

treprostinil (JAN)

トレプロスチニル

プロスタグランジンI₂誘導体製剤

219

【基本電子添文】 トレプロスト注射液・吸入液2024年9月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《トレプロスト注射液20・50・100・200mg 2014.03.24承認》

トレプロスト Treprost 注射液20・50・100・200mg 吸入液1.74mg (持田)

【組成】 [注射液]：1バイアル (20mL) 中20mg, 50mg, 100mg, 200mg。pH：6.1～6.6 浸透圧比：約1

[吸入液]：1アンプル (2.9mL) 中1.74mg。pH：6.2～6.6

【効能・効果】 [注射液]：肺動脈性肺高血圧症 (WHO機能分類クラスⅡ, Ⅲ及びⅣ)。**効能関連注意** ①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可否を検討する 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 ③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 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

[吸入液]：①肺動脈性肺高血圧症 ②間質性肺疾患に伴う肺高血圧症。**効能関連注意** ①効能共通：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可否を検討する ②肺動脈性肺高血圧症 ④WHO機能分類クラスⅠにおける有効性及び安全性は確立していない ⑤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 ③間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 ③臨床成績の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景 (間質性肺疾患の臨床分類等) を十分に理解した上で、適応患者を選択する ⑥WHO機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】 トレプロスチニルとして

[注射液]：1.25ng/kg/分の投与速度で持続静注又は持続皮下注を開始。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。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。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。

用法関連注意 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減量など適切な処置を行う ②肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるの

で、突然の中止又は急激な減量避ける (警告参照) ③減量中又は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 ④消失半減期は0.8～4.6時間であるため、長時間中止した後再開する場合には投与速度を再設定する ⑤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 ⑥肝障害のある患者において、0.625ng/kg/分から開始し、慎重に増量する (特定背景関連注意②, 薬物動態⑥⑥参照) 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

[吸入液]：①肺動脈性肺高血圧症：1日4回ネブライザを用いて吸入投与。1回3吸入 (18μg) から開始し、忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、1回3吸入ずつ、最大9吸入 (54μg) まで漸増。3吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を1又は2吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とする ②間質性肺疾患に伴う肺高血圧症：1日4回ネブライザを用いて吸入投与。1回3吸入 (18μg) から開始し、忍容性を確認しながら、3日以上の間隔で、1回1吸入ずつ、最大12吸入 (72μg) まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とする。**用法関連注意** ①吸入間隔は約4時間あける ②吸入にはTD-300/Jネブライザを使用する (適用上の注意②参照) ③肝障害のある患者においては、重症度に応じて1回1又は2吸入から開始し、慎重に増量する (特定背景関連注意②, 薬物動態⑥⑥参照)

【警告】 [注射液] 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、休薬又は中止する場合は、徐々に減量する (用法関連注意②参照)

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ② [注射液] 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ため、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] ③ [注射液] 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] ④ [注射液] 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] (特定背景関連注意①④参照)

【重要な基本的注意】 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、本剤が適切と判断される症例にのみ行う ② [注射液] 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 ③ [注射液] 持続皮下注にあたっては、次の点に注意する (重大な副作用①参照) ④神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、癬痕、浮腫、結節、ベルトライン等の部位は避ける ⑤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 ⑥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。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた
④〔注射液〕持続静注にあたっては、敗血症などの重篤な感染症が現れることがあるので、次の点に注意する（重大な副作用⑥参照）
⑤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
⑥注射部位は常に清潔に保つ。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
⑦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
⑧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注を行うことを考慮する。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、長期間の末梢静注は避ける
⑨本剤は血管拡張作用を有するため、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
⑩血小板減少、好中球減少が現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（重大な副作用⑥参照）
⑪甲状腺機能亢進症が現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（重大な副作用⑥参照）
⑫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
⑬〔吸入液〕類薬では、吸入時に致死的な気管支痙攣が報告されている。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに中止し、適切な処置を行う

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者
②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
③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
④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
⑤低血圧の患者：本剤の血管拡張作用により、血圧を更に低下させるおそれがある（〔注射液〕禁忌④参照）
⑥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（薬物動態⑥⑦、〔注射液〕用法関連注意⑥、〔吸入液〕用法関連注意③参照）
⑦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。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、注射液では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、吸入液では臨床曝露量（72μg吸入投与時）の3.1倍に相当する曝露量で、認められている
⑧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。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
⑨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
⑩高齢者：一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】本剤は主にCYP2C8により代謝される（薬物動態④参照）

