

2014 年度薬物治療塾 D コース

前期第 1 回勉強会要旨

開催日時:2014 年 11 月 9 日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象医薬品:トレプロスチニル・水性注射液(商品名:トレプロスト注射液)

主な検討資料:トレプロスト注射液 審査報告書(平成 26 年 3 月 3 日)

トレプロスト注射液インタビューフォーム(2014 年 9 月第 1 版)

論文;

Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:800-4

PK 特徴づけ

医薬品名:トレプロスト注射液(トレプロスチニル・水性注射液)

トレプロスト注射液 審査報告書(平成 26 年 3 月 3 日)

IF;トレプロスト注射液インタビューフォーム(2014 年 9 月第 1 版)

第二部 CTD 概要 2.7 臨床概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源															
F	1(IM)	審査報告書 p25 本剤静脈内投与時に対する本剤皮下投与時の投与後無限大時間までの AUC の比から算出した絶対的 BA は 99.3~124.4%であった。															
Ae(%)	5.3	審査報告書 p28 静脈内投与で、投与開始後 48 時間までに尿中排泄された本薬は投与量の 4.5~6.1%であった。(半減期;0.4~0.8 時間)															
CLtot(mL/min)	717	IFp66 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与速度(ng/kg/min)</th> <th>全身クリアランス(mL/kg/hr)</th> <th>mL/min/60kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5</td> <td>712.44±107.23</td> <td>712.4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>633.82±61.35</td> <td>633.8</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>692.58±55.58</td> <td>692.6</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>743.29±147.03</td> <td>743.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における主要評価時点(12 週後)でのトレプロストの平均投与量はエポプレステノールナトリウム(Epo)未使用例で 10.15ng/kg/min、Epo 切り替え例では 37.55 ng/kg/min(審査報告書 P40)であるため、10、15ng/kg/min における CLtot の平均値を対象にその平均値を算出。</p>	投与速度(ng/kg/min)	全身クリアランス(mL/kg/hr)	mL/min/60kg	2.5	712.44±107.23	712.4	5	633.82±61.35	633.8	10	692.58±55.58	692.6	15	743.29±147.03	743.3
投与速度(ng/kg/min)	全身クリアランス(mL/kg/hr)	mL/min/60kg															
2.5	712.44±107.23	712.4															
5	633.82±61.35	633.8															
10	692.58±55.58	692.6															
15	743.29±147.03	743.3															
Vd(L)	—	IFp66 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与速度 (ng/kg/min)</th> <th>分布容積 (mL/kg)</th> <th>60kg での Vd(L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5</td> <td>139.86±23.121</td> <td>8.4</td> </tr> </tbody> </table>	投与速度 (ng/kg/min)	分布容積 (mL/kg)	60kg での Vd(L)	2.5	139.86±23.121	8.4									
投与速度 (ng/kg/min)	分布容積 (mL/kg)	60kg での Vd(L)															
2.5	139.86±23.121	8.4															

		<table border="1"> <tr> <td>5</td> <td>259.00 ± 74.607</td> <td>15.5</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>515.88 ± 150.288</td> <td>31.0</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>814.53 ± 207.315</td> <td>48.9</td> </tr> </table> <p>Vdの変化に関する企業の見解(申請資料概要 2.7.2 p17)</p> <p>投与量の増加に伴い T1/2 および Vz が増加したが、これは本試験の低用量群(2.5、5 および 10ng/kg/min 群)では投与終了後の早い時点で薬物濃度が定量下限(0.025ng/mL)未満となり、最終消失相到達以前のデータから求めた <math>\lambda_z</math> を用いて T1/2 および Vz を算出したため、低用量群の T1/2 および Vz を過小評価したことが原因と考えられた。</p>	5	259.00 ± 74.607	15.5	10	515.88 ± 150.288	31.0	15	814.53 ± 207.315	48.9
5	259.00 ± 74.607	15.5									
10	515.88 ± 150.288	31.0									
15	814.53 ± 207.315	48.9									
fuB (%)	3.8	<p>審査報告書 p26</p> <p>本薬(DEA 塩)の 14C-標識体をヒト血漿に添加したときの血漿タンパク結合率を平衡透析法により検討したところ、96.1~96.3%であった。</p>									
B/P	—	<p>審査報告書 p26</p> <p>海外健康成人男性 6 例に本薬の 14C-標識体を 8 時間皮下投与したとき、放射能の血液 / 血漿濃度比は、投与中~投与終了 2 時間後まで 0.445~0.498 であった。</p> <p>→ B/P の最低値は 0.5(HCT50%の場合)</p> <p>→ ラベル体での測定のため正確ではない可能性がある(代謝物も含んでいる可能性がある)</p>									

