

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加及び 使用上の注意改訂のお知らせ

2024年9月

プロスタグランジンI₂誘導体制剤

トレプロスチニル

劇薬、処方箋医薬品^注

トレプロスト[®]吸入液 1.74mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

製造販売元 持田製薬株式会社

この度、標記製品につきまして、2024年9月24日付で「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」の「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加に関わる承認を取得しました。これに伴い、関連する「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い致します。

■ 改訂概要（一部変更承認に伴う改訂）

項 目	概 要
4. 効能又は効果 [追加記載]	「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」及び「5. 効能又は効果に関連する注意」を追記
6. 用法及び用量 [追加記載]	「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」の用法及び用量を追記
9.5 妊婦 [追加記載]	動物実験の曝露量に相当する臨床曝露量を変更
11. 副作用 [追加記載]	間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内・海外臨床試験の結果に基づく、副作用の追記（副作用名：筋肉痛）及び頻度の変更

（次ページに続く）

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新の電子添文及び医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。

最新の電子添文は弊社ホームページ（<https://www.mochida.co.jp/>）にも掲載しております。また、電子添文閲覧アプリ「添文ナビ」にて、以下のGS1バーコードを読み取っていただくことによりご覧いただけます。

トレプロスト吸入液1.74mg



■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

部：追記、部：変更、部：削除

改訂前	改訂後																																																																								
4. 効能又は効果 肺動脈性肺高血圧症	4. 効能又は効果 ○肺動脈性肺高血圧症 ○間質性肺疾患に伴う肺高血圧症																																																																								
5. 効能又は効果に関連する注意 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。 5.2～5.3 (略)	5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉 5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。 〈肺動脈性肺高血圧症〉 5.2～5.3 (略) 〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉 5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（間質性肺疾患の臨床分類等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。 5.5 WHO 機能分類クラスIVにおける有効性及び安全性は確立していない。																																																																								
6. 用法及び用量 (略)	6. 用法及び用量 〈肺動脈性肺高血圧症〉 (略) 〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉 通常、成人には、1日4回ネブライザを用いて吸入投与する。1回3吸入（トレプロスチニルとして18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、3日以上の間隔で、1回1吸入ずつ、最大12吸入（トレプロスチニルとして72μg）まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とすること。																																																																								
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の発生率の増加が臨床曝露量の4.4倍に相当する曝露量で認められている。	9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の発生率の増加が臨床曝露量（トレプロスチニルとして72μg吸入投与時）の3.1倍に相当する曝露量で認められている。																																																																								
11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 血圧低下（1.5%）、失神（1.5%） 過度の血圧低下、失神があらわれることがある。 11.1.2～11.1.4 (略) 11.2 その他の副作用	11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 血圧低下（1.6%）、失神（1.3%） 過度の血圧低下、失神があらわれることがある。 11.1.2～11.1.4 (略) 11.2 その他の副作用																																																																								
<table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>10%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td colspan="4">(略)</td></tr><tr><td>循環器</td><td>潮紅</td><td>ほてり、動悸、低血圧</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">(略)</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td>顎痛、四肢痛</td><td>筋骨格痛</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛（37.1%）、浮動性めまい</td><td>頭部不快感、異常感</td><td>不眠症</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽（50.8%）、咽喉刺激感、口腔咽頭痛</td><td>口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、呼吸困難、喘鳴</td><td>喀痰</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱</td><td>浮腫、倦怠感</td></tr></table>		10%以上	10%未満	頻度不明	(略)				循環器	潮紅	ほてり、動悸、低血圧		(略)				筋骨格		顎痛、四肢痛	筋骨格痛	精神神経系	頭痛（37.1%）、浮動性めまい	頭部不快感、異常感	不眠症	呼吸器	咳嗽（50.8%）、咽喉刺激感、口腔咽頭痛	口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、呼吸困難、喘鳴	喀痰	皮膚		発疹	そう痒症	その他		発熱	浮腫、倦怠感	<table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>10%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td colspan="4">(略)</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>潮紅、ほてり、動悸、低血圧</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">(略)</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td>顎痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>頭部不快感、異常感、不眠症</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽（45.7%）、咽喉刺激感、呼吸困難</td><td>口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、喘鳴</td><td>喀痰</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、倦怠感、浮腫</td><td></td></tr></table>		10%以上	10%未満	頻度不明	(略)				循環器		潮紅、ほてり、動悸、低血圧		(略)				筋骨格		顎痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛		精神神経系	頭痛、浮動性めまい	頭部不快感、異常感、不眠症		呼吸器	咳嗽（45.7%）、咽喉刺激感、呼吸困難	口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、喘鳴	喀痰	皮膚		発疹、そう痒症		その他		発熱、倦怠感、浮腫	
	10%以上	10%未満	頻度不明																																																																						
(略)																																																																									
循環器	潮紅	ほてり、動悸、低血圧																																																																							
(略)																																																																									
筋骨格		顎痛、四肢痛	筋骨格痛																																																																						
精神神経系	頭痛（37.1%）、浮動性めまい	頭部不快感、異常感	不眠症																																																																						
呼吸器	咳嗽（50.8%）、咽喉刺激感、口腔咽頭痛	口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、呼吸困難、喘鳴	喀痰																																																																						
皮膚		発疹	そう痒症																																																																						
その他		発熱	浮腫、倦怠感																																																																						
	10%以上	10%未満	頻度不明																																																																						
(略)																																																																									
循環器		潮紅、ほてり、動悸、低血圧																																																																							
(略)																																																																									
筋骨格		顎痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛																																																																							
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	頭部不快感、異常感、不眠症																																																																							
呼吸器	咳嗽（45.7%）、咽喉刺激感、呼吸困難	口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、喘鳴	喀痰																																																																						
皮膚		発疹、そう痒症																																																																							
その他		発熱、倦怠感、浮腫																																																																							