併用注意

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 ・アンギオテンシン変換	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬もし	相互に降圧作用を増強することが考えられる

酵素阻害剤 ・利尿剤 ・プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	くは本剤を増量する場合は血圧を十分観察する	
抗凝固剤 ・ワルファリンカリウム等 血栓溶解剤 ・ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 ・アスピリン ・チクロピジン塩酸塩 ・プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等 （薬物動態⑦⑧④参照）	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中止する	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 （薬物動態⑦⑧⑥参照）	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	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と考えられる
CYP2C8阻害剤 ・デフェラシロクス （薬物動態⑦⑧⑥参照）	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と考えられる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用**
②**血圧低下**（〔注射液〕頻度不明、〔吸入液〕1.6%）、**失神**（〔注射液〕頻度不明、〔吸入液〕1.3%）：過度の血圧低下、失神が現れることがある
③**出血**（頻度不明）
④〔注射液〕消化管出血、鼻出血、皮下注部位又はカテーテル留置部位の出血等が現れることがある
⑤〔吸入液〕消化管出血又は鼻出血等が現れることがある
⑥**血小板減少**（〔注射液〕10.5%、〔吸入液〕頻度不明）、**好中球減少**（〔注射液〕2.6%、〔吸入液〕頻度不明）：（重要な基本的注意⑥参照）
⑦**甲状腺機能亢進症**（頻度不明）：（重要な基本的注意⑦参照）
⑧〔注射液〕**血流感染**（21.7%）：持続静注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現れることがある（重要な基本的注意④参照）
⑨〔注射液〕**注射部位の局所反応**（100%※）：持続皮下注時に注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感等）が高頻度に現れることがある。特に持続皮下注の継続が困難な疼痛が現れることがあるため、これらの症状が現れた場合には、適切な処置（NSAIDs内服、クーリング/ヒーティング等）を行う。持続皮下注の継続が困難な場合、中止又は持続静注への変更を検討する（重要な基本的注意③参照）。※：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

②その他の副作用 ③〔注射液〕

	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	咯血、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、筋肉痛	
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、痒痒症	
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、注射部位痒痒感	注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎	蜂巣炎※
その他	浮腫、倦怠感	血管障害（血管痛）、発熱	

※：注射部位に膿瘍が発現することがある

⑥〔吸入液〕

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		咯血、肺出血、鼻出血	不正子宮出血、結膜出血、紫斑
循環器		潮紅、ほてり、動悸、低血圧	
消化器	悪心	下痢、軟便、嘔吐、腹痛	上腹部痛
筋骨格		顎痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛	
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	頭部不快感、異常感、不眠症	
呼吸器	咳嗽（45.7%）、咽喉刺激感、呼吸困難	口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、喘鳴	
皮膚		発疹、痒痒症	
その他		発熱、倦怠感、浮腫	

【過量投与】①症状：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。〔注射液追記〕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。患者は休薬及び酸素吸入により回復した ②処置 ③a〔注射液〕症状が消失するまで、直ちに減量又は中止する。減量又は中止の際は、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。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 ④本剤は透析では除去されない（薬物動態⑥a参照） 【適用上の注意】 ①〔注射液〕a薬剤調製時の注意 ⑦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 ④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 ⑨持続静注の場合、注射用水又は生理食塩液で希釈して投与する。持続皮下注の場合、希釈せずそのまま投与する ⑤希釈した場合、40℃では48時間以内に投与を終了する。また、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 ④薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しない ⑦穿刺後のバイアルは30日以内に使用する ⑥薬剤投与時の注意 ⑦持続静注又は持続皮下注にのみ使用する ④精密持続点滴装置は次の条件を満たすものを使用する （1）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 （2）送達精度は±6%より優れる （3）陽圧駆動である （4）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 （5）約2μL/hr刻みの調節が可能である（皮下注のみ） ⑨精密持続点滴装置の誤操作により、投与量が過多もしくは不足となる可能性があるの

