例には、本剤承認日以降に副作用は認められなかった。 有効性： 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験から製造販売後臨床試験Ⅰに移行した 10 例中、有効性解析対象症例 10 例中 8 例では、試験期間中の WHO 機能分類は同一のまま維持していた。また、2 例は試験期間中の変動はあったものの試験開始前と最終観察時における WHO 機能分類は同一であった。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験から製造販売後臨床試験Ⅱに移行した 2 例中、有効性解析対象症例 2 例は、いずれも試験期間中の WHO 機能分類はⅡ度で同一のまま維持していた。

※製造販売後臨床試験に移行した症例の最終観察日。

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

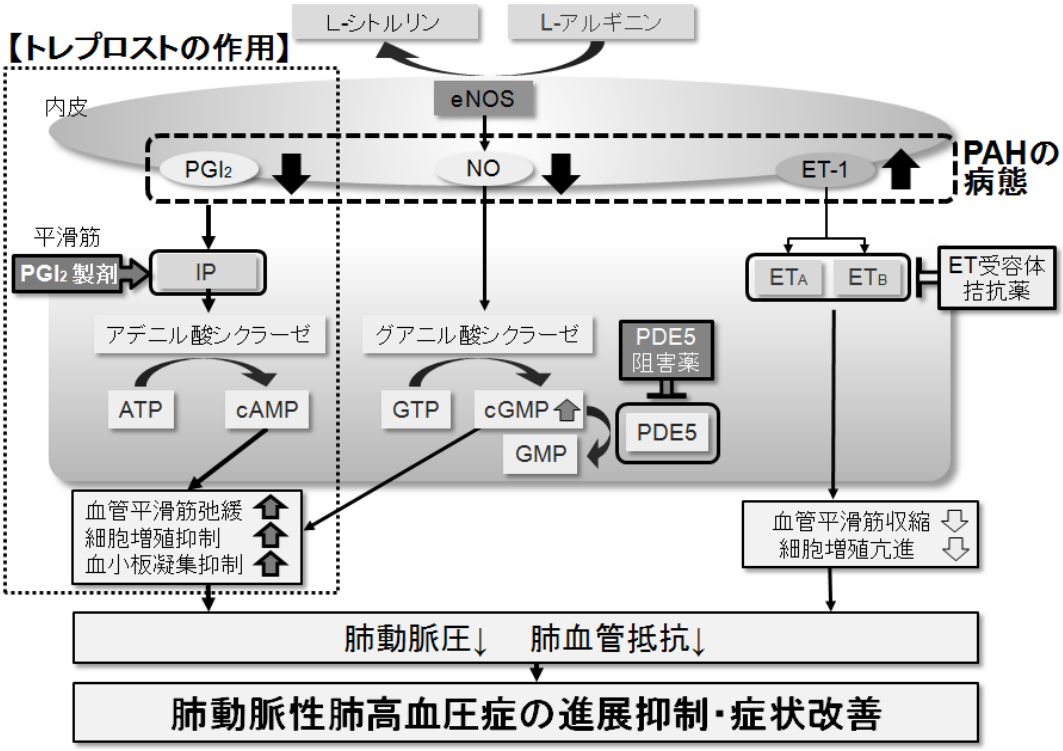
エポプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウム、Iloprost（国内未承認）

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[1)]。現在、肺血管内皮障害に関わる 3 つの経路、プロスタサイクリン経路、一酸化窒素経路、エンドセリン経路に作用点を持つ PAH 治療薬が開発されている[2)]。本剤は、プロスタサイクリン(PGI2)製剤と同様に、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 に対する有効性を示すと考えられる。なお、本剤の肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制作用が、肺動脈のリモデリング（器質的変化）を抑制し、PAH の治療効果に寄与している可能性も示唆されている[26)]。

肺動脈性肺高血圧症の病態とトレプロスチニルの作用[2)]



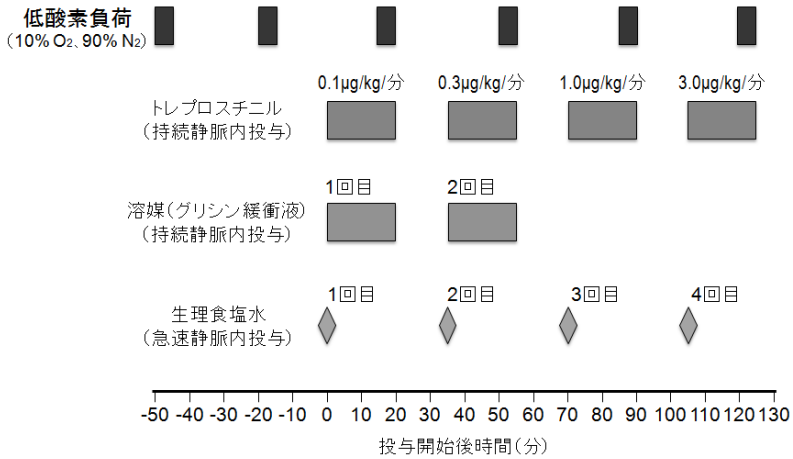
PGI_2：プロスタグランジンI_2　IP：プロスタサイクリン受容体　ATP：アデノシン三リン酸
cAMP：環状アデノシン一リン酸　NO：一酸化窒素　eNOS：内皮型一酸化窒素合成酵素
GTP：グアノシン三リン酸　cGMP：環状グアノシン一リン酸　PDE：ホスホジエステラーゼ
ET：エンドセリン

（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

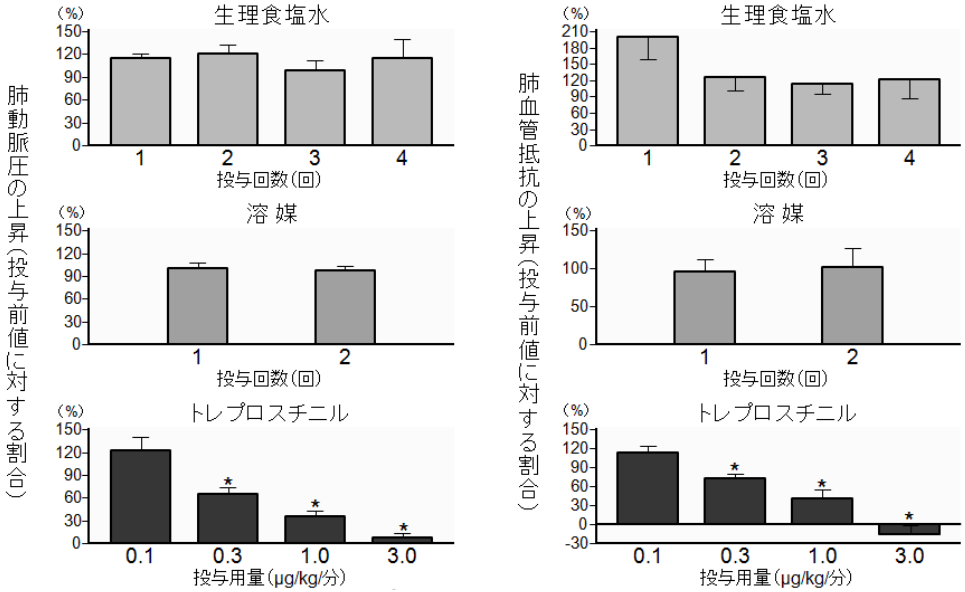
①麻酔ネコにおける低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響[27)]

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%O_2、90%N_2）を 5 分間、2 回負荷した。その 15 分後、トレプロスチニル（以下、本薬）の 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 分間隔で本薬の 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。



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）。本薬の 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。



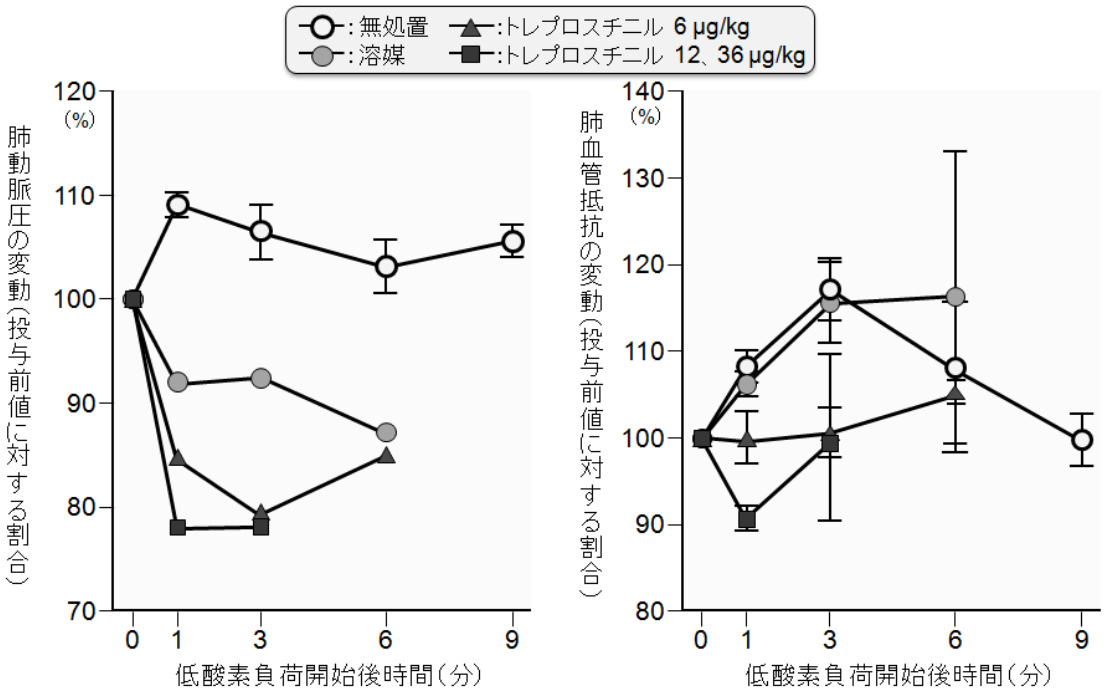
結果は、5 例の平均値及び標準誤差で示す。（*：p＜0.02、繰り返しのある分散分析）

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

②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[28)]

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%O_2）を 6 分間負荷し、低酸素負荷開始後 1 分に溶媒あるいは本薬の 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。本薬の 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。

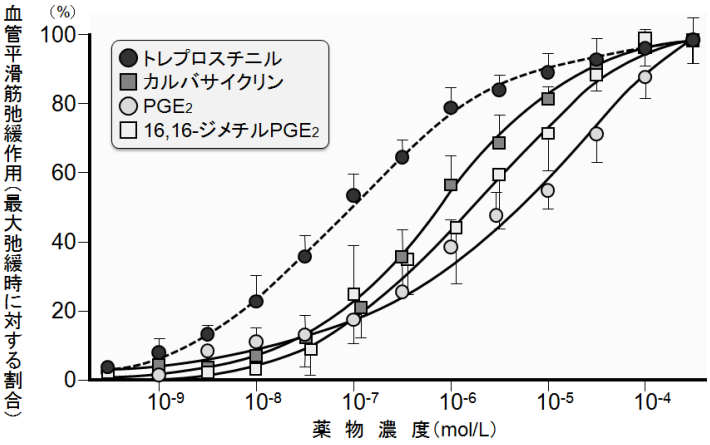
麻酔ブタ新生児における低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響

