2.5 臨床に関する概括評価の目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 PAH の臨床的・病態生理学的側面 6
2.5.1.1.1 肺高血圧症の臨床分類 6
2.5.1.1.2 PAH の疫学及び予後 9
2.5.1.1.3 PAH の治療 10
2.5.1.2 臨床試験に関する科学的背景及び根拠 11
2.5.1.2.1 イロプロストの薬理学的特性 11
2.5.1.2.2 開発の根拠 13
2.5.1.3 臨床開発計画 14
2.5.1.4 第Ⅲ相試験における有効性主要評価項目の設定 17
2.5.1.5 第Ⅲ相試験におけるイロプロストの用法・用量 18
2.5.1.6 イロプロスト吸入投与時に使用するネブライザー 19
2.5.1.7 国内規制当局のガイダンス 20
2.5.1.7.1 [redacted]について 20
2.5.1.7.2 [redacted]について 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 薬物動態学的特性 21
2.5.3.1.1 吸収 21
2.5.3.1.2 分布 22
2.5.3.1.3 代謝 22
2.5.3.1.4 排泄 22
2.5.3.1.5 静脈内投与後の薬物動態 23
2.5.3.1.6 吸入投与時の血漿中濃度の用量相関性 23
2.5.3.1.7 吸入投与後の絶対的バイオアベイラビリティ 23
2.5.3.1.8 内因性要因の影響 24
2.5.3.1.9 他の医薬品との薬物動態学的薬物相互作用 25
2.5.3.2 薬力学的特性 25
2.5.3.2.1 血行力学的作用 25
2.5.3.2.2 血小板凝集に対する抑制作用 26
2.5.3.2.3 QTc 間隔への影響 26
2.5.3.2.4 他の医薬品との薬力学的相互作用 27
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 主要投与期における有効性評価 28

2.5.4.1.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503） 28
2.5.4.1.2 国外第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218） 34
2.5.4.1.3 国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008、主要投与期） 41
2.5.4.1.4 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、主要投与期） 43
2.5.4.2 長期投与の有効性 46
2.5.4.2.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503） 46
2.5.4.2.2 国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045） 46
2.5.4.2.3 国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008、長期継続投与期） 48
2.5.4.2.4 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、長期継続投与期） 49
2.5.4.3 国外及び国内試験の有効性成績の一貫性 49
2.5.4.4 有効性のまとめ 54
2.5.5 安全性の概括評価 56
2.5.5.1 治験薬の曝露状況 56
2.5.5.2 人口統計学的及びその他の特性 58
2.5.5.3 有害事象 59
2.5.5.3.1 有害事象 60
2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象 62
2.5.5.3.3 死亡、及び重篤な有害事象 66
2.5.5.3.4 治験薬投与の中止に至った有害事象 69
2.5.5.3.5 長期投与時の安全性 70
2.5.5.3.6 注目する有害事象 73
2.5.5.4 臨床検査値の評価 78
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 79
2.5.5.5.1 バイタルサイン 79
2.5.5.5.2 心電図 79
2.5.5.5.3 肺機能検査、血液ガス及び胸部 X 線検査 80
2.5.5.6 特別な患者集団の安全性 80
2.5.5.6.1 内因性要因 80
2.5.5.6.2 外因性要因 86
2.5.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 88
2.5.5.8 薬物依存性、薬物乱用、過量投与 88
2.5.5.9 市販後使用経験 88
2.5.5.10 安全性のまとめ 90
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 92

2.5.6.1 ベネフィット 92
2.5.6.2 限界／不確実性 94
2.5.6.3 リスク 94
2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関するまとめ 96
参考文献 101

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
AAD	Adaptive Aerosol Delivery	呼吸作動型肺送達
ACCP	American College of Chest Physician	アメリカ胸部専門医学会
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ASD	atrial septal defect	心房中隔欠損症
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC/D	AUC normalized by dose	用量で補正した AUC
CCB	calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的 DNA
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CVP	central venous pressure	中心静脈圧
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EQ-5D	European quality of life 5-dimensions instrument	－
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPAH	familial pulmonary arterial hypertension	家族性肺動脈性肺高血圧症
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HPAH	heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	Intention-to-treat	－
LOCF	last observation carried forward	－
LPH	Living with Pulmonary Hypertension	－
L-SAF	Long-term safety analysis set	長期投与（52 週間）の解析における SAF
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MITT	modified intention-to-treat	－
NO	nitrogen oxide	一酸化窒素
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会