で、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。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、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（投与量の過多又は不足により、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） ⑤持続静注方法：注射用水又は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）を用いて持続静注する。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、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。計算方法及び参考計算例は添付文書参照 ④持続皮下注方法：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注する。希釈せずに、投与速度（ng/kg/分）、体重（kg）、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。計算方法及び参考計算例は添付文書参照 ⑨カテーテルの閉塞により、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 ②〔吸入液〕薬剤交付時の注意：医療従事者は、患者にTD-300/Jネブライザを渡す際に、正しい使用方法を十分に指導する。また、次の点に注意するよう指導する（用法関連注意②、取扱い上の注意参照） ④変色又はアンブル内に微粒子が認められるものは使用しない ⑥吸入にあたり1アンブル全量をネブライザに移し、1日の吸入が終了後ネブライザ内に残った液は捨てる ③本剤の希釈又は他剤との混合は避ける ④皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつける。また、吸入する際には十分に換気する ③飲み込まない ④fアルミ袋を開封後、2ヵ月以内に使用する。また、未使用アンブルはアルミ袋に入れ、遮光保存する 【取扱い上の注意】 〔吸入液〕アルミ袋開封後は遮光して保存する（適用上の注意②参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【承認条件】 〔吸入液〕医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】①血中濃度 ③a〔注射液〕⑦健康成人24例に、持続皮下注又は持続静注（2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間）時の薬物動態パラメータ（モデルに依存しない解析により算出）は次表のとおり。皮下注及び静注ともにC_{max}及びAUCは投与量（投与速度）にほぼ比例して増加

投与速度 (ng/kg/分)	C _{max} (ng/mL)	C _{SS} ※1 (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} ※2 (hr)
〔皮下注〕					
2.5（6例）	0.29 ± 0.06	0.27 ± 0.06	2.4 ± 0.3	0.67 ± 0.15	0.53 ± 0.16
5（6例）	0.57 ± 0.07	0.51 ± 0.06	2.6 ± 0.0	1.26 ± 0.15	0.61 ± 0.18
10（6例）	0.95 ± 0.13	0.94 ± 0.09	2.5 ± 0.2	2.35 ± 0.22	0.82 ± 0.15
15（4例）	1.25 ± 0.13	1.15 ± 0.11	2.5 ± 0.0	2.89 ± 0.27	0.82 ± 0.21
〔静注〕					
2.5（6例）	0.24 ± 0.04	0.22 ± 0.04	2.1 ± 0.6	0.54 ± 0.09	0.14 ± 0.04

5 (6例)	0.54 ± 0.03	0.48 ± 0.04	1.4 ± 1.0	1.19 ± 0.11	0.29 ± 0.10
10 (6例)	0.93 ± 0.06	0.87 ± 0.06	2.3 ± 0.3	2.18 ± 0.16	0.52 ± 0.16
15 (5例)	1.30 ± 0.20	1.25 ± 0.23	1.8 ± 0.6	3.12 ± 0.57	0.79 ± 0.27

※1：投与速度と全身クリアランスから算出した定常状態での血漿中濃度（推定値）。※2：検出された最終消失相の消失半減期
④WHO機能分類クラスⅡ～Ⅳの肺動脈性肺高血圧症患者38例に持続皮下注又は持続静注時の定常状態での血漿中濃度は、皮下注が定量下限未満（＜0.025）～10.944ng/mL（投与速度の範囲：1.250～81.942ng/kg/分）、静注が0.480～24.861ng/mL（投与速度の範囲：3.125～161.000ng/kg/分）。各被験者の血漿中濃度は概ね投与速度に比例して増加 ⑥〔吸入液〕⑦単回投与：健康成人12例に18及び36μgを単回吸入投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり。C_{max}及びAUC_{last}は投与量に応じて増加