2）血管拡張作用

①U-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*）[29]

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 A_2 誘導体である U-46619（10^{-6}mol/L）を添加して収縮させた後、本薬、カルバサイクリン（PGI_2 誘導体の一つ）、PGE_2 及び 16,16-ジメチル PGE_2（PGE_2 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。

本薬の添加により、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（EC_{50}）値は 0.1μmol/L（39ng/mL）であった。カルバサイクリン、PGE_2 及び 16,16-ジメチル PGE_2 の添加によっても血管平滑筋が弛緩し、その EC_{50} 値はそれぞれ 0.8、4.5 及び 1.5μmol/L であった。

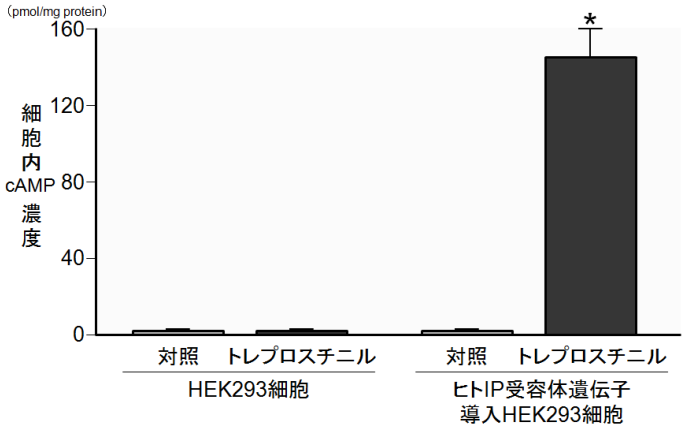


トレプロスチニル及びPGE_2は1群6例、カルバサイクリンは1群5例、16,16-ジメチルPGE_2は1群4例で実施した。
結果は平均値及び標準誤差で示す。

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【参考】HEK293 細胞の細胞内 cAMP 濃度に及ぼす影響（*in vitro*）[26]

Clapp らは、HEK293 細胞及びヒト PGI_2 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、本薬はヒト 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。

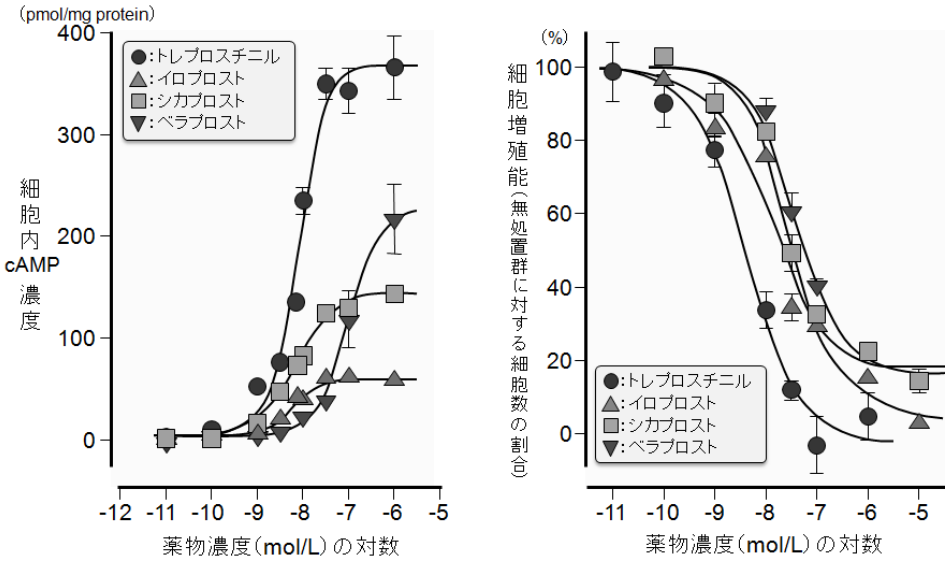


トレプロスチニルは30nmol/Lを添加した。結果は1群6例の平均値及び標準誤差で示す。
*は対照群に対する統計学的有意差を示す（*p<0.0001、t-検定）。

HEK293 細胞の細胞内 cAMP 濃度に及ぼす影響（*in vitro*）

③【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*）[26]

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、本薬は細胞内 cAMP 濃度の上昇及び細胞増殖抑制作用を示し、他の PGI_2 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。

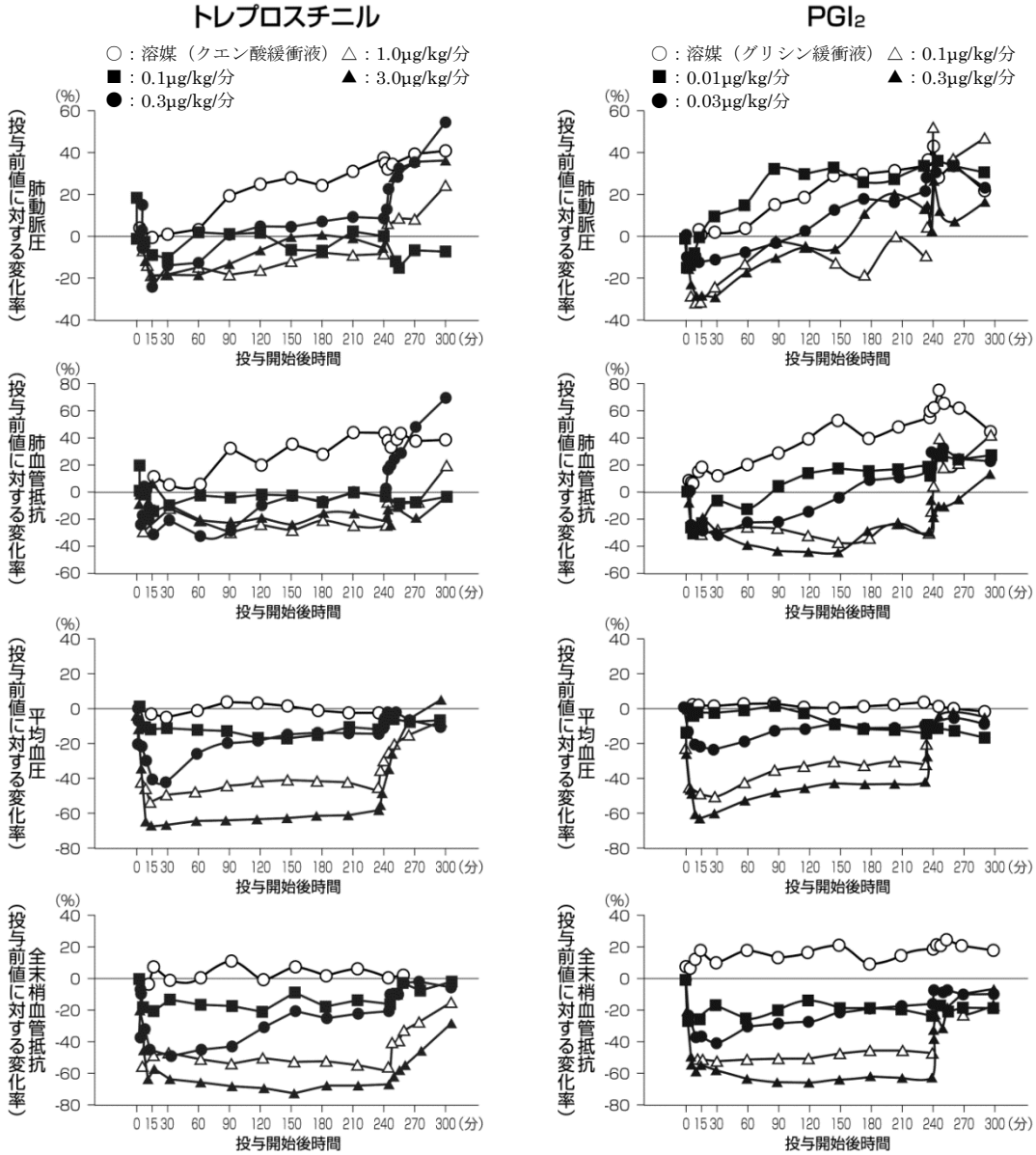
ヒト肺動脈平滑筋細胞の細胞内 cAMP 濃度及び細胞増殖に及ぼす影響（*in vitro*）

Clapp らの公表論文の試験成績から、本薬は、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。

④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[32]。

雌雄ビーグル犬（1 群 4 例）を麻酔後、溶媒、本薬（0.1、0.3、1.0 及び 3.0μg/kg/分）、又は PGI_2（0.01、0.03、0.1 及び 0.3μg/kg/分）を 240 分間持続静脈内投与した。

本薬（0.1～3.0μg/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 0.1μg/kg/分以上で肺動脈圧及び肺血管抵抗が低下した。PGI_2（0.01～0.3μg/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 0.01μg/kg/分以上で肺血管抵抗が低下した。また、PGI_2 の 0.1 及び 0.3μg/kg/分の投与により、肺動脈圧が低下した。本薬の最小作用用量（0.1μg/kg/分）は、PGI_2 の最小作用用量（0.01μg/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。

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

⑤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[32)]

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）参照）において、溶媒あるいは本薬の 0.1、0.3、1.0 及び 3.0μg/kg/分の持続静脈内投与開始後 15 分までの成績を用い、本薬の肺動脈圧、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。

本薬（0.1～3.0μg/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。

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

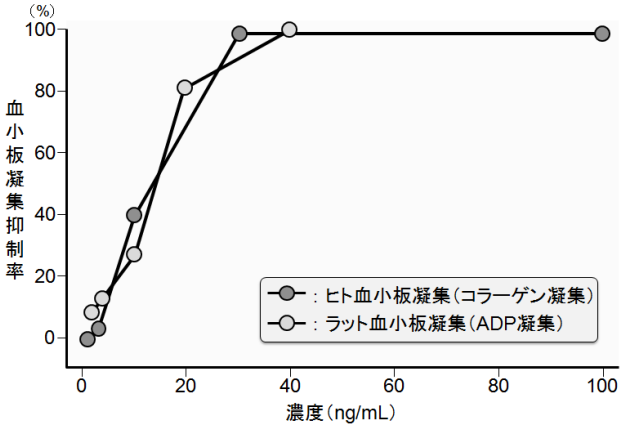
持続静脈内投与開始後 15 分までの値で示した。　1 群 5 例の平均値±標準誤差で示す。
は投与前値に対する統計学的有意差を示す（ : p＜0.01、繰り返しのある分散分析）

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*）[33)]

健康被験者の血液から調製した多血小板血漿（PRP）に、本薬の 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、本薬の 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。

本薬の添加により、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（IC_{50}）値は 20ng/mL であった。本薬の添加により、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 IC_{50} 値は 13.5ng/mL であった。



結果は1群2～3例の平均値で示す。

ヒト及びラット血小板凝集に及ぼす影響（*in vitro*）

③　ラット血小板凝集に及ぼす影響[33)]

雄性 Wistar 系ラット（体重 250g、1 群 3～4 例）に、本薬の 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（1～20μmol/L）による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。また、本薬の 0.025、0.1、1 及び 5mg/kg を経口投与後、ADP（10μmol/L）による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。