略号	英語名称	日本語名称
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
$PaCO_2$	arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAOD	peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患
PaO_2	arterial partial oxygen pressure	動脈血酸素分圧
PAP	pulmonary artery pressure	肺動脈圧
PAPmean	mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
PCH	pulmonary capillary haemangiomatosis	肺毛細血管腫症
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PDA	patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PDE5	phosphodiesterase 5	ホスホジエステラーゼ 5
PGI_2	prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧症
PPH	primary pulmonary hypertension	原発性肺高血圧症
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease	肺静脈閉塞性疾患
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	length of the QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
RAP	right atrial pressure	右心房圧
SaO_2	oxygen saturation	酸素飽和度
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SPH	secondary pulmonary hypertension	二次性肺高血圧症
SVO_2	mixed venous oxygen saturation	混合中心静脈血酸素飽和度
SVR	systemic vascular resistance	全身血管抵抗
SVRI	systemic vascular resistance index	全身血管抵抗係数
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
VSD	ventricular septal defect	心室中隔欠損症
V_z/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

以下、イロプロスト吸入剤の「肺動脈性肺高血圧症（PAH）」に関する臨床データを概括する。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 PAHの臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.1.1 肺高血圧症の臨床分類

肺高血圧症（PH）は、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、一般には安静臥位での平均肺動脈圧（PAPmean）が 25mmHg を超える場合に PH と診断される。その自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などが挙げられるが、いずれも初期の段階ではみられることは少ない。症状が出現したときには既に高度の病態を呈していることが多く、進行性の予後不良な疾患である。

肺動脈圧上昇の原因は様々であり、肺高血圧を主徴とする疾患として、古くから原発性肺高血圧症（PPH）や Eisenmenger 症候群などが有名であったが、肺疾患、結合組織病など他の多くの疾患や病態にも合併することが知られてきた。これまで、国内外で様々な PH の臨床分類が試みられてきた。1973 年ジュネーブにて、世界保健機関（WHO）主催の専門家会議（第 1 回 PPH 会議）が開催され、PH の臨床分類が提案された。その 2 年後の 1975 年には、日本でも「PPH」調査研究班が発足、その後「呼吸不全調査研究班」の一部となった[1)]。

肺高血圧症に関するワールド・シンポジウムと日本の「呼吸不全に関する調査研究班」の経年的関係を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 肺高血圧症に関するワールド・シンポジウムと日本の「呼吸不全に関する調査研究班」の経年的関係

肺高血圧症に関する WHO World Symposium	「呼吸不全調査研究班」
1973年 第1回 ジュネーブ 原発性肺高血圧症（PPH）	1975年 「原発性肺高血圧症（PPH）」 調査研究班が発足
1998年 第2回 エビアン	1998年「呼吸不全調査研究班」 PPH、特発性慢性肺血栓塞栓症- 肺高血圧型：治療給付対象疾患
2003年 第3回 ベニス 肺動脈性肺高血圧症（PAH）	
2008年 第4回 ダナポイント	2009年「呼吸不全調査研究班」 PAH、CTEPHに名称変更
2013年 第5回 ニース	

第 1 回 PPH 会議から 25 年後の 1998 年に、フランスのエビアンにて、第 2 回の PPH ワールド・シンポジウム（WHO 共催）が開催され、「エビアン分類」が提唱された。この PH のエビアン分類では、これまでの PPH は「PAH」に含まれる疾患とされた。このエビアン分類は、以降の PH 分類の原型になっている（表 2.5.1-2）。この分類は、膠原病、先天性心疾患、門脈圧亢進症による PH は、臨床病像及び組織学的所見が、PPH と類似しているという臨床研究の成果である。また、この時点では病因は不明であったが、家族性 PPH を PAH の一部とした。

表 2.5.1-2　エビアン分類による肺動脈性肺高血圧症（1998 年）

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary arterial hypertension：PAH）
1. 原発性肺高血圧症（Primary pulmonary hypertension：PPH）
(a) 孤発性（sporadic）
(b) 家族性（familial）
2. 下記の病態に関係した PAH（related to: ）
(a) 膠原病性血管疾患（collagen vascular disease）
(b) 先天性左右シャント（congenital systemic to pulmonary shunts）
(c) 門脈圧亢進症（portal hypertension）
(d) HIV 感染（HIV infection）
(e) 薬物（食欲抑制剤など）（drugs/toxins）
(f) 新生児遷延性肺高血圧症（persistent pulmonary hypertension of newborn）
(g) その他