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
18μg (12例)	0.42633 ± 0.06633	0.32846 ± 0.07441	0.1667 [0.083～0.250]	0.4523 ± 0.0955
36μg (12例)	0.86983 ± 0.18213	0.68544 ± 0.17670	0.1667 [0.167～0.250]	0.5229 ± 0.1382

t_{max}は中央値〔最小値～最大値〕
④反復投与 ⑤肺動脈性肺高血圧症：肺動脈性肺高血圧症患者に12週間吸入投与時、12週時に1回の投与量が9吸入（54μg）であった被験者12例におけるC_{max}は1.03467 ± 0.54191ng/mL、AUC_{last}は0.99429 ± 0.56639ng・hr/mL、AUC_{inf}は1.04735 ± 0.60064ng・hr/mL、t_{1/2}は0.7219 ± 0.1115hr、t_{max}（中央値〔最小値～最大値〕）は0.1667 [0.067～1.017] hr ⑥間質性肺疾患に伴う肺高血圧症：間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者に16週間吸入投与時、16週時に1回の投与量が12吸入（72μg）であった被験者15例におけるC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}及びt_{1/2}は、それぞれ1.95653 ± 0.97303ng/mL、1.70530 ± 0.93260ng・hr/mL、1.79127 ± 0.95409ng・hr/mL及び0.9523 ± 0.1645hrであり、t_{max}（中央値〔最小値～最大値〕）は0.1667 [0.067～0.267] hr ⑦吸収（外国人データ）
⑧〔注射液〕バイオアベイラビリティ：健康成人24例に持続皮下注（2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間）時の生物学的利用率は、99～124%。健康成人51例に本剤を持続皮下注又は持続静注（10ng/kg/分、72時間）時の定常状態（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 ⑨〔吸入液〕健康成人18例に18及び36μgを単回吸入投与時の絶対的生物学的利用率は、それぞれ61.52 ± 18.26%及び74.05 ± 15.72% ⑩分布 ⑪分布容積 ⑫〔注射液〕：健康成人24例に持続皮下注又は持続静注（15ng/kg/分、150分間）時の消失相の分布容積（V_z及びV_z/F）は、皮下注では926mL/kg、静注では815mL/kg ⑬〔吸入液〕健康成人12例に18及び36μgを単回吸入投与時の消失相の見かけの分布容積（V_z/F）は、それぞれ35.59644 ± 9.37359L及び40.57935 ± 14.75002L ⑭血漿蛋白結合率：in vitro試験で、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、結合率に濃度依存性は認められ

なかった ⑮代謝：in vitro試験で、本剤は主にCYP2C8（一部CYP2C9）により代謝されることが示唆された。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で、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4の顕著な誘導は認められなかった（相互作用参照）。〔吸入液追記〕ヒト肺ミクロソーム及びS9を用いた試験により、肺ではほとんど代謝されないと推定された ⑯排泄（外国人データ）：健康成人24例に、注射剤を持続皮下注又は持続静注（2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間）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、皮下注ではそれぞれ投与量の5.4～6.8%及び11.2～15.0%、静注ではそれぞれ投与量の4.5～6.1%及び11.0～13.5%が尿中に排泄。健康成人6例に¹⁴C-注射剤を持続皮下注（15ng/kg/分、8時間）開始後224時間までに、78.6%が尿中に、13.4%が糞中に排泄。尿中には、未変化体として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10.2～15.5%排泄 ⑰特定の背景を有する患者（外国人データ） ⑱腎機能障害患者：透析を必要とする重度の腎機能障害患者8例に経口剤1mgを透析前及び透析後に単回投与時、健康成人と比べて本剤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、C_{max}：28.3%低下、透析後投与時のAUC：22.9%低下、C_{max}：6.7%上昇）（過量投与②⑥参照） ⑲肝機能障害患者：軽度又は中等度（Child-Pugh分類A又はB）の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者9例に注射剤を持続皮下注（10ng/kg/分、150分間）時、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（特定背景関連注意②、〔注射液〕用法関連注意⑥、〔吸入液〕用法関連注意③参照） ⑳薬物相互作用（健康成人、外国人データ） ㉑注射剤を用いた海外臨床試験の成績 ㉒アセトアミノフェン：26例にアセトアミノフェン1,000mgを6時間ごとに7回反復経口投与し、5回目の投与後、本剤を15ng/kg/分で6時間併用持続皮下注時、本剤の薬物動態に影響は認められなかった ㉓ワルファリン：15例に本剤を5ng/kg/分（1日目）及び10ng/kg/分（2～9日目）で持続皮下注し、3日目にワルファリン25mgを併用経口投与時、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（相互作用参照） ㉔経口剤を用いた海外臨床試験の成績 ㉕ボセンタン：23例に本剤の経口剤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時、本剤及びボセンタンの薬物動態に影響は認められなかった ㉖シルデナフィル：18例に本剤の経口剤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時、本剤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 ㉗リファンピシン：20例に本剤の経口剤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時、11日目の本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ16.6%及び21.7%低下（相互作用参照） ㉘ゲムフィブロジル（国内未承認）：20例にゲムフィブロジル600mgを1日2回、4日間反復経口投与し、3日目に本剤の経口剤1mgを併