本薬の皮下投与により、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、本薬の経口投与により、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。

ラット血小板凝集に及ぼす影響

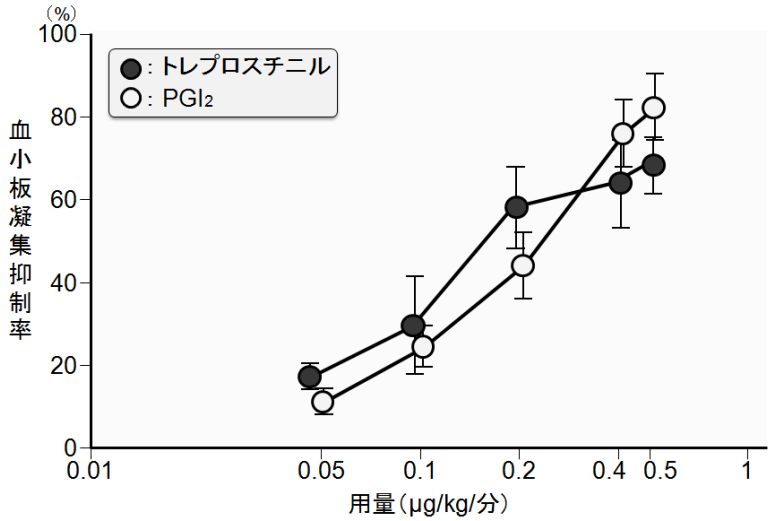
用量 （mg/kg、皮下投与）	採血時間 （分）	血小板凝集抑制率 （%）
0.025	20	7±4
	40	18±6
0.1	20	71±9***
	40	20±1*

1 群 3 又は 4 例の平均値±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[33)]

ウサギ（1 群 3～5 例）を麻酔後、本薬の 0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.5μg/kg/分あるいは PGI_2 の 0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.5μg/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（15μmol/L）による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。

本薬の用量の増加に伴って血小板凝集が抑制され、その ED_{50} 値は 0.14μg/kg/分であった。また、PGI_2 の用量の増加に伴って血小板凝集が抑制され、その ED_{50} 値は 0.2μg/kg/分であった。



結果は3～5例の平均値±標準誤差で示す。

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[34)]

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。本薬あるいは PGI_2 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。

本薬の 0.3 又は 1.125μg/kg/分で冠血流量減少を抑制した。PGI_2 の 0.06 又は 0.39μg/kg/分で冠血流量減少を抑制した。本薬が冠血流量減少を抑制した用量は、PGI_2 と比較して約 4 倍高用量であった。本薬は、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。

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。

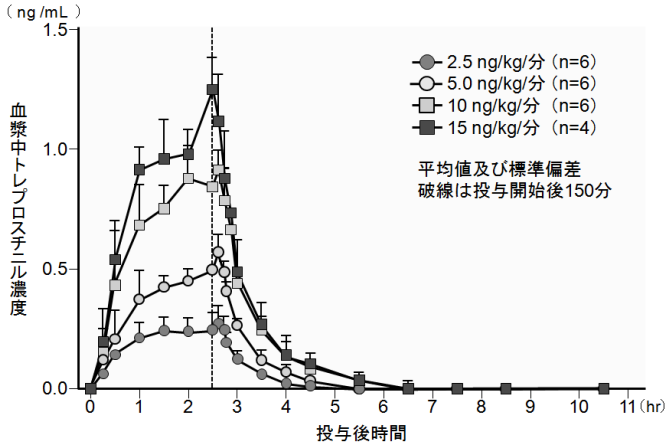
（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

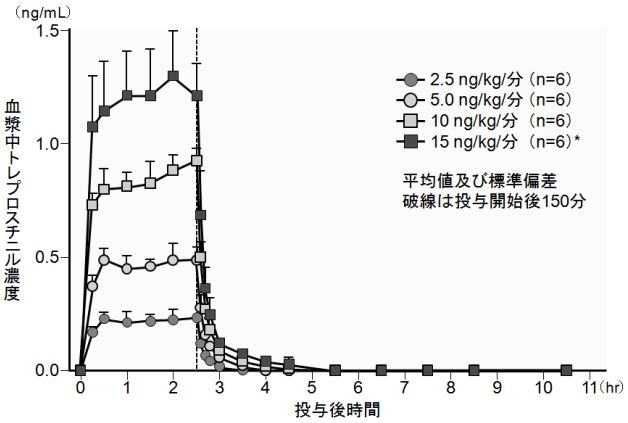
（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）健康成人 [13,35]

健康成人 24 例に、本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）したときの薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{ss}、t_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$）は以下の通りであった。皮下投与及び静脈内投与ともに C_{max} 及び AUC は投与量（投与速度）にほぼ比例して増加した。



健康成人に 150 分間持続皮下投与したときの血漿中濃度推移



*静脈内投与の 15ng/kg/分：0～2hr；n＝6、2.5～8.5hr；n＝5、10.5hr；n＝4

健康成人に 150 分間持続静脈内投与したときの血漿中濃度推移

健康成人に 150 分間持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータ [a]

投与経路	投与速度（ng/kg/分）	n	C_{max}（ng/mL）	C_{ss}[b]（ng/mL）	t_{max}（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	$t_{1/2}$[c]（hr）
皮下	2.5	6	0.29±0.06	0.27±0.06	2.4±0.3	0.67±0.15	0.53±0.16
	5	6	0.57±0.07	0.51±0.06	2.6±0.0	1.26±0.15	0.61±0.18
	10	6	0.95±0.13	0.94±0.09	2.5±0.2	2.35±0.22	0.82±0.15
	15	4	1.25±0.13	1.15±0.11	2.5±0.0	2.89±0.27	0.82±0.21
静脈内	2.5	6	0.24±0.04	0.22±0.04	2.1±0.6	0.54±0.09	0.14±0.04
	5	6	0.54±0.03	0.48±0.04	1.4±1.0	1.19±0.11	0.29±0.10
	10	6	0.93±0.06	0.87±0.06	2.3±0.3	2.18±0.16	0.52±0.16
	15	5	1.30±0.20	1.25±0.23	1.8±0.6	3.12±0.57	0.79±0.27

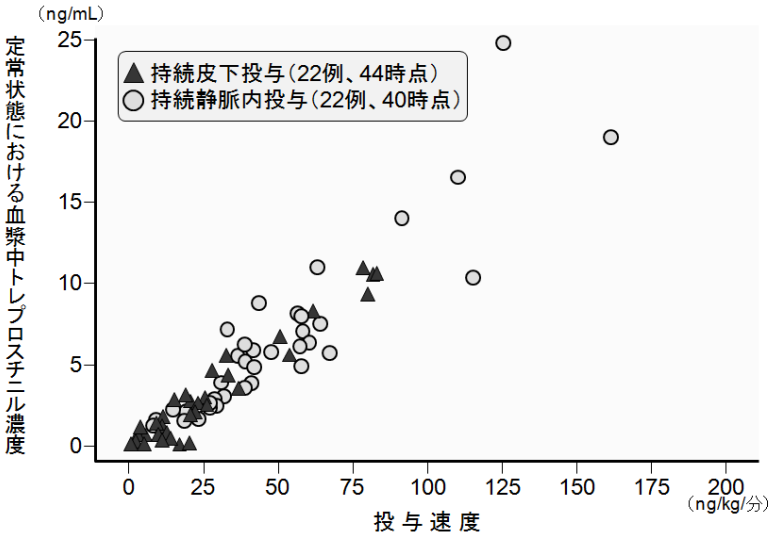
a：モデルに依存しない解析により算出　　（平均値±標準偏差）
b：投与速度と全身クリアランスから算出した定常状態における血漿中濃度（推定値）
c：検出された最終消失相の消失半減期

注）本剤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）PAH 患者 [13,36]

WHO 機能分類クラスⅡ～ⅣのPAH 患者 38 例に、本剤を 12 週間持続皮下又は静脈内投与（主要評価期）、及び 12 週以降継続して持続皮下又は静脈内投与（継続投与期）した。投与開始 4 週後、12 週後及び継続 1 期 12 週後（投与開始 24 週後）に採血を行い、定常状態における血漿中濃度（C_{ss}）を測定した。

定常状態における血漿中濃度は、皮下投与が定量下限未満（＜0.025）～10.944ng/mL（投与速度の範囲：1.250～81.942ng/kg/分）、静脈内投与が 0.480～24.861ng/mL（投与速度の範囲：3.125～161.000ng/kg/分）であった。各患者の血漿中濃度は概ね投与速度に比例して増加した。



投与経路は採血時点における投与経路
C_{ss}が定量下限（0.025ng/mL)未満の値は、0ng/mLとして表示した。
「主要評価期4週後」「主要評価期12周後」「継続投与期12週後」のデータとして採用されなかったC_{ss}（皮下投与：3例3時点、静脈内投与：2例2時点）もプロットした。

PAH 患者に持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの定常状態における血漿中濃度

各評価時期の投与速度及び定常状態における血漿中濃度

評価時期		皮下投与（採血時）		静脈内投与（採血時）	
		投与速度（ng/kg/分）	C_{ss}（ng/mL）	投与速度（ng/kg/分）	C_{ss}（ng/mL）
投与開始4週後	平均値±標準偏差 最小値－最大値 （例数）	18.848±23.424 1.250－81.942 （22）	2.278±3.054 ND－10.564 （22）	35.101±25.312 3.125－91.000 （16）	4.613±3.628 0.480－14.016 （16）
投与開始12週後	平均値±標準偏差 最小値－最大値 （例数）	18.754±19.916 1.250－78.440 （13）	2.076±2.958 ND－10.944 （13）	62.684±49.508 10.000－161.000 （13）	8.139±7.556 1.133－24.861 （13）
投与開始24週後（継続期）	平均値±標準偏差 最小値－最大値 （例数）	22.167±4.721 15.000－27.500 （6）	2.961±0.893 1.942－4.607 （6）	39.314±18.204 15.000－63.147 （9）	5.226±3.335 1.636－10.988 （9）

Cssが定量下限（ND：0.025ng/mL）未満の値は、0ng/mLとして集計した。

注）本剤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。

（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本剤を用いた試験の成績

・アセトアミノフェン[37)]

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、本剤を15ng/kg/分で6時間併用持続皮下投与したとき、本剤の薬物動態に影響は認められなかった。

・ワルファリン[38)]

健康成人15例に本剤を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。（「Ⅷ.7. 相互作用」の項（2）参照）

注）本剤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試験の成績

・ボセンタン [39)]

健康成人 23 例にトレプロスチニルの経口剤 1mg を 1 日 2 回とボセンタン 125mg を 1 日 2 回、4.5 日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びボセンタンの薬物動態に影響は認められなかった。

・シルデナフィル [40)]

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

・リファンピシン [41)]

健康成人 20 例にトレプロスチニルの経口剤 1mg を 1 日目（単独投与）及び 11 日目（併用投与）に経口投与し、リファンピシン 600mg を 3 日目から 12 日目に反復経口投与したとき、11 日目のトレプロスチニルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 16.6%及び 21.7%低下した。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項（2）参照）