その後、第 3 回肺高血圧症ワールドシンポジウム（2003 年）では、WHO 分類としてベニス分類[2)]が提唱され、従来の PPH は特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）と家族性肺動脈性肺高血圧症（FPAH）という名称に変更された。国内でも日本循環器学会等の合同研究斑による「肺高血圧症治療ガイドライン（2006 年度改訂版）」[3)]（以下、国内ガイドライン）において当該分類に沿った記載がなされた。その後、2008 年に第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウムが開催され、WHO 分類の改訂版としてダナポイント分類[4)]が提唱され、現在は 2013 年にニースで開催された第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウムにおいて改訂された再改訂版肺高血圧症臨床分類が最新のものである（表 2.5.1-3）。

なお、2008 年のダナポイント分類では、第 1 群の「PAH」は、IPAH と従来の FPAH から名称が変更された遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物と毒性による PAH、膠原病、門脈圧亢進症などの各種疾患に伴う PAH、先天性心疾患による PAH、並びに新たに加わった住血吸虫症による PAH の総称となった[4)]。そして、2013 年にニースで開催された第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウムではダナポイント分類に再度修正が加えられたが、これは新生児遷延性 PH が第 1 群の亜型（第 1’’群）に、慢性溶血性貧血が第 5 群にそれぞれ移動されたなど、小規模の改訂に終わっている[5)]。

表 2.5.1-3 肺高血圧症に関する最新の臨床分類（再改訂版肺高血圧症臨床分類、第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウム、2013）

1. 肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension：PAH)
    1.1 特発性肺動脈性肺高血圧症 (Idiopathic PAH：IPAH)
    1.2 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (Heritable PAH：HPAH)
        1.2.1 BMPR2
        1.2.2 ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1
        1.2.3 不明
    1.3 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症
    1.4 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (Associated PAH: APAH)
        1.4.1 結合組織病
        1.4.2 HIV (Human immunodeficiency virus) 感染症
        1.4.3 門脈肺高血圧症
        1.4.4 先天性心疾患
        1.4.5 住血吸虫症
    1'. 肺静脈閉塞性疾患 (Pulmonary veno-occlusive disease：PVOD) 及び/又は肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis：PCH)
    1''. 新生児遷延性肺高血圧症
2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症 (Pulmonary hypertension owing to left heart diseases)
    2.1 左室収縮不全
    2.2 左室拡張不全
    2.3 弁膜疾患
    2.4 先天性／後天性の左室流入路／流出路閉塞
3. 肺疾患及び/又は低酸素血症に伴う肺高血圧症 (Pulmonary hypertension owing to pulmonary disease and /or hypoxemia)
    3.1 慢性閉塞性肺疾患
    3.2 間質性肺疾患
    3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患
    3.4 睡眠呼吸障害
    3.5 肺胞低換気障害
    3.6 高所における慢性曝露
    3.7 発育障害
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH)
5. 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症 (Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms)
    5.1 血液疾患：慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出
    5.2 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
    5.3 代謝疾患：糖原病、Gaucher 病、甲状腺疾患
    5.4 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

引用元：肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[5)]

2.5.1.1.2 PAHの疫学及び予後

IPAH と HPAH（旧来の PPH）は、治療法のない進行性の生命予後が極めて悪い希少疾病として認識されてきた。国内では1998年から旧来のPPH（現在のIPAH/HPAH）が特定疾患治療研究事業対象疾患（いわゆる難病）に指定され、臨床調査個人票による疫学調査が始まった。2009 年 10 月より特定疾患治療研究事業対象疾患の「PPH」は世界標準の疾患概念である「PAH」に改訂され、IPAH及びHPAHに加え、結合組織病に伴うPAHや先天性心疾患PAHも難病のPAHとして登録可能になった。PAH の 2012 年度における総登録患者数は 2,299 例であり[6]、日本における患者数は年々増加傾向にある。