用経口投与時、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ96.4%及び91.6%上昇（相互作用参照） ④フルコナゾール：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日目に本剤の経口剤1mgを併用経口投与時、AUCがやや低下したものの（14.6%低下）、本剤の薬物動態に顕著な影響は認められなかった 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①〔注射液〕 ①国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（持続静注試験）：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、本剤を持続静注。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, 5例）、80.0（5.0-99.0, 5例）、120.0（110.0-161.0, 4例）ng/kg/分 ⑦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（mmHg・min・m²/L）及び6分間歩行距離（m）が共に改善

《主要評価項目の変化（中央値〔25%点-75%点〕）》

主要評価項目	開始時	変化量（12週時）
6分間歩行距離	350.0 [240.0-375.0]	72.0 [30.0-75.0]
肺血管抵抗係数	20.2 [18.1-35.8]	-1.2 [-7.4 - -1.2]

①副作用発現頻度は、100%（5/5例）。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） ①国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（持続皮下注又は持続静注試験）：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、本剤を持続皮下注又は持続静注。エボプロステノール未使用の集団15例で、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, 15例）、5.0（1.25-10.0, 13例）、10.3（1.25-20.0, 10例）ng/kg/分 ⑦運動耐容能の評価である6分間歩行距離（m）の延長が認められたが、心係数

（L/min/m²）、肺血管抵抗係数（mmHg・min・m²/L）、平均肺動脈圧（mmHg）など心肺血行動態の改善は認められなかった

《主要評価項目の変化（中央値〔25%点-75%点〕）》

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

①副作用発現頻度は、100%（15/15例）。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、癢痒症等）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）。投与経路別では、皮下注時で100%（13/13例）、静注時で100%（4/4例）に副作用が認められた。主な副作用は、皮下注時で注射部位の局所反応（紅斑、疼痛、腫脹、熱感、硬結、癢痒症等）100%（13/13例）、静注時で頭痛及びほてり各75.0%（3/4例）（集計は副作用発現時の投与経路別とした）。なお、皮下注で開始した症例12例中、注射部位の局所反応により、6例が中止し1例が静注に切り替えた。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中止した。静注で開始した症例3例中1例が気胸及び皮下血腫により皮下注に切り替えたのち注射部位の局所反応により静注に切り替えた ①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週間持続皮下注。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, 233例）、5.5（0.0-12.5, 215例）、8.2（0.0-22.5, 202例）ng/kg/分 ⑦本剤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

（mmHg・min・m²/L）及び体血管抵抗係数は有意に低下。また、プラセボ群に比較して、本剤群で、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

《評価項目の変化（中央値〔25%点-75%点〕）》

評価項目：投与群	開始時	変化量（12週時）
6分間歩行距離：		
本剤（232例）※	346.2 [265.6-395.0]	10.0 [-24.5-47.5]
プラセボ（236例）	341.5 [272.0-396.7]	0.0 [-44.5-32.5]
肺血管抵抗係数：		
本剤（開始時204例、12週時163例）	23.5 [16.5-33.2]	-2.5 [-6.6-0.8]
プラセボ（開始時216例、12週時187例）	23.0 [17.1-30.7]	0.2 [-3.5-5.2]

※：試験を中止し、投与後のデータがない1例を除く

①副作用発現頻度は、本剤群で96.6%（228/236例）、プラセボ群で66.1%（154/233例）。本剤群の主な副作用は、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） ②〔吸入液〕 ①肺動脈性肺高血圧症 ⑦国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：肺動脈性肺高血圧症患者17例を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を1日4回吸入投与。1回3吸入（18μg）から開始し、忍容性を確認しながら最大1回9吸入（54μg）まで漸増。治験期間を通じて、忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入（6μg）までの減量を可能とした（1）主要評価項目である投与12週時の肺血管抵抗係数の変化率及び副次評価項目である投与12週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離の開始時からの変化量に改善が認められた