・ゲムフィブロジル [42)]

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

・フルコナゾール [42)]

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

③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

薬物動態パラメータはモデルに依存しない解析により算出した。

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス [13,35]

健康成人 24 例に、本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）したときの全身クリアランス（CL 及び CL/F）は以下の通りであった。

健康成人に 150 分間持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの全身クリアランス [a]

投与経路	投与速度（ng/kg/分）	n	全身クリアランス（mL/kg/hr）
皮下	2.5	6	577.02±108.82
	5	6	600.29± 66.59
	10	6	643.77± 58.03
	15	4	784.37± 69.43
静脈内	2.5	6	712.44±107.23
	5	6	633.82± 61.35
	10	6	692.58± 55.58
	15	5	743.29±147.03

a：皮下投与は見かけの全身クリアランス（CL/F）　　平均値±標準偏差

注）本剤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。

（5）分布容積 [13,35]

健康成人 24 例に、本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）したときの消失相の分布容積（Vz 及び Vz/F）は以下の通りであり、15ng/kg/分の場合は、皮下投与では 925.58mL/kg、静脈内投与では 814.53mL/kg であった。

健康成人に 150 分間持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの分布容積 [a]

投与経路	投与速度（ng/kg/分）	n	分布容積（mL/kg）
皮下	2.5	6	433.01±129.530
	5	6	522.60±155.324
	10	6	756.54±157.461
	15	4	925.58±233.041
静脈内	2.5	6	139.86± 23.121
	5	6	259.00± 74.607
	10	6	515.88±150.288
	15	5	814.53±207.315

a：皮下投与は見かけの分布容積（VZ/F）　　平均値±標準偏差

注）本剤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。

（6）その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

＜外国人データ [43]＞

（1）解析方法

全身クリアランスと各因子の関係を Kruskal-Wallace 検定および重回帰分析を用いて解析した。

（2）パラメータ変動要因

単変量及び多変量解析の結果、肥満、血清クレアチニン、フロセミド及び血清クレアチニン／肥満（血清クレアチニンと肥満の交互作用）の各因子が全身クリアランス低下の誘因となる可能性が示唆された。しかしながら、血清クレアチニンは被験者の 98.9%が正常（176 例/186 例）又は軽度の腎機能障害（8 例/186 例）であったこと、腎排泄はトレプロスチニルの体内消失に重要でないことが示唆されていることから､偶発的に検出された可能性が高く、「血清クレアチニン／肥満」についても、重度の腎機能障害被験者 2 例が肥満であったため、偶発的に検出された可能性が高いと考えられた。以上より、全身クリアランス低下の誘因となる内因性及び外因性要因として、肥満（BMI>30.0kg/m^2）及びフロセミドの併用が検出された。

全身クリアランスの変動因子の検討－重回帰分析（ステップワイズ法）[a]－

因　子	推定値	標準誤差	p値	決定係数
切片	6.27	0.226	<0.001	0.262
フロセミド	-0.73	0.335	0.030	
血清クレアチニン	-4.36	0.850	<0.001	
肥満	-1.68	0.385	<0.001	
血清クレアチニン／肥満	3.97	1.060	<0.001	

a：クリアランスが 15mL/kg/分以上の 3 例は除外
モデル：Reduced Model

4. 吸収

バイオアベイラビリティ [13]

健康成人 24 例に本剤を持続皮下投与（2.5、5、10 又は 15ng/kg/分、150 分間）したときの生物学的利用率は、99～124%であった。

生物学的同等性（外国人データ）[44]

健康成人 51 例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与（10ng/kg/分、72 時間）したときの定常状態（投与開始から 48～72 時間）における C_{max} 及び AUC は、生物学的に同等であることが確認された（外国人データ）。

生物学的同等性の評価

項　目	統　計　量	静脈内投与（n=51）	皮下投与（n=51）	生物学的同等性の検討 [a]
AUC_{SS}[b]（ng･hr /mL）	幾何最小二乗平均値	25.67	27.63	92.9%（89.8－96.1%）
	幾何平均値	25.69	27.63	
	変動係数（%）	22.00	16.22	
C_{maxSS}[c]（ng/mL）	幾何最小二乗平均値	1.47	1.39	106.0%（99.4－113.0%）
	幾何平均値	1.47	1.39	
	変動係数（%）	37.51	16.06	

a：生物学的同等性の検討は、2 剤 2 期クロスオーバーデザインに対する一般線形モデルに基づき、SAS の PROC GLM を使用して実施した。数値は幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）を示した。
b：投与開始後 48～72 時間における血漿中トレプロスチニル濃度から算出した 24 時間の血漿中濃度時間曲線下面積
c：投与開始後 48～72 時間における血漿中トレプロスチニル濃度から算出した最高血漿中濃度

薬物動態パラメータ

投与経路	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}96h}$ (ng･hr /mL)	$t_{1/2}$ (hr)
静脈内投与	51	1.82±0.94	36.39±27.28	77.26±12.61	4.41±3.98
皮下投与	51	1.43±0.22	50.27±23.43	79.21±11.96	4.61±2.72

（平均値±標準偏差）

注）本剤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。

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）[45)]

白色及び有色ラットに ^{14}C-トレプロスチニルを単回（6 時間）皮下持続投与したとき、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。

白色及び有色雄性ラットに ^{14}C-トレプロスチニル 162μg/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
膵臓	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*）[46)]

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。

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：^{14}C 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

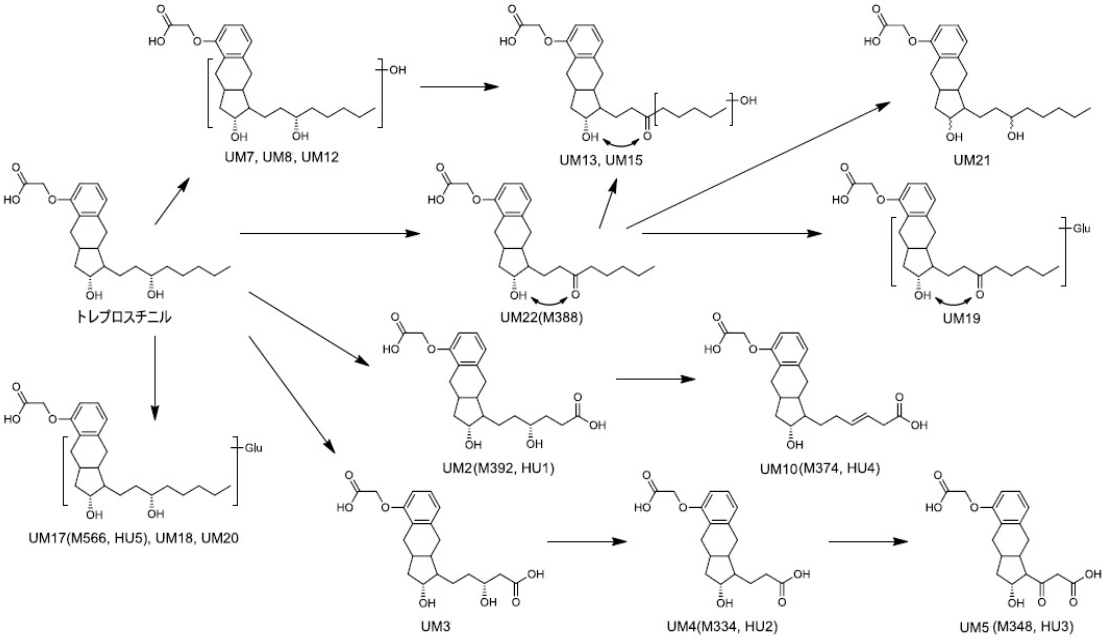
6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

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[47]。

健康成人 6 例に、^{14}C 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（外国人データ）[48]。

また、健康成人 8 例に、^{14}C 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（外国人データ）[49]。



代謝物名　UMx：*in vitro*代謝試験において検出された代謝物
HUx：健康成人に持続皮下投与したときの尿中代謝物
Mxxx：健康成人に経口投与したときの血漿、尿及び糞中代謝物

注）本剤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（*in vitro*）[47]

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。（「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

該当しない

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率（ラット）[50]

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エタノールアミン塩（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

排泄部位及び経路

尿中及び糞中

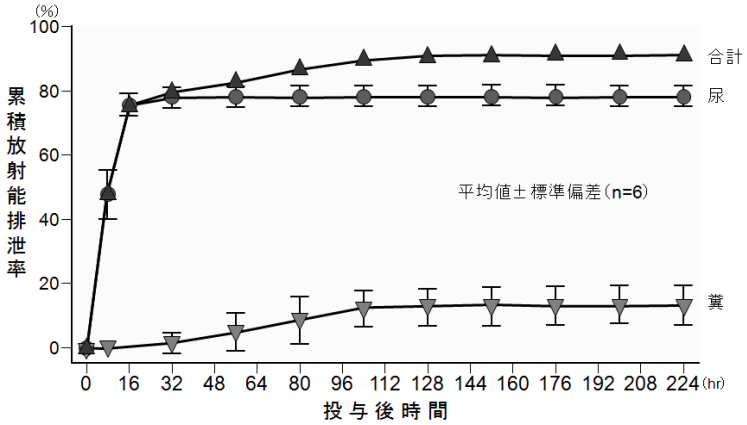
排泄率

健康成人 24 例に、本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 5.44～6.75%及び 11.15～15.04%、静脈内投与ではそれぞれ投与量の 4.47～6.09%及び 11.02～13.51%が尿中に排泄された。なお、投与開始後 12 時間以降の尿中には未変化体及び未変化体のグルクロナイドのいずれも検出されなかった[13]。

＜外国人データ[48]＞

健康成人 6 例に ^{14}C で標識した本剤を持続皮下投与（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。



尿中及び糞中への累積放射能排泄率の推移

注）本剤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

該当資料なし

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）[51]

透析を必要とする重度の腎機能障害患者 8 例にトレプロスチニルの経口剤 1mg を透析前及び透析後に単回投与した結果、健康成人と比べてトレプロスチニルの薬物動態に影響は認められなかった（透析前投与時の AUC：39.1%低下、Cmax：28.3%低下、透析後投与時の AUC：22.9%低下、Cmax：6.7%上昇）。（「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照）

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）[52]

軽度又は中等度（Child-Pugh 分類クラス A 又は B）の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者 9 例に本剤を持続皮下投与（10ng/kg/分、150 分間）したときの血漿中トレプロスチニル濃度を健康成人の成績と比較した。

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。また、軽度及び中等度肝機能障害患者の CL/F（見かけの全身クリアランス）は健康成人の約 0.4 倍及び 0.2 倍、Vz/F（終末相における見かけの分布容積）は約 0.4 倍及び 0.2 倍であった。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.6、「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項（3）参照）

薬物動態パラメータ：肝機能障害患者と健康成人との比較

薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害患者 （10ng/kg/分） （n=5）	中等度肝機能障害患者 （10ng/kg/分） （n=4）	健康成人[a] （15ng/kg/分） （n=15）
C_{max}（ng/mL）	2.22±0.43	4.32±1.48	0.98
t_{max}[b]（hr）	2.58（1.42－2.67）	2.50（2.00－2.75）	－（2.00－2.77）
$t_{1/2}$（hr）	1.42±0.48	1.32±0.83	1.38±0.66
AUC_{0-t}（ng･hr/mL）	6.47±1.59	12.73±4.57	－
$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	6.91±1.80	13.57±4.16	2.65
CL/F（mL/kg/hr）	228.2±54.39	118.75±36.22	589.4±129.6
Vz/F（mL/kg）	451.6±141.80	225.00±164.21	1113.6±453.0