国外における疫学情報では、米国で行われた最初の PPH に関する症例登録で 100 万人に 1～2 人と報告された[7]。フランスの国家登録作業では2002年に18歳以上のPAHは674例が登録され、その中で IPAH/HPAH は 290 例であった。これより、PAH 及び IPAH/HPAH の有病率は、それぞれ15.0及び5.9人／100万人と計算された[8]。2006年の米国REVEAL登録研究では2,525例のPAHが登録され、うちIPAHは1,166例であった[9]。

IPAH 及び HPAH の自然歴は極めて不良で、旧来の国外からの報告では発症後の平均生存期間は未治療の成人患者の場合 2.8 年であり、死因は突然死、右心不全、喀血が多いとされ、また小児の未治療 IPAH/HPAH の予後は成人に比較して更に不良で、平均生存期間が 10 ヵ月であると報告されている[10]。国内では、IPAH/HPAH の自然予後に関する全国規模でのデータは存在しないが、単施設からの報告として、国立循環器病研究センターの開設（1987 年）からエポプロステノールの承認（1999 年）までの報告がある。これによると、PAH 特異的治療薬が存在しなかった時代における同院初診からの 1 年生存率は 69.7%、3 年生存率は 40.2%、5 年生存率は 38.1%であり[11]、1980 年代に実施された米国の疫学調査の結果（平均生存期間 2.8 年：1 年生存率 68%、3 年生存率 48%、5 年生存率 34%）と類似した結果であった[10]。

近年の欧米における大規模症例登録の解析結果では、本疾患の予後は改善してきており、フランスの報告では IPAH/HPAH/薬剤性 PAH の 1 年生存率、3 年生存率、5 年生存率はそれぞれ 89%、77%、69%[12]、米国 REVEAL 登録研究では IPAH/HPAH の 1 年生存率、3 年生存率、5 年生存率、7 年生存率はそれぞれ 91%、74%、65%、59%であった[13]。これは最近の PAH 特異的治療薬の開発に負うところが大きいと考えられる。

一方、IPAH/HPAH 以外の PAH の疫学に関する情報は限られている。膠原病性疾患患者における PH の罹患患者数は、国内における 1997 年の疫学調査から、混合性結合組織病で 270／6,840 例（3.94%）、強皮症で 230／12,000 例（1.91%）、全身性エリテマトーデス（SLE）で 350／32,800 例（1.06%）、多発性筋炎・皮膚筋炎で 150／21,200 例（0.70%）とされており、IPAH 及び HPAH の患者総数を上回っている[14]。心エコー検査を用いた調査では、PH の合併率は混合性結合組織病で 16.0%、強皮症で 11.4%、SLE で 9.3%、多発性筋炎・皮膚筋炎で 1.5%であり、患者数は更に多いものと考えられる[15]。一般に、PH を合併する膠原病患者の予後は著しく不良であり、また混合性結合組織病患者における主要な死因は PH である。IPAH と共通の病理所見が認められ、また膠原病が特定される前から PH が出現する場合もあることから、特定の膠原病の診断基準は満たさないものの、膠原病性 PH と同様の機序により発症する IPAH の存在が示唆されている[16]。

先天性心疾患に関連する PH としては、心房中隔欠損症（ASD）や心室中隔欠損症（VSD）、動脈管開存症（PDA）などの左右短絡を有する先天性心疾患には PH を合併する患者が存在することが知られている。肺動脈圧が体動脈圧に近づくかこれを超えると、左右短絡が逆転して右左短絡となり、Eisenmenger 症候群を呈する。ASD の 19%、VSD 及び PDA の各 25%で PAPmean が 30mmHg を超えると報告されている。手術適応のない、肺高血圧合併（PAPmean＞50mmHg）の ASD では 50

歳時点における生存率は 77%、60 歳時点では 54%であり、収縮期肺動脈圧が 50mmHg 以上の VSD における 10 年生存率は 40%以下とされている。Eisenmenger 症候群の発生頻度は先天性心疾患全体で 8%、短絡を伴う先天性心疾患では 11%との報告がある。Eisenmenger 症候群の平均予測生存年齢は 52.6 歳とされるが、ASD や VSD などに起因する Eisenmenger 症候群の死亡例の平均年齢が 32.5 歳であったという報告もある[17]。