評価項目	開始時	変化量（12週時）	変化率（%）（12週時）
肺血管抵抗係数※1, 2 (Wood単位・m ²) (17例)	11.621 ± 2.670 [10.248, 12.994]	-4.675 ± 2.999 [-6.217, -3.133]	-39.43 ± 25.53 [-52.55, -26.30]
6分間歩行距離※3, 4 (m) (17例)	487.8 ± 112.4 [525.0]	24.8 ± 34.2 [34.0]	-

※1：〔 〕は両側95%信頼区間。※2：変化量（12週時）及び変化率（12週時）については吸入後の最良値。※3：投与後10～60分に評価。※4：〔 〕は中央値

(2)副作用発現頻度は、100%（17/17例）。主な副作用は、頭痛58.8%（10/17例）、咳嗽47.1%（8/17例）、咽喉刺激感29.4%（5/17例）、ほてり23.5%（4/17例） ①海外第Ⅲ相試験：肺動脈性肺高血圧症患者235例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国間多施設共同並行群間比較試験において、本剤を1日4回吸入投与。1回3吸入（18μg）から開始し、忍容性を確認しながら4週時までに最大1回9吸入（54μg）まで増量。忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入（6μg）までの減量を可能とした（1）主要評価項目である投与

12週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離（m，中央値〔最小値～最大値〕）は，開始時で本剤群（115例）359.0〔211～450〕，プラセボ群（120例）361.0〔204～448〕，開始時からの変化量（12週時）は，本剤群21.6〔-318～135〕，プラセボ群3.0〔-303～146〕。差（Hodges-Lehmann推定値）は20.0〔両側95%信頼区間：8.0，32.8〕で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（ノンパラメトリックANCOVA， $p=0.00044$ ）（2）副作用発現頻度は，本剤群で76.5%（88/115例）。本剤群の主な副作用は，咳嗽51.3%（59/115例），頭痛33.9%（39/115例），浮動性めまい，悪心及び潮紅各14.8%（17/115例），咽喉刺激感13.9%（16/115例），口腔咽頭痛11.3%（13/115例）⑥間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 ⑦国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者20例を対象とした非盲検非対照臨床試験において，本剤を1日4回吸入投与。1回3吸入（18 μ g）から開始し，忍容性を確認しながら最大1回12吸入（72 μ g）まで漸増。治験期間を通じて，忍容性に問題があると認められた場合には，1回1吸入（6 μ g）までの減量を可能とした。なお，当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳は，特発性間質性肺炎が12例，膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が5例，気腫合併肺線維症が2例，慢性過敏性肺炎が1例（1）主要評価項目である投与16週時の肺血管抵抗係数の変化率及び副次評価項目である投与16週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離の開始時からの変化量（中央値）は，13.00m

評価項目	開始時	変化量 (16週時)	変化率 (%) (16週時)
肺血管抵抗係数 ※1, 2 (Wood単位・m ²) (20例)	9.736 ± 5.013 [7.389, 12.082]	-4.089 ± 3.655 [-5.799, -2.378]	-40.14 ± 27.69% [-53.10%, -27.18%]
6分間歩行距離 ※3, 4 (m) (20例)	313.85 ± 106.95 [326.50]	18.77 ± 58.58 [13.00]	-