改訂前	改訂後															
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1、17.1.2 (略)	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 <u>〈肺動脈性肺高血圧症〉</u> 17.1.1、17.1.2 (略) <u>〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉</u> 17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者 20 例を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を 1 日 4 回吸入投与した。1 回 3 吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら最大 1 回 12 吸入（72μg）まで漸増した。治験期間を通じて、忍容性に問題があると認められた場合には、1 回 1 吸入（6μg）までの減量を可能とした。なお、当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳は、特発性間質性肺炎が 12 例、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 5 例、気腫合併肺線維症が 2 例、慢性過敏性肺炎が 1 例であった。 主要評価項目である投与 16 週時の肺血管抵抗係数の変化率に改善が認められ、また、投与 16 週時の投与後 10～60 分に評価した 6 分間歩行距離の開始時からの変化量（中央値）は、13.00m であった。 <u>国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における主要及び副次評価項目の変化</u> <table><tr><th>評価項目</th><th>n</th><th>開始時</th><th>変化量 (16 週時)</th><th>変化率(16 週時)</th></tr><tr><td>肺血管抵抗係数^{a,b)} (Wood 単位・m²)</td><td>20</td><td>9.736±5.013 [7.389, 12.082]</td><td>-4.089±3.655 [-5.799, -2.378]</td><td>-40.14±27.69% [-53.10%, -27.18%]</td></tr><tr><td>6 分間歩行距離^{c,d)} (m)</td><td>20</td><td>313.85±106.95 326.50</td><td>18.77±58.58 13.00</td><td>=</td></tr></table> a) Mean±S. D. [両側 95%信頼区間] b) 変化量（16 週時）及び変化率（16 週時）については吸入後の最良値 c) 投与後 10～60 分に評価 d) Mean±S. D. 中央値 副作用発現頻度は、70.0%（14/20 例）であった。主な副作用は、咳嗽 50.0%（10/20 例）、倦怠感及び血圧低下各 10.0%（2/20 例）であった。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、投与中止により回復した ³⁾ 。 17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者 326 例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多施設共同並行群間比較試験において、本剤を 1 日 4 回吸入投与した。1 回 3 吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら最大 1 回 12 吸入（72μg）まで増量した。忍容性に問題があると認められた場合には、1 回 1 吸入（6μg）までの減量を可能とした。なお、当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳は、特発性間質性肺炎が 146 例（プラセボ投与群 81 例、本剤投与群 65 例）、気腫合併肺線維症が 82 例（プラセボ投与群 40 例、本剤投与群 42 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 72 例（プラセボ投与群 32 例、本剤投与群 40 例）、慢性過敏性肺炎が 19 例（プラセボ投与群 9 例、本剤投与群 10 例）、職業性肺疾患（環境	評価項目	n	開始時	変化量 (16 週時)	変化率(16 週時)	肺血管抵抗係数 ^{a,b)} (Wood 単位・m ²)	20	9.736±5.013 [7.389, 12.082]	-4.089±3.655 [-5.799, -2.378]	-40.14±27.69% [-53.10%, -27.18%]	6 分間歩行距離 ^{c,d)} (m)	20	313.85±106.95 326.50	18.77±58.58 13.00	=
評価項目	n	開始時	変化量 (16 週時)	変化率(16 週時)												
肺血管抵抗係数 ^{a,b)} (Wood 単位・m ²)	20	9.736±5.013 [7.389, 12.082]	-4.089±3.655 [-5.799, -2.378]	-40.14±27.69% [-53.10%, -27.18%]												
6 分間歩行距離 ^{c,d)} (m)	20	313.85±106.95 326.50	18.77±58.58 13.00	=												