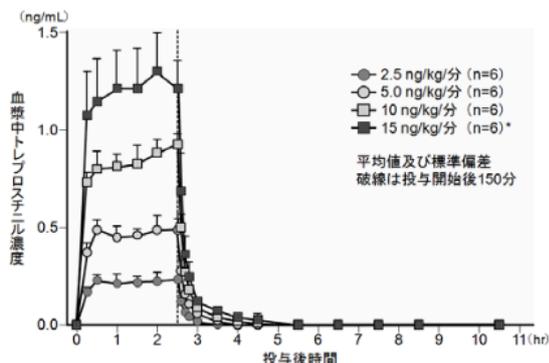
#### Vd を決定する際の注意点

- ・ 薬物動態パラメータとしての Vd の算出にはいくつかあり、V1(投与直後の濃度を定める Vd)、Vd $\beta$  あるいは Vdz( $\beta$  相あるいは z 相(最終相)の勾配と全身クリアランスの間を関係づける Vd)、あるいは、定常状態時の体内薬物量と血中濃度の間を関係づける Vd(Vd<sub>ss</sub>)などである。
  - ・ Vd $\beta$  または Vdz は薬物治療を行う上で主体となる相の分布容積で、その相の見かけの消失速度定数  $\beta$  または  $\lambda_z$  と CL<sub>tot</sub> の関係を分布容積が仲立ちをしている。
- 必ずしもこの組織が効果に関わっている組織か分からないことが多いので、全ての組織と血液間で平衡となっている血中濃度推移のところで評価することになり、この Vdz が最も基本的な Vd となる。

#### 本薬の Vd 値の変動に関する考察

- ・ 持続注入時に得られた Vd は、持続注入を止めた後の時間推移から決定されるが、複数コンパートメントのある薬剤では、血中濃度が低く初期の推移しか測定できない場合、V1 を Vd として算出することがある。
- 一方、高い濃度から低い濃度まで測定できる場合には、V1、Vd $\beta$  あるいは Vdz の算出が可能である。
- 10ng/kg/min までの低用量群の Vd は V1、高用量群の Vd は Vdz を反映している可能性が高い。

参考:トレプロストを150分間持続静脈内投与した際の血中濃度推移(図1)、72時間持続静注、持続皮下注の血漿中濃度推移(図2)と薬物動態パラメータ(表1)



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

図1. 健康成人に150分間持続静脈内投与した時の血漿中濃度推移

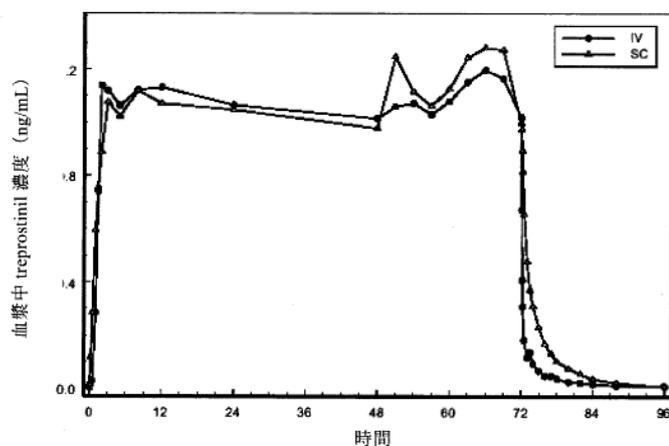


図2. 72時間持続静注、持続皮下注の血漿中濃度推移(第二部CTD概要2.7臨床概要P73)

表1. 72時間持続静注、持続皮下注の薬物動態パラメータ(第二部CTD概要2.7臨床概要P73~75)

表 2.7.6.1.6-3 薬物動態パラメータ(副次的評価項目)(1/2)