※1：〔 〕は両側95%信頼区間。※2：変化量（16週時）及び変化率（16週時）については吸入後の最良値。※3：投与後10～60分に評価。※4：〔 〕は中央値

（2）副作用発現頻度は，70.0%（14/20例）。主な副作用は，咳嗽50.0%（10/20例），倦怠感及び血圧低下各10.0%（2/20例）。なお，重篤な副作用として，薬剤性肺炎5.0%（1/20例）の発現が認められ，中止により回復 ④海外第Ⅱ/Ⅲ相試験：間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者326例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多施設共同並行群間比較試験において，本剤を1日4回吸入投与。1回3吸入（18 μ g）から開始し，忍容性を確認しながら最大1回12吸入（72 μ g）まで増量。忍容性に問題があると認められた場合には，1回1吸入（6 μ g）までの減量を可能とした。なお，当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳（プラセボ群，本剤群の順）は，特発性間質性肺炎が146例（81例，65例），気腫合併肺線維症が82例（40例，42例），膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が72例（32例，40例），慢性過敏性肺炎が19例（9例，10例），職業性肺疾患（環境性肺疾患）が6例（1例，5例），その他が1例（0例，1例）（1）主要評価項目である投与16週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離（m，中央値〔最小値～最大値〕）は，開始時で本剤群（163例）256.0〔100～538〕，プラセボ群（163例）260.0〔30

～505〕，開始時からの変化量（16週時）は，本剤群6.0〔-396～183〕，プラセボ群-9.0〔-426～179〕。差（Hodges-Lehmann推定値）は21.0〔両側95%信頼区間：7.0，37.0〕で，プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（ノンパラメトリックANCOVA， $p=0.0043$ ）（2）副作用発現頻度は，本剤群で76.7%（125/163例）。本剤群の主な副作用は，咳嗽41.1%（67/163例），頭痛22.7%（37/163例），呼吸困難16.6%（27/163例），浮動性めまい13.5%（22/163例），咽喉刺激感12.3%（20/163例），下痢10.4%（17/163例）【薬効薬理】①作用機序：プロスタサイクリンと同様に，本剤は，血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により，肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制し，肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで，肺動脈性肺高血圧症及び間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する有効性を示すと考えられる ②肺高血圧症モデルにおける有効性 ④〔吸入液〕ウサギ摘出灌流肺に対して換気ガス中に本剤を噴霧した結果，トロンボキサンA₂誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制 ⑥〔吸入液〕麻酔ラット及び麻酔ウサギへの吸入投与の結果，トロンボキサンA₂誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制 ③〔吸入液〕モノクロタリン誘発肺高血圧ラットへの吸入投与の結果，生存率の低下 ④麻酔ネコへの持続静注の結果，低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制 ⑤麻酔ブタ新生児への急速静注の結果，低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制 ③血管拡張作用 ④トロンボキサンA₂誘導体であるU-46619により収縮させたウサギ腸間膜動脈血管平滑筋を弛緩（*in vitro*） ⑥イヌ及びネコへの持続静注により，肺動脈圧，肺血管抵抗，血圧及び全末梢血管抵抗が低下 ④血小板凝集抑制作用 ④コラーゲンによるヒト血小板凝集及びADPによるラット血小板凝集を抑制（*in vitro*） ⑥持続静注により，ADPによるウサギ血小板凝集を抑制。また，皮下注及び経口投与により，ADPによるラット血小板凝集を抑制 ③持続静注により，イヌの冠動脈狭窄による血小板凝集に伴う冠血流量減少を抑制

【性状】 トレプロスチニルは白色～淡黄色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく，メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく，水にほとんど溶けない

【備考】 再審査期間中（〔吸入液〕肺動脈性肺高血圧症について2022年12月23日から6年，間質性肺疾患に伴う肺高血圧症について2024年9月24日から10年）

【保険通知】 平成26年9月2日保医発0902第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について トレプロスト注射液20mg，同50mg，同100mg及び同200mg ①本製剤はプロスタグランジンI₂製剤であり，本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は，医科点数表区分番号「C111」の在宅肺高血圧症患者指導管理料を算定できるものであること ②本製剤を肺高血圧症の患者であって入院中の患者以外のものに対して，携帯型精密輸液ポンプを使用して投与した場合は，医科点数表「C168」携帯型精密輸液ポンプ加算を算定できるものであること

令和5年3月14日保医発0314第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について トレプロスト吸入液1.74mg ①本製剤はプロスタグランジンI₂製剤であり，在宅において，携帯型精密ネブライザを用いて本製剤を投与している患者に対して指導管理を行った場合は，医科点数表区分番号「C111」の在宅肺高血圧症患者指導管理料を算定できるものであること ②本製剤

を肺高血圧症の患者であって入院中の患者以外のものに対して、携帯型精密ネブライザを使用して投与した場合は、医科点

数表「C168-2」携帯型精密ネブライザ加算を算定できるものであること