改訂前	改訂後																
	性肺疾患)が6例(プラセボ投与群1例、本剤投与群5例)、 その他が1例(プラセボ投与群0例、本剤投与群1例)であ った。 主要評価項目である投与16週時の投与後10～60分に評価し た6分間歩行距離の開始時からの変化量は、プラセボ投与群 と比較して本剤投与群で有意に大きかった(ノンパラメトリ ック ANCOVA、$p=0.0043$)。 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における主要評価項目の変化 <table><tr><th>評価項目</th><th>投与群</th><th>n</th><th>開始時</th><th>変化量 (16週時)</th><th>差 (Hodges- Lehmann 推定値)</th></tr><tr><td rowspan="2">6分間 歩行距離^{a,b)} (m)</td><td>本剤</td><td>163</td><td>256.0 [100～538]</td><td>6.0 [-396～183]</td><td rowspan="2">21.0 [7.0, 37.0]^{c)}</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>163</td><td>260.0 [30～505]</td><td>-9.0 [-426～179]</td></tr></table> a) 投与後10～60分に評価 b) 中央値 [最小値～最大値] c) [両側 95%信頼区間] 副作用発現頻度は、本剤投与群で 76.7% (125/163 例) であつ た。本剤投与群の主な副作用は、咳嗽 41.1% (67/163 例)、頭 痛 22.7% (37/163 例)、呼吸困難 16.6% (27/163 例)、浮動性 めまい 13.5% (22/163 例)、咽喉刺激感 12.3% (20/163 例)、 下痢 10.4% (17/163 例) であつた¹⁹⁾。 3) 持田製薬社内資料:国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(トレプロスト吸入液:2024 年9月24日承認、CTD 2.7.6.2) 19) 持田製薬社内資料:海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(トレプロスト吸入液: 2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1)	評価項目	投与群	n	開始時	変化量 (16週時)	差 (Hodges- Lehmann 推定値)	6分間 歩行距離 ^{a,b)} (m)	本剤	163	256.0 [100～538]	6.0 [-396～183]	21.0 [7.0, 37.0] ^{c)}	プラセボ	163	260.0 [30～505]	-9.0 [-426～179]
評価項目	投与群	n	開始時	変化量 (16週時)	差 (Hodges- Lehmann 推定値)												
6分間 歩行距離 ^{a,b)} (m)	本剤	163	256.0 [100～538]	6.0 [-396～183]	21.0 [7.0, 37.0] ^{c)}												
	プラセボ	163	260.0 [30～505]	-9.0 [-426～179]													

■ 改訂理由

「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」の「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加に関わる承認に伴い、
使用上の注意を改訂致しました。