項目	統計量	静脈内投与 (n=51)	皮下投与 (n=51)
$C_{avgSS}^a$ (ng/mL)	幾何平均値	1.06	1.13
	平均値±標準偏差	1.09±0.23	1.15±0.19
	中央値	1.06	1.14
	最小値-最大値	0.69-1.72	0.81-1.60
$C_{minSS}^b$ (ng/mL)	幾何平均値	0.73	0.88
	平均値±標準偏差	0.76±0.21	0.90±0.19
	中央値	0.75	0.90
	最小値-最大値	0.27-1.20	0.33-1.41
変動 <sup>c</sup> (fluctuation)	幾何平均値	N/A <sup>d</sup>	N/A
	平均値±標準偏差	0.708±0.421	0.443±0.150
	中央値	0.564	0.433
	最小値-最大値	0.254-1.982	0.180-0.949
$AUC_{inf}$ (hr·ng/mL)	幾何平均値	76.37	78.44
	平均値±標準偏差	77.38±12.63	79.31±11.95
	中央値	76.21	80.10
	最小値-最大値	55.85-102.66	58.94-110.26
$AUC_{0-96h}$ (hr·ng/mL)	幾何平均値	76.25	78.34
	平均値±標準偏差	77.26±12.61	79.21±11.96
	中央値	76.19	80.05
	最小値-最大値	55.80-102.61	58.91-110.22
$C_{max}$ (ng/mL)	幾何平均値	1.68	1.41
	平均値±標準偏差	1.82±0.94	1.43±0.22
	中央値	1.62	1.45
	最小値-最大値	0.95-6.73	1.01-1.93

表 2.7.6.1.6-3 薬物動態パラメータ(副次的評価項目)(2/2)

項目	統計量	静脈内投与 (n=51)	皮下投与 (n=51)
$T_{max}$ (hr)	幾何平均値	21.29	36.47
	平均値±標準偏差	36.39±27.28	50.27±23.43
	中央値	51.00	63.00
	最小値-最大値	2.00-69.00	2.00-69.05
$\lambda_z$ (1/hr)	幾何平均値	0.201	0.168
	平均値±標準偏差	0.238±0.123	0.182±0.068
	中央値	0.231	0.182
	最小値-最大値	0.030-0.503	0.039-0.367
$T_{1/2}$ (hr)	幾何平均値	3.45	4.13
	平均値±標準偏差	4.41±3.98	4.61±2.72
	中央値	3.00	3.82
	最小値-最大値	1.38-23.36	1.89-18.00
$CL^d$ (mL/min/kg)	幾何平均値	9.43	9.18
	平均値±標準偏差	9.56±1.59	9.28±1.39
	中央値	9.45	8.99
	最小値-最大値	7.01-12.89	6.53-12.22
$V_z^d$ (L/Kg)	幾何平均値	2.82	3.28
	平均値±標準偏差	3.65±3.22	3.71±2.42
	中央値	2.68	3.04
	最小値-最大値	0.95-16.76	1.63-16.54

a: 投与開始後48~72時間における血漿中treprostinil濃度から算出した平均血漿中濃度  
 b: 投与開始後48~72時間における血漿中treprostinil濃度から算出した最低血漿中濃度  
 c:  $[C_{maxSS} - C_{minSS}] / C_{avgSS}$   
 d: 静脈内投与の場合はCLおよび $V_z$ 、皮下投与の場合はCL/Fおよび $V_z/F$   
 N/A: 該当せず

【特徴付け】

パラメータ	計算値	基準	分類
Ae	5.3%	<30	CLtot = CLH
Vd'	B/P>0.5を用いた場合 V1: - $V1' < 8.4/0.5 = 16.8$	<20	Vd' = Vp

	Vdz: - $Vd < 48.9 / 0.5 = 97.8$	< 20、20 - 50、50 < の可能性あり	(fuB/fuT)VT, Vd, Vp の可能性があり、特定できない。
EH	EH = $(717 \times 0.95) / (B/P) / 1600$ EH は B/P によって異なる - $0.5 \leq B/P < 0.61$ の時 $EH > 0.7$ - $0.61 \leq B/P \leq 1.42$ の時 $0.3 \leq EH \leq 0.7$ - $1.42 < B/P$ $EH < 0.3$ ※B/P はラベル体での測定のため正確ではない可能性がある	> 0.7 0.3-0.7 < 0.3	CLH = QH、 CLH = CLH CLH = fuB・ClintH 以上より特定できない。
EH'	B/P > 0.5 を用いた場合の検討 EH' < $681.2 / 0.5 / 1600 = 0.85$	< 0.3、0.3-0.7、> 0.7 の可能性あり	CLH' = QH、CLH、 fuB・ClintH の可能性があり特定できない
ER'	B/P > 0.5 を用いた場合 ER < $(717 \times 0.05 / 0.5) / 1200 \doteq 0.06$	ER < 0.3	CLR = fuB・ClintR
fuB	3.8%	fuB < 0.2	binding sensitive