平均値±標準偏差、－：該当データなし
a：C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$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）効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.4 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。
注）用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.6 肝障害のある患者において、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。

注）本剤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
項目	1 点	2 点	3 点	
脳　　症	な　い	軽　度	ときどき昏睡	A：5～6 点 B：7～9 点 C：10～15 点
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

1. 警告
外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。[7.2 参照]

［解説］

海外長期投与試験で、本剤を急激に中止後、24 時間以内に死亡した症例が 2 例報告されていることから、本剤を休薬又は投与中止する場合は突然の投与中止又は急激な減量を避け、徐々に減量する必要があると考え、設定した。

本剤を急激に中止後死亡した 2 例の概略は次の通りである。1 例は NYHA 心機能分類Ⅲ度の 30 歳代女性で、本剤の投与を開始してから 45 日後に 2.0 ng/kg/分の投与速度で本剤を投与中に突然本剤の投与を中止したところ、中止から 1 日後に心停止により死亡した。また、1 例は NYHA 心機能分類Ⅲ度の 30 歳代女性で、本剤の投与を開始してから 123 日後に 17 ng/kg/分の投与速度で本剤を投与中に突然本剤の投与を中止したところ、中止から約 12 時間後に心不全により死亡した。

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）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 右心不全の急性増悪時の患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。］
2.3 重篤な左心機能障害を有する患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］
2.4 重篤な低血圧患者［本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。］［9.1.4 参照］

［解説］

2.1　医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症が現れるおそれがある（有効成分及び添加物は「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照）。

2.2　右心不全の急性増悪時の患者では、本剤の血管拡張作用により体血圧が急激に低下しショック状態に陥ることが考えられることから、状態が安定した後に本剤の投与を検討すべきと考え、設定した。

2.3　重度の左室収縮機能障害によるうっ血性心不全を伴う NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度の患者を対象とした類薬のプロスタサイクリン製剤（エポプロステノール）による海外臨床試験[53]において、従来の治療のみを行っている患者群に比べ、従来の治療とプロスタサイクリン治療を併用している患者群で死亡率が高かったことから、プロスタサイクリン誘導体である本剤投与においても注意が必要と考え、設定した。

2.4　重篤な低血圧患者では、本剤の血管拡張作用により、病態をさらに悪化させるおそれがあることから設定した。

3. **効能又は効果に関連する注意とその理由**

「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照すること。

4. **用法及び用量に関連する注意とその理由**

「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照すること。

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 自己投与に移行する前に、自己投与方法（薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等）について予め患者に十分教育を行い、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始すること。

8.3 持続皮下投与にあたっては、以下の点に注意すること。［11.1.6 参照］

・神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、瘢痕、浮腫、結節、ベルトライン等の部位は避けること。

・注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。

・注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。

8.4 持続静脈内投与にあたっては、敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。［11.1.5 参照］

・薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。

・注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。

・注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。

・中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。

8.5 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。

8.6 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］

8.7 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］

8.8 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。

［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、設定した。

8.2 本剤の在宅自己投与にあたり、患者を予め十分に教育し、患者自らに本剤の適切な投与方法を習得させることが必要と考え、設定した。

8.3 本剤は皮下投与が可能な製剤であり、皮下投与時の一般的注意として、また、国内外臨床試験において高頻度に認められている注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、そう痒感等）の予防及び対処のために設定した。

8.4 ・国内外臨床試験及び外国での市販後の使用において、中心静脈カテーテル感染に関連する重篤な血流感染が認められていることから、持続静脈内投与においては、感染に対する注意が必要と考え、設定した。

・海外の臨床試験及び市販後の使用において、末梢静脈内投与された症例において重篤な末梢性の血栓性静脈炎が報告されている。したがって、末梢静脈からの投与に際しては注意が必要と考え、設定した。

8.5 本剤は血管拡張作用を有しており、臨床試験において低血圧の有害事象が認められていることから、低血圧に関連するリスクを適切に管理する必要があるため、設定した。

8.6 国内患者対象臨床試験において、血小板減少及び好中球減少の重篤例が 1 例認められたことから設定した。

8.7 市販後の副作用報告において、重篤な甲状腺機能亢進症を発現した症例が集積されたことから設定した。

8.8 本剤の国内外の臨床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、設定した。

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。［2.4 参照］

［解説］

9.1.1 本剤の海外市販後で、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、投与に際しては注意が必要と考え、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設定した。また、類薬を参考に設定した。

(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。［7.6、16.6.2 参照］

［解説］

9.3 「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.6 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）を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量（推定最高臨床用量 525ng/kg/分投与時）の 0.1 倍で認められている。

［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（「Ⅸ. 2. 毒性試験」の項（5）参照）、ウサギの胎児に骨格変異（腰肋骨）の出現率増加が認められたことから、設定した。

(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］

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

［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。

〈抗凝血剤、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. 血中濃度の推移」の項（4）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。

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（頻度不明）、**失神**（頻度不明）

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、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血等があらわれることがある。

11.1.3 血小板減少（10.5%）、**好中球減少**（2.6%）

［8.6 参照］

11.1.4 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

［8.7 参照］

11.1.5 血流感染（21.7%）

持続静脈内投与時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6 注射部位の局所反応（100%注)）

持続皮下投与時に注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感等）が高頻度にあらわれることがある。特に持続皮下投与の継続が困難な疼痛があらわれることがあるため、これらの症状があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs 内服、クーリング/ヒーティング等）を行うこと。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。［8.3 参照］

注）重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した。

［解説］

11.1.1 国内患者対象臨床試験において、本剤中止時（エポプロステノール治療への切替え時）に、低血圧の重篤例が 2 例認められた。また、海外の臨床試験及び市販後における自発報告により血圧低下、失神の重篤例が認められたことから設定した。以下に国内患者対象臨床試験における低血圧の重篤例 2 例の概略を示した。

性別 /年齢	臨床 分類	有害事象名 /転帰	重篤性	投与開始 からの日数 /持続期間	発現時の投与量 （ng/kg/分） /投与経路	処置の内容
1. 男 30歳代	IPAH/ FPAH	低血圧 回復	重篤	34 7	27.314 皮下	塩酸ドパミン、下肢挙上、輸液負荷
2. 女 40歳代	APAH	低血圧 回復	重篤	140 18	39.680 静脈内	硫酸アトロピン、塩酸ドブタミン、L-アスパラギン酸カリウム、乳酸リンゲル液

FPAH（家族性 PAH）　APAH（各種疾患に伴う PAH）

11.1.2 国内患者対象臨床試験において、肺胞出血を伴う無気肺の重篤例が 1 例認められた。また、海外の臨床試験及び市販後における自発報告により重篤な出血が認められたことから設定した。以下に国内患者対象臨床試験における肺胞出血を伴う無気肺の重篤例 1 例の概略を示した。

性別 /年齢	臨床 分類	有害事象名 /転帰	重篤性	投与開始 からの日数/ 持続期間	発現時の投与量 （ng/kg/分） /投与経路	処置の内容
女 20歳代	IPAH/ FPAH	無気肺 未回復（死亡）	重篤	22 36	9.040 静脈内	シベレスタットナトリウム水和物、リン酸クリンダマイシン、塩酸セフォチアム、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム 気管挿管、非侵襲的陽圧換気

11.1.3 国内患者対象臨床試験において、血小板減少及び好中球減少の重篤例が 1 例認められたことから設定した。以下に概略を示した。

性別 /年齢	臨床 分類	有害事象名 /転帰	重篤性	投与開始 からの日数/ 持続期間	発現時の投与量 （ng/kg/分） /投与経路	処置の内容
女 40歳代	APAH	好中球減少症 回復	重篤	24 12	28.000 静脈内	レノグラスチム
		血小板減少症 未回復	重篤	24 27	28.000 静脈内	人血小板濃厚液

11.1.4 市販後の副作用報告において、重篤な甲状腺機能亢進症を発現した症例が集積されたことから、平成 29 年 5 月 30 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づき、追加記載した。

11.1.5 国内患者対象臨床試験において、血流感染の重篤例が 5 例認められたことから設定した。以下に概略を示した。

性別 /年齢	臨床 分類	有害事象名 /転帰	重篤性	投与開始 からの日数 /持続期間	発現時の投与量 （ng/kg/分） /投与経路	処置の内容
1.[a] 女 30歳代	APAH	医療機器関連感染 未回復（死亡）	重篤	285 3	30.360 静脈内	アセトアミノフェン、スルピリン、レボフロキサシン クーリング
		敗血症性ショック 未回復（死亡）	重篤	287 1	24.290 静脈内	スルピリン、硫酸アトロピン、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、生理食塩液、維持液（3）、炭酸水素ナトリウム、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、リネゾリド、人血清アルブミン、アドレナリン、ノルアドレナリン

a：本有害事象は本剤の投与を中止するための減量期（後観察期）に発現したもので、副作用発現頻度一覧に含めていない。

性別 /年齢	臨床 分類	有害事象名 /転帰	重篤性	投与開始 からの日数 /持続期間	発現時の投与量 （ng/kg/分） /投与経路	処置の内容
2. 女 50歳代	APAH	敗血症 回復	重篤	256 45	33.790 静脈内	アセトアミノフェン、スルピリン、ロキソプロフェンナトリウム、塩酸ドブタミン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、フロモキセフナトリウム、硫酸ゲンタマイシン、メロペネム水和物、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、タゾバクタム・ピペラシリン水和物 クーリング
		敗血症 回復	重篤	326 35	33.790 静脈内	ロキソプロフェンナトリウム、非ピリン系感冒剤（4）、塩酸ドブタミン、維持液（3）、塩酸セフカペンピボキシル、タゾバクタム・ピペラシリン水和物、クーリング
		敗血症 回復	重篤	697 24	51.290 静脈内	ロキソプロフェンナトリウム、非ピリン系感冒剤（4）、塩酸セフカペンピボキシル、タゾバクタム・ピペラシリン水和物
3. 男 20歳代	IPAH/ FPAH	医療機器関連感染 回復	重篤	126 44	10.000 静脈内	酢酸リンゲル、セファゾリンナトリウム、レボフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム
		医療機器関連感染 回復	重篤	355 64	24.000 静脈内	スルファジアジン銀、アモキシシリン、セファゾリンナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム、レボフロキサシン
4. 女 30歳代	APAH	医療機器関連感染 回復	重篤	198 16	10.500 静脈内	ハロペリドール、メトクロピラミド、維持液（3）、塩酸バンコマイシン、セフタジジム、タゾバクタム・ピペラシリン水和物、クーリング
		医療機器関連感染 回復	重篤	298 16	18.500 静脈内	術後回復液（2）、塩酸バンコマイシン、セフタジジム
5. 女 60歳代	IPAH/ FPAH	医療機器関連感染 回復	重篤	14 15	34.000 静脈内	アセトアミノフェン、セファゾリンナトリウム、セフォゾプラン塩酸塩、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム

11.1.6 国内患者対象臨床試験において、注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感等）が高頻度に認められており、投与の継続に重要であることから、設定した。

（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		不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑	喀血、肺出血
循環器	潮紅、ほてり	動悸、低血圧	
消化器	下痢、悪心	嘔吐、上腹部痛	軟便、腹痛
筋骨格	四肢痛、顎痛	筋骨格痛	
精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい、異常感	頭部不快感
皮膚		発疹、そう痒症	
投与部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎	蜂巣炎注)
その他	浮腫、倦怠感	血管障害（血管痛）、発熱	

注）注射部位に膿瘍が発現することがある。

［解説］

国内臨床試験における副作用発現状況及び海外の添付文書を参考に記載した。

◆副作用頻度一覧表等

国内患者対象臨床試験（MD070123P21 試験、MD070123P22 試験）において、本剤を使用した 38 例全例に副作用が認められた。

なお、海外プラセボ対照検証試験 2 試験（P01:04、P01:05）の副作用を併合した 236 例中 228 例（96.6%）に副作用が認められた（p38～39 参照）。

副作用の種類[a]		発現例数[b]	発現率（%）
血液及びリンパ系障害	貧血	1	2.6
	白血球減少症	1	2.6
	リンパ節症	1	2.6
	好中球減少症〔好中球減少〕	1	2.6
	血小板減少症〔血小板減少〕	1	2.6
心臓障害	心不全	1	2.6
	動悸	3	7.9
	心嚢液貯留	1	2.6
	右室不全	2	5.3
	上室性期外収縮	1	2.6
耳及び迷路障害	耳痛	1	2.6
	耳鳴	1	2.6
眼障害	結膜出血	1	2.6
	角膜障害	1	2.6
	瞼裂斑炎	1	2.6
胃腸障害	腹部不快感	2	5.3
	上腹部痛	2	5.3
	下痢	13	34.2
	消化不良	1	2.6
	舌炎	1	2.6
	悪心	8	21.1
	流涎過多	1	2.6
	舌障害	1	2.6
	嘔吐	2	5.3

副作用の種類[a]		発現例数[b]	発現率（%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	胸痛	1	2.6
	異常感	2	5.3
	熱感	2	5.3
	倦怠感	5	13.2
	浮腫	2	5.3
	末梢性浮腫〔浮腫〕	2	5.3
	発熱	1	2.6
	注入部位紅斑〔注射部位紅斑〕	31	81.6
	注入部位硬結〔注射部位硬結〕	11	28.9
	注入部位疼痛〔注射部位疼痛〕	31	81.6
	注入部位熱感〔注射部位熱感〕	24	63.2
	注入部位腫脹〔注射部位腫脹〕	31	81.6
	注入部位そう痒感〔注射部位瘙痒感〕	7	18.4
	注入部位変色〔注射部位変色〕	2	5.3
	注入部位びらん	1	2.6
	注入部位出血〔注射部位出血〕	3	7.9
	注射部位血管炎	1	2.6
肝胆道系障害	肝機能異常	1	2.6
感染症及び寄生虫症	気管支炎	1	2.6
	敗血症	1	2.6
	カテーテル留置部位感染	7	18.4
	感染性腸炎	1	2.6
	医療機器関連感染	3	7.9
臨床検査	血中アルブミン減少	1	2.6
	血中コレステロール減少	1	2.6
	血中カリウム減少	2	5.3
	Ｃ－反応性蛋白増加	1	2.6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.6
	尿中血陽性	1	2.6
	酸素飽和度低下	1	2.6
	血小板数減少〔血小板減少〕	3	7.9
	総蛋白減少	1	2.6
	体重減少	1	2.6
	白血球数増加	1	2.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	2.6
	尿量減少	1	2.6
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	1	2.6
	筋骨格痛	3	7.9
	筋肉痛	1	2.6
	四肢痛	9	23.7
	顎痛	6	15.8
	顎関節症候群	2	5.3
	頚部腫瘤	1	2.6
神経系障害	浮動性めまい	3	7.9
	頭痛	14	36.8
	三叉神経痛	1	2.6
精神障害	不快気分	1	2.6
	不眠症	4	10.5
腎及び尿路障害	腎機能障害	1	2.6
生殖系及び乳房障害	不正子宮出血[c]	2	6.9
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	1	2.6
	胸水	1	2.6
	肺動脈性肺高血圧症	3	7.9

副作用の種類[a]		発現例数[b]	発現率（%）
皮膚及び皮下組織障害	水疱	1	2.6
	紫斑	1	2.6
	発疹	2	5.3
	蕁麻疹	1	2.6
	全身性そう痒症〔瘙痒症〕	1	2.6
血管障害	潮紅	6	15.8
	低血圧	1	2.6
	血管障害	1	2.6
	ほてり	11	28.9

a：副作用の分類名、副作用名は MedDRA/J（Ver.15.0）の器官別大分類、基本語を用いて表示した。
〔 〕内の表記は、添付文書で使用している副作用名を表示した。
b：MD070123P21 試験は投与 48 週（主要評価期＋継続投与期 1～3 期）まで、MD070123P22 試験は投与 12 週（主要評価期）までの集計を示した。
c：女性での発現率を示した。

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。過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに本剤注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。

海外において小児患者 1 例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤 7.5mg が投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の休薬及び酸素吸入により回復した。

13.2 処置

症状が消失するまで、直ちに本剤を減量又は投与を中止すること。減量又は投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とすこと。投与再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意すること。なお、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］

国内外の臨床試験で過量投与に至った症例は少なかったが、そのうち、リスクが高いとされたものは、注入カテーテルをフラッシングする時のボーラス投与であった。過量投与によって認められる徴候及び症状は、悪心、頭痛、嘔吐、潮紅、低血圧等の過度のプロスタサイクリンの薬理学的効果として示唆される徴候及び症状であり、多くは、処置を必要とせず、数時間の投与中止により消失した。

国内患者対象臨床試験において、過量投与された可能性が否定できない事例として静脈内投与の 3 例 3 件が該当し、内容はチューブクランプせず薬液注入した事例が 2 例 2 件、被験者が CADD ポンプの流量設定を誤った事例が 1 例 1 件であった。このうち、チューブクランプせず薬液注入した事例については、潮紅（投与量：41.630 ng/kg/分）及び動悸（投与量：58.460 ng/kg/分）がそれぞれ 1 例ずつに認められたが、いずれも軽度であり、無処置で発現同日に消失した。
また、海外において小児患者 1 例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤 7.5 mg が投与され、症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、ならびに 4.5 分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の 2.5 時間の休薬及び 5L の酸素吸入により回復した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。

14.1.2 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。

14.1.3 持続静脈内投与の場合、日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈して投与する。持続皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。

14.1.4 本剤を希釈した場合、40℃では 48 時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、40℃では 72 時間以内に投与を終了すること。

14.1.5 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。

14.1.6 穿刺後のバイアルは 30 日以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は持続静脈内投与又は持続皮下投与にのみ使用すること。

14.2.2 精密持続点滴装置は以下の条件を満たすものを使用すること。

- 閉塞/投与不能、残量、電池の消耗、プログラムエラー及びモーターの機能故障のアラームがあること。
- 送達精度は±6%より優れること。
- 陽圧駆動であること。
- 薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレンあるいはガラス製であること。
- 約 2μL/hr 刻みの調節が可能であること（皮下投与のみ）。

14.2.3 精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるので、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。）

14.2.4 持続静脈内投与方法

本剤は日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈し、外科的に留置された中心静脈カテーテルを介し、フィルターを接続した精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）を用いて持続静脈内投与する。まず投与流量を決定し、決定した投与流量（mL/hr）、投与速度（ng/kg/分）及び患者の体重（kg）から、本剤の希釈濃度（mg/mL）を算出する。投与流量の決定にあたっては、精密持続点滴装置の薬液容器の交換まで最大 48 時間であるため、投与期間が 48 時間以内になるよう選択する。本剤の希釈濃度は 0.004mg/mL 以上とすること。以下に計算方法及び参考計算例を示す。

・持続静脈内投与の計算方法

ステップ 1：本剤希釈濃度の計算

$$本剤希釈濃度（mg/mL）=\frac{投与速度（ng/kg/分）\times 体重（kg）\times 0.00006^{*}}{投与流量（mL/hr）}$$

*換算係数 0.00006＝60 分/hr×0.000001mg/ng

ステップ 2：本剤注射液量の計算

算出された本剤の希釈濃度の薬液を、使用する薬液容器サイズに合わせて調製するために必要な本剤注射液の量は、以下の式より算出する。

$$本剤注射液量（mL）=\frac{本剤希釈濃度（mg/mL）}{本剤注射液濃度（mg/mL）}\times 薬液容器サイズ（本剤の希釈溶液量：mL）$$

算出された量の本剤注射液を、希釈液（日局注射用水又は日局生理食塩液）とともに薬液容器に加え、必要量に調製する。

・参考計算例 1

ステップ 1

体重 60kg の患者に対し、投与速度 5ng/kg/分、投与流量 1mL/hr で、薬液容器 50mL を使用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。

$$本剤希釈濃度（mg/mL）=\frac{5ng/kg/分\times 60kg\times 0.00006}{1mL/hr}=0.018mg/mL$$

ステップ 2

本剤の希釈濃度 0.018mg/mL で、薬液を 50mL に調製するために必要な本剤の注射液量は、20mg バイアル（本剤注射液濃度 1mg/mL）を使用した場合、以下のように計算される。

$$本剤注射液量（mL）=\frac{0.018mg/mL}{1mg/mL}\times 50mL=0.9mL$$

・参考計算例 2

ステップ 1

体重 75kg の患者に対し、投与速度 30ng/kg/分、投与流量 2mL/hr で、薬液容器 100mL を使用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。

$$本剤希釈濃度（mg/mL）=\frac{30ng/kg/分\times 75kg\times 0.00006}{2mL/hr}=0.0675mg/mL$$

ステップ 2

本剤の希釈濃度 0.0675mg/mL で、薬液を 100mL に調製するために必要な本剤の注射液量は、50mg バイアル（本剤注射液濃度 2.5mg/mL）を使用した場合、以下のように計算される。

$$本剤注射液量（mL）=\frac{0.0675mg/mL}{2.5mg/mL}\times 100mL=2.7mL$$

14.2.5 持続皮下投与方法

本剤は、精密持続点滴装置（注射筒輸液ポンプ）を使用し、自己挿入型皮下カテーテルを経由して持続皮下投与する。本剤は希釈せずに、投与速度（ng/kg/分）、体重（kg）、本剤注射液の濃度（mg/mL）に基づき計算された投与流量（μL/hr）で投与する。以下に計算方法及び参考計算例を示す。

・持続皮下投与の計算方法

$$\text{投与流量（}\mu\text{L/hr）}=\frac{\text{投与速度（ng/kg/分）}\times\text{体重（kg）}\times 0.06^{*}}{\text{本剤注射液濃度（mg/mL）}}$$