### 文献評価シート

論文名 ; Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:800-4

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.800
Introduction の限界点 結果と目的が合致しているか確認する 目的 ; 重度の肺高血圧症と肺動脈高血圧症患者でのトレプロスチニルの効果 (運動能力、病状、血管動態、QOL) の評価		

Method	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.800-801 ランダム化(ベースラインでの運動能力と肺動脈高血圧症の病因によって層別したブロックランダム割り付け法) ダブルブラインド 用量調節プラセボ対照 多施設  併用薬あり ; 血管拡張薬、抗凝固薬、利尿薬、ジギタリス
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.800-801, Table 1. 組み入れ ; NYHA II 予後良好、III・IV 予後不良

<p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p>		<p>(定義上, 安静時の mean PAP <math>\geq</math> 25mmHg が肺高血圧の確定に必須であり, 加えて PAH の診断は PCWP <math>\leq</math> 15mmHg を満たすことが必要となる) 除外基準の結果への影響; 6分歩行で 50m未満または 450m以上の患者</p>
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか 測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.801 トレプロスチニル; 1.25ng/kg/min→症状、副作用に応じて最大 22.5 ng/kg/min プラセボ; 不明だが同じように用量調節可 アドヒアランスの不明入院・外来か不明 外来の場合、器具の使用方法を十分に行っていたのか、来院頻度の記載が必要 予後に関係するため酸素の投与について記載が必要 1999 年当時は前投薬で経口の肺高血圧治療薬は併用されていなかった</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.801 Primary ; 6 分間歩行能力(盲検化)、1・6・12 週評価 この指標が 332m 未満, 250m 未満, 10%を超える酸素飽和度の低下では予後不良であるとの報告がある. 本法は簡便であり方法が標準化されているため, 従来から大半の PAH に対する治療薬の臨床試験では 6 分間歩行距離を主要なエンドポイントとしていた. (日本循環器学会、肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版、p.12) この指標を用いた効果は 12 週間で生じるものなのか不明 Secondary ; 16 の症状スコア、呼吸困難感、死亡数、肺移植数、治療中断数、Borg Dyspnea Scale を用いた 6 分歩行後の呼吸機能、ベースライン・12 週での右心肺静脈動態、Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire を用いた QOL 調査、安全性</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.801 呼吸機能 ; Borg Dyspnea Scale Q O L ; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire NYHA それぞれの基準は一定の基準があり、判定に客観性が保たれていると考えられる。</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>なし?</p>
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 <math>\alpha</math>、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.801 <math>\alpha</math> ; 記載なし 検出力 ; 不明 臨床的意味のある差 : 不明</p>
<p>8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>なし 短期であるため不要</p>
<p>9. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>6分歩行 ; ブラインド 治療群、治療経過について盲検化さ</p>

		れている
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ベースラインと12週時の6分歩行の変化；ITT、共分散解析 最少2乗回帰分析 直線回帰分析 Cochran-Mantel-Haenszel Test； Wilcoxon rank sum test； Dyspnea-Fatigue Rating, Borg Dyspnea Scale, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
11. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	治験薬提供；Remodulin；United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park, NC

#### Methodの限界点

検出率の考察がされておらず、そのため、臨床的有用性の考察もされていない。  
 プラセボ薬の血管痛、皮膚障害はどうだったか  
 有効性の指標である6分間歩行能力が12週で効果発現を評価できるかは不明  
 入院・外来が不明のため、アドヒアランスについてはわからない  
 時代背景から、他の肺高血圧症治療薬の併用、前投薬は行われていない  
 10%を超える酸素飽和度の低下患者は予後不良といわれているが、酸素飽和度の記載がない

<b>Results</b>		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	本薬；233例 プラセボ；237例が割り付け(うち1例がベースライン時に脱落、理由不明)
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。  転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	治験薬投与中の死亡14例(各7例) 治験薬投与後12週間の試験期間で5例死亡(本薬2例、プラセボ3例) 各群6例が治療中断(本薬5例、プラセボ4例がエボプロステノールへ移行)、プラセボ1例が肺移植  脱落が20例は全体の10%以内であるため許容範囲。
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	試験期間 November 1998 and October 1999  募集期間、追跡期間(12週間?)は不明
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	なし
16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。  研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.801-802, Table 2.3 2群はバランスよく割り付けられた年齢(44歳)、性別(女性多)は疫学傾向と同様 アジアなし NYHA IIIがメイン 6分歩行は326mできている
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。 ITT、FAS、PPSなど適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	論文の中ではITTとしているが、治験薬未投与1例を除いているためFASである。 有効性本薬233例プラセボ237例(合計470例)
18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。  平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.802 全体では10m(プラセボとの比較で16m)の改善が見られた。 中央値(四分位値)の記載ある figure.1は副次評価項目、高投与量

も記載しているか。		が可能な例は 36m の歩行能力の改善が期待できる。
19. 解析で得られる P 値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。  副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.802, Table 5 重症なものはない 注入部痛は本薬群 85%、プラセボ群 27% トレプロスチニル群 18 名、プラセボ 1 名は注射部位痛のため治療中止 注射部位痛の頻度が大きく異なることから、治療のブラインドが行えていない可能性が考えられる

**Result の限界点**  
 ベースライン時に 1 名脱落しているが、その理由は不明。試験中の脱落例を含めても 10%以内であるため、許容範囲と考える。  
 患者背景にアジア人がいないこと、NYHAⅢが 80%であること、ベースライン時の歩行能力は 326m であることに注意して結果を見る。  
 主要評価では正規分布でないことから中央値で記載している。歩行能力はプラセボと比較して 16m の改善が見られた。しかし、臨床的有用性について記載がなく、この試験でどの改善率を期待していたかは不明。また、評価者はブラインドされているが、本薬の注入部疼痛の副作用発現頻度が 85%であるため、ダブルブラインド化を確保できていない可能性がある。  
 副次評価では 150m 未満の歩行者の改善が 50m と優位に改善しているとの主張は症例が少ない点、副次評価の点から参考程度にとどめる必要がある。

<b>Discussion</b>		
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか  統計的に有意差あり（なし）が、実臨床的な差としても有用（無用）であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	臨床的重要性について意識した試験を実施しているが、the Dyspnea-Fatigue Rating, signs and symptoms scores, and the Borg Dyspnea Score measured at the end of the exercise test は主要評価項目の 6 分間歩行能力を支持する結果である。 主要評価項目の臨床的重要性については記載がない
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	エボプロステノールより低い改善度である
23. 試験の限界について記載があるか。  バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	低用量投与にとどまった例は注入部痛により、増量できなかった。 同じ重症度で 3 か月より長期の試験を組み、致死率について評価する必要がある。
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	試験から得られ結果を述べている。 副次評価に置いた QOL については触れていない。 Introduction では皮下投与による感染症予防効果について記載されているが、評価項目、考察に記載がない

**Discussion の限界点**  
 臨床的重要性に関しては、意識して論文に記載があるが、主要評価項目の臨床的重要性については論じていない。改善度は先行研究のエボプロステノールよりやや劣るが、安全性の観点からは有用であろう。しかし、感染症に関する記載がなく、安全性の評価が不十分である。  
 エボプロステノールは OS の延長を示す報告があるが、トレプロスチニルは OS を評価する試験ではない。  
 QOL については 2 つの評価で 1 つは改善(統計学的な有意差あり)がみられ、もう一方は改善傾向が見られている。皮下注射部位痛における QOL への影響は評価されていない。

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

【その他の限界点】

- ・試験が実施された 1998~99 年以降に現在の標準治療薬が発売されたため、結果をそのまま外挿できない
- ーエンドセリン受容体拮抗薬、PDE-5 阻害薬等の現在の標準治療薬は本試験では併用されていない

**【薬物治療上の位置づけに関する検討】**

- ・フローラン（エポプロステノール）の効果は確立されているが、冷所保存であり管理方法が複雑であるといった問題がある。
- ・トレプロストは「医療上の必要性の高い未承認薬」として開発要請された医薬品であり、上記理由などでフローランの継続が難しい場合には代替薬となる可能性がある。