*換算係数 0.06＝60 分/hr×0.000001mg/ng×1000μL/mL

・参考計算例 1

体重 50kg の患者に対し、20mg バイアル（本剤注射液濃度 1mg/mL）を使用し、投与速度 1.25ng/kg/分で投与を行う場合、以下のように計算される。

$$\text{投与流量（}\mu\text{L/hr）}=\frac{1.25\text{ng/kg/分}\times 50\text{kg}\times 0.06}{1\text{mg/mL}}=4\,\mu\text{L/hr}$$

・参考計算例 2

体重 60kg の患者に対し、100mg バイアル（本剤注射液濃度 5mg/mL）を使用し、投与速度 15ng/kg/分で投与を行う場合、以下のように計算される。

$$\text{投与流量（}\mu\text{L/hr）}=\frac{15\text{ng/kg/分}\times 60\text{kg}\times 0.06}{5\text{mg/mL}}=11\,\mu\text{L/hr}$$

14.2.6 カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるので、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。

［解説］

14.1.1、14.1.2 注射液の使用時の一般的な注意事項として設定した。

14.1.3 本剤は投与経路により薬液の調製方法が異なるため、使用時の注意事項として設定した。

14.1.4 精密持続点滴装置作動時における薬液容器中の安定性は、0.004mg/mL に希釈した場合は 40℃で 48 時間まで、原液の場合は 40℃で 72 時間まで確認されていること [54,55] から、設定した。

14.1.5 精密持続点滴装置にセットした薬液は、14.1.4 に記載した使用期限を守る必要がある。薬液が継ぎ足され、使用期限を超えた薬液が投与されないよう注意が必要と考え、設定した。

14.1.6 本剤は複数回使用が可能なバイアル製剤であることから、開封後の使用期限に注意が必要と考え、設定した。

14.2.1 本剤は静脈内又は皮下投与が可能な注射剤であることから、投与経路を記載した。

14.2.2 精密持続点滴装置の条件を示す。

14.2.3 本剤の投与にあたっては、精密持続点滴装置の誤操作による過量投与や投与量の不足を防ぐために、操作方法、アラームへの対処方法等を予め十分に習得しておく必要がある。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の過量投与による副作用や投与量の不足による薬効欠如が起こる可能性があるため、患者は予備の精密持続点滴装置を直ちに使用できるようにしておく必要があるため、設定した。

14.2.4 持続静脈内投与の計算方法及び参考計算例を示す。

14.2.5 持続皮下投与の計算方法及び参考計算例を示す。

14.2.6 カテーテルの閉塞により本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、本剤投与中は精密持続点滴装置のアラームや薬液容器内の残留等に注意し、カテーテル閉塞が疑われた場合には至急適切な処置を行う必要があるため、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 [56)]

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。

安全性薬理試験

試験項目	動物種（例数）	投与経路	用量	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響				
（1）一般症状及び行動	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 以上：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 以上：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
心血管系に及ぼす影響				
（1）*in vitro* 試験				
1）hERG 電流	HEK293 細胞	*in vitro*	0.0039、0.039、0.39、2.0、3.9、20、39μg/mL	影響なし
2）ウサギ心室筋プルキンエ線維の活動電位	ウサギ/雌（4）	*in vitro*	1.2、12、120μg/mL	1.2μg/mL：影響なし 12、120μg/mL：活動電位持続時間の短縮
（2）*in vivo* 試験				
1）血圧、心拍数及び心電図	イヌ/雄（4）	皮下	0.01、0.03、0.1、0.3 mg/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
呼吸系に及ぼす影響				
（1）呼吸数及び換気量	ラット/雄（8）	皮下	0.03、0.1、0.3、1mg/kg	0.03mg/kg：影響なし 0.1～1mg/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

（安全性薬理試験のつづき）

試験項目	動物種（例数）	投与経路	用量	試験結果
その他の試験成績				
（1）中枢神経系に及ぼす影響				
1）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
2）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）
3）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
（2）心血管系に及ぼす影響				
1）血圧、心拍数、心機能及び心電図	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/分以上：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/分以上：心拍数の増加、心電図 QRS 幅の軽度短縮
	イヌ/雌雄（6）	経口	0.1、0.5 mg/kg	0.1mg/kg 以上：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
（3）呼吸系に及ぼす影響				
1）呼吸数及び換気量	麻酔ネコ/雄（4）	持続静脈内 20分間	1、30 μg/kg/分	1μg/kg/分：影響なし 30μg/kg/分：呼吸数増加（5回/分の増加）
2）摘出気管	モルモット/雄（4～5）	*in vitro*	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）

（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 [57)]

単回投与毒性試験

動物種	概略の致死量		
	強制経口	持続皮下 [a]	静脈内
マウス	雄雌：≦150mg/kg		急速 雌雄：≦100mg/kg
ラット	雄：75mg/kg 雌：≦75mg/kg	雌雄：＞1500ng/kg/分 [b]	急速 雄：50mg/kg、 雌：＞50mg/kg、＜100mg/kg 持続 [a] 雌雄：＞1500ng/kg/分 [c]
イヌ		雄：＞600ng/kg/分	持続 [a] 雌雄：＞400ng/kg/分 [c]

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：ラットの骨髄細胞を用いる小核試験の一般毒性学的成績から推定
c：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 [58-64]

反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量（ng/kg/分）	無毒性量（ng/kg/分）	主な所見
ラット	4 週間	持続皮下 [a]	50、150、450	＜50（投与部位又は投与部位周辺） 150（全身）	50ng/kg/分以上：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） 450ng/kg/分：血小板数の減少、心臓重量の増加
ラット	13 週間	持続皮下 [b]	50、150、450	＜50（投与部位 [c]、全身）	50ng/kg/分以上：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 [a]	50、300、900	50（投与部位又は投与部位周辺、全身）	300ng/kg/分以上：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	持続皮下 [a]	50、150→100[d]、300→200[d]	＜50（投与部位又は投与部位周辺、全身）	50ng/kg/分以上：投与部位の変化（腫瘤の発現頻度増加　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/分以上：液状便、体重及び摂餌量の減少
イヌ	13 週間	持続静脈内 [a]	50、100、200	＜50（投与部位又は投与部位周辺） 50（全身）	50ng/kg/分以上：投与部位周辺の変化（手術部位の皮膚病変） 100ng/kg/分以上：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 [a]	50、150、450	＜50（投与部位又は投与部位周辺） 50（全身）	50ng/kg/分以上：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/分以上：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
イヌ	26 週間	持続皮下 [a]	50、100、200	＜50（投与部位又は投与部位周辺） 50（全身）	50ng/kg/分以上：投与部位の変化（腫瘤の発現頻度増加、浮腫の程度増強、接触過敏　等）、投与部位周辺の変化（接触過敏　等） 100ng/kg/分以上：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：外部ポンプを用いて投与
b：埋め込み型浸透圧ポンプを用いて投与
c：投与部位周辺については評価せず
d：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 [65)]

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、本剤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

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [66-69)]

生殖発生毒性試験

試験の種類	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
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	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/分以上：投与部位の腫脹・液貯留の発現頻度増加 150ng/kg/分以上：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/分以上：投与部位の腫脹の発現頻度増加、漿液貯留嚢 150ng/kg/分以上：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
ラットにおける胚・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/分以上：投与部位の腫脹の発現頻度増加、赤色液貯留嚢 450ng/kg/分以上：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
ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験	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/分以上：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/分以上：投与部位の漿液貯留嚢 300ng/kg/分：投与部位の腫張、下痢 ＜胎児＞ 150ng/kg/分以上：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

試験の種類	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
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	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/分以上：投与部位の腫脹・漿液貯留嚢の発現頻度増加、体重増加量・摂餌量・体重比摂餌量の減少 150ng/kg/分以上：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

該当しない

（7）その他の特殊毒性

その他の毒性試験 [70)]

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、本剤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®注射液 20mg　　劇薬、処方箋医薬品[注)]
トレプロスト®注射液 50mg　　劇薬、処方箋医薬品[注)]
トレプロスト®注射液 100mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]
トレプロスト®注射液 200mg　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：3 年

3. 包装状態での貯法

貯　　法：室温保存

4. 取扱い上の注意

薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2、8.4、
「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

調剤時の留意点について

バイアルの形状：全て 20mL バイアル
ラベルの色調：20mg（黄色）、50mg（青色）、100mg（緑色）、200mg（桃色）

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り
患者向け医薬品ガイド：有り
その他の患者向け資材：有り「XⅢ. 2. 3）情報提供資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
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（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**

製造販売承認年月日：2014 年 3 月 24 日

承　認　番　号：トレプロスト®注射液 20mg　22600AMX00544000
トレプロスト®注射液 50mg　22600AMX00545000
トレプロスト®注射液 100mg　22600AMX00546000
トレプロスト®注射液 200mg　22600AMX00547000

薬価基準収載年月日：2014 年 9 月　2 日

販 売 開 始 年 月 日：2014 年 9 月 26 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**

該当しない

＃ 10. **再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：2023 年 9 月 6 日

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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. **再審査期間**

8 年：2014 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日

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 電算コード
トレプロスト®注射液 20mg	2190416A1024	2190416A1024	123494701	622349401
トレプロスト®注射液 50mg	2190416A2020	2190416A2020	123495401	622349501
トレプロスト®注射液 100mg	2190416A3027	2190416A3027	123496101	622349601
トレプロスト®注射液 200mg	2190416A4023	2190416A4023	123497801	622349701

14. **保険給付上の注意**

肺動脈性肺高血圧症は特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、特定疾患医療受給者証の交付を受けている患者には、この事業による医療費の公費負担制度が適用される。

ＸＩ．文献

＃ 1. 引用文献

1) 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/menu.html
2) 中村一文 他：Heart View. 2013；17（7）：715-720
3) 牧尚孝 他：肺高血圧症診療の進歩. 2012；61-68
4) 中西宣文.：Pharma Medica. 2012；30（11）：9-12
5) 松原広己.：Therapeutic Research. 2013；34（9）：1218-1220
6) 高木弥栄美，中西宣文.：炎症と免疫. 2012；20（5）：476-480
7) 下川原裕人，松原広己.：呼吸器内科. 2012；21（2）：113-120
8) 宮地克維，松原広己.：Heart View. 2006；10（8）：904-909
9) トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg 再審査報告書（2023 年 9 月 6 日）
10) 持田製薬社内資料：国内患者対象追加試験：MD070123P22［承認時評価資料］（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.7.2）
11) 持田製薬社内資料：国内患者対象試験：MD070123P21/短期投与［承認時評価資料］（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.7.1）
12) Simonneau G, et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002；165：800-804［承認時評価資料］（PMID：11897647）
13) 大森庸子 他：Prog. Med. 2014；34（2）：333-348［承認時評価資料］
14) 持田製薬社内資料：海外 QT/QTc 評価試験［承認時評価資料］（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.5.1）
15) 持田製薬社内資料：国内患者対象試験：MD070123P21/長期投与［承認時評価資料］（2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.7.1）
16) 持田製薬社内資料：海外第Ⅲ相試験 P01:04,P01:05 試験［承認時評価資料］（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6.2）
17) Hiremath J, et al.：J. Heart. Lung. Translant. 2010；29（2）：137-149（PMID：20022264）
18) 持田製薬社内資料（海外第Ⅳ相試験：RIV-PH-402 試験）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6.4）
19) Rubenfire M, et al.：Chest. 2007；132：757-763（PMID：17400684）
20) 持田製薬社内資料（海外第Ⅳ相：切替えプラセボ対照試験：P01:13 試験）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6.3）
21) Barst RJ, et al.：Eur. Respir. J. 2006；28：1195-1203（PMID：16899485）
22) Lang I, et al.：Chest. 2006；129：1636-1643（PMID：16778286）
23) 持田製薬社内資料（海外長期投与試験：P01:06 試験）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.7.5）
24) トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg 再審査申請資料概要
25) 林水紀 他：Therapeutic Research. 2023；44（9）：657-678
26) Clapp LH,et al.：Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2002；26：194-201（PMID：11804870）
27) 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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
28) 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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
29) 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*）－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
30) Narumiya S, et al.：Physiol. Rev. 1999；79：1193-1226（PMID：10508233）

31）Yamaki F, et al.：Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. 2001；364：538-550（PMID：11770009）
32）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－（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－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*）－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
34）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
35）持田製薬社内資料（国内臨床試験－150 分間投与薬物動態試験－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1）
36）持田製薬社内資料（国内臨床試験－PAH 患者における薬物動態－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2（2））
37）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.1）
38）Wade, M. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003；41（6）：908-915（PMID：12775969）
39）Gotzkowsky, S. K. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2010；50（7）：829-834（PMID：20133511）
40）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.4）
41）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.5）
42）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4.6）
43）持田製薬社内資料（海外患者対象プラセボ対照検証試験）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6.2）
44）Laliberte, K. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004；44（2）：209-214（PMID：15243302）
45）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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
46）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.4.3）
47）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*）－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.5）
48）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1.5）
49）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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1.7）
50）持田製薬社内資料（薬理試験－代謝物の薬理作用の検討－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.3.3）
51）持田製薬社内資料：海外第 I 相試験（トレプロスト吸入液：2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.6.5）
52）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－（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.3.1）
53）Califf RM, et al.：Am. Heart. J. 1997；134（1）：44-54（PMID：9266782）
54）Kenneth R, et al.：Am. J. Health-Syst. Pharm. 2003；60：916-922（PMID：12756943）
55）持田製薬社内資料（トレプロスト注射液の投与中保存温度変更に伴う安定性試験）
56）持田製薬社内資料（安全性薬理試験）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.4）
57）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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.1）
58）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－）

2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (1))
59) 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－）2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (2))
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 13 週間持続静脈内投与毒性試験－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (4))
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 13 週間持続皮下投与毒性試験－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (5))
62) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (7))
63) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (3))
64) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3 (6))
65) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.1 (3))
66) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (1))
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胚・胎児発生に関する試験－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (2))
68) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (3))
69) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6 (4))
70) 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－）（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.6.8 (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

トレプロスチニルは、2021 年 5 月現在、持続静脈内投与は米国を含む 34 ヵ国で承認され、持続皮下投与が米国を含む 37 ヵ国で承認され、エポプロステノールからトレプロスチニルへの切替えは米国で承認されている。

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（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

5.2 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger 症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。

5.3 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。

5.4 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人には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。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625ng/kg/分に減量する。

患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/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。1 週間あたり 1.25 又は 2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。

7.2 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。［1. 参照］

7.3 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。

7.4 本剤の消失半減期は 0.8～4.6 時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。

7.5 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。

7.6 肝障害のある患者において、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。［9.3、16.6.2 参照］ 7.7 国内外において 290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。

国名	米国
会社名	United Therapeutics Corp.
販売名	Remodulin® Injection, for subcutaneous or intravenous use
剤形・規格	注射剤：1mg/mL、2.5mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、20mg/mL
承認年	持続皮下投与：2002 年　　持続静脈内投与：2004 年
効能又は効果	WHO グループ 1 の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者における運動に伴う症状の軽減。 フローラン®からの切替えを必要とする患者における臨床的悪化頻度の減少。
用法及び用量	Remodulin®は、皮下投与の場合は希釈せずに、又は静脈内投与の場合は投与前に注射用水、生理食塩液、静注用フローラン®専用溶解液あるいはエポプロステノール静注用専用溶解液で希釈して投与する。 <u>プロスタサイクリン注入療法の新規患者における投与開始方法</u> Remodulin®は持続注入としてのみ皮下又は静脈内使用に適用される。Remodulin®は皮下投与されるのが望ましいが、重度の注入部位疼痛又は注入部位反応により皮下投与に耐えられない場合は、中心静脈カテーテルより持続静脈内投与することもできる。開始用量は 1.25ng/kg/分であるが、Remodulin®の全身性の薬理作用により本開始用量に耐えられない場合は、0.625ng/kg/分に減量する。 <u>投与量の調節</u> 投与量の調節の目的は、Remodulin®の過剰な薬理作用（頭痛、悪心、嘔吐、落ち着きのなさ、不安、注入部位疼痛、あるいは注入部位反応）を最小限にする一方で、PAH 症状を改善させる用量を確立することである。 最初の 4 週間は 1 週間あたり 1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に基づいて 1 週間あたり 2.5ng/kg/分で増量する。耐えられるのであれば、用量の調節回数を増加することができる。突然の投与中止は避けること。中断後数時間以内であれば、同じ投与速度で Remodulin®の投与を再開することができる。長期の中断後では再度漸増する必要がある。 <u>エポプロステノールからの切替えが必要な患者の場合</u> エポプロステノールから Remodulin®への切替えはエポプロステノールの静脈内投与量を減量すると同時に Remodulin®の持続投与を開始、増量することにより行う。Remodulin®への切替えは患者を入院させ、常に反応（例えば歩行距離、疾患進行の徴候及び症状）を観察しながら行う。切替え期間中、Remodulin®投与量は切替え時のエポプロステノール投与量の 10%を推奨投与量として開始し、その後エポプロステノールの投与量を減量しながら増量していく。 個々の患者に対して、プロスタサイクリンを制限する有害事象とのバランスを取りながら、エポプロステノール療法から Remodulin®に切替えられる投与量まで漸増する。PAH 症状の増悪は、まず Remodulin®の投与量の増量によって治療する。プロスタサイクリンやその類似体でよくみられる副作用は、まずエポプロステノールの投与量の減量によって治療する。

（2021 年 7 月時点）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類）

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、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）を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量（推定最高臨床用量 525ng/kg/分投与時）の 0.1 倍で認められている。 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。

	分類
オーストラリア分類 （the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy）	B3（2023 年 11 月）

＜参考：分類の概要＞

オーストラリア分類（the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy）

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.

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	記載内容
米国の添付文書 （2021 年 7 月時点）	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Clinical studies of Remodulin did not include sufficient numbers of patients aged ≤16 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）粉砕

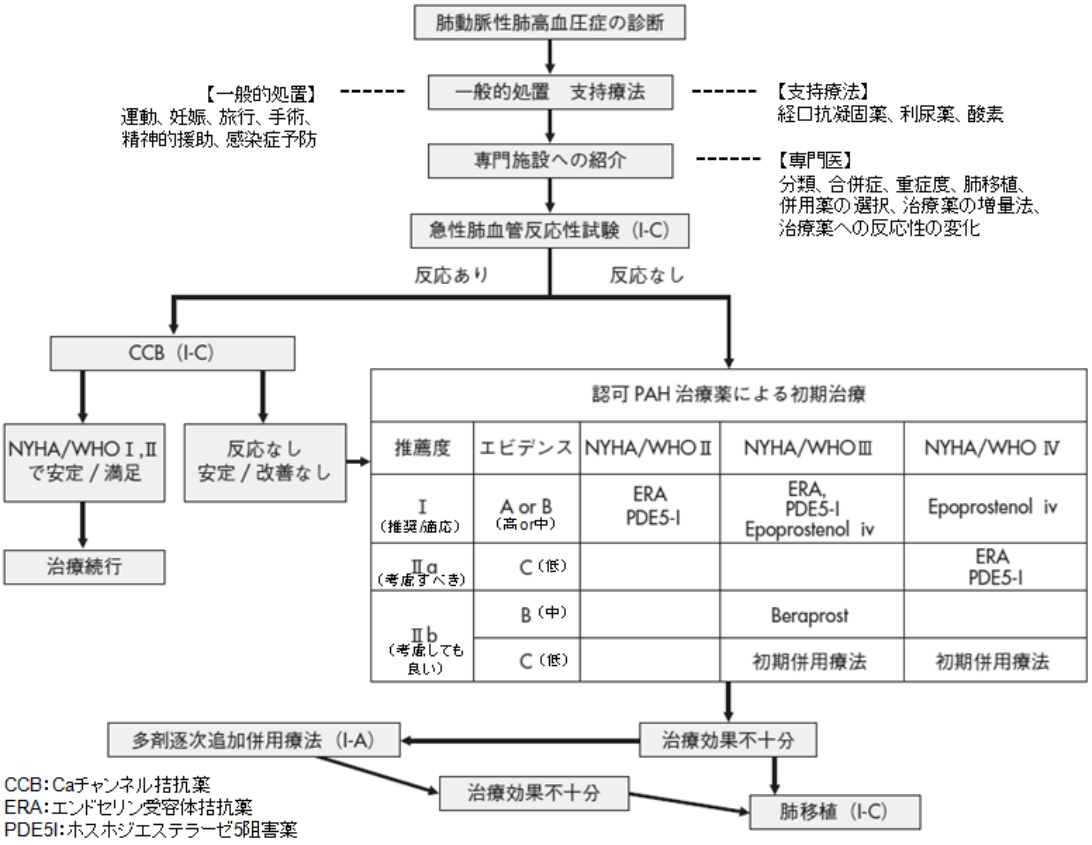
該当しない

（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

1）肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[1] の肺動脈性肺高血圧症に対する治療手順
http://jcs2012-nakanishi-h.medicalvista.info/menu.html



（一部改変）

2）肺高血圧症患者さんと家族のための総合情報サイト（肺高血圧症のひろば）
https://japanph.com/index.html（2023 年 11 月 30 日　アクセス）

3）情報提供資料

・トレプロスト持続静脈内投与・持続皮下投与　医療従事者向け手引き
・トレプロスト持続静脈内投与療法マニュアル
（トレプロストの在宅持続静脈内投与療法を行う患者とその家族の皆様へ）
・トレプロスト持続皮下投与療法マニュアル（TOP-8200R 版）
（トレプロストの在宅持続皮下投与療法を行う患者とその家族の皆様へ）
・トレプロスト持続皮下投与療法マニュアル
（トレプロストの在宅持続皮下投与療法を行う患者とその家族の皆様へ）
・トレプロスト持続皮下投与療法マニュアル追補版
（トレプロストの在宅持続皮下投与療法を行う患者とその家族の皆様へ）
・トレプロスト持続皮下投与療法マニュアル追補版Ⅱ
（トレプロストの在宅持続皮下投与療法を行う患者とその家族の皆様へ）
・トレプロスト持続皮下投与療法を行われている方へ
教えて、先生　快適な日常生活のポイント　vol.1～vol.4

4）持田製薬株式会社の情報提供サイト
http://www.mochida.co.jp/　（医療従事者用、患者さん用）