2.5.1.1.3　PAH の治療

PH の臨床分類の内、PAH は最も典型的な肺高血圧症としての臨床像を呈する疾患群である。PAH では、肺血管の器質的変化による不可逆的な狭窄に加え、可逆的な血管攣縮により肺血管抵抗が増加していると考えられている。また、剖検や生検において微小血栓を認めることもあり、本症の進行過程に肺動脈微小血栓の関与が推測されている。こうした病態に基づき、①肺又は心肺移植、②肺血管拡張療法、③抗凝固療法、④補助療法、などが行われているが、特に肺又は心肺移植の実施例は未だ少なく、本症の治療の中心は、肺血管拡張療法である。

PAH の治療指針は、国内大規模試験のデータが存在しないため、欧米のガイドラインに準じた治療方針が、国内の最新のガイドラインである「肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）」に示されている[5]。PAH の治療アルゴリズム（図 2.5.1-1）と、その内容を以下に示す。

まず PAH の確定診断と重症度評価を行いつつ、次の一般的対応／支持療法を開始する。PAH では基本的にはワルファリンを用いて抗凝固療法を行う。低酸素血症があれば酸素投与の適応と考えられ、右心不全症状があれば利尿薬の投与や、心房性頻拍症があればジゴキシンを用いる場合もある。これらの支持療法を行いつつ、IPAH/HPAH については、まず一酸化窒素（NO）吸入かエポプロステノール静注法を用いた急性肺血管反応性試験を行うことが推奨される。肺血管反応性が陽性の患者についてはカルシウム拮抗薬の投与が推奨される。急性肺血管反応性試験で陰性の患者、又はカルシウム拮抗薬による治療を行っても症状の改善がみられない患者については速やかに PAH 特異的治療薬の投与を開始する。

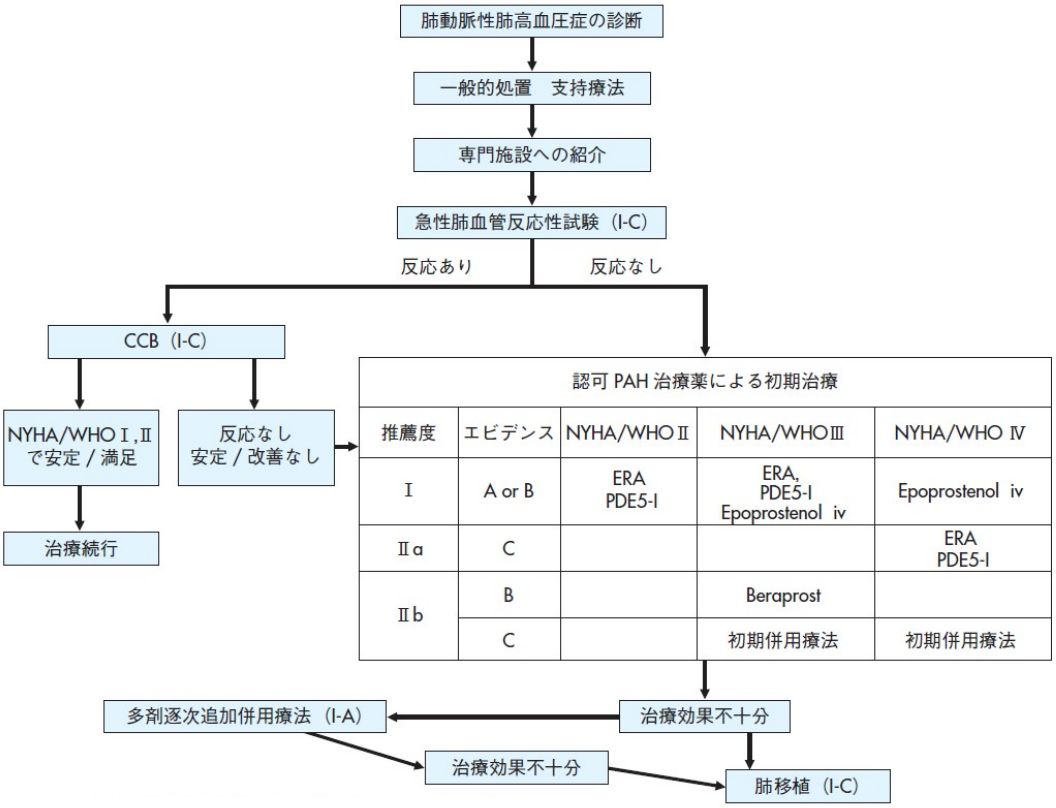
IPAH/HPAH では、PAH 特異的治療薬にはプロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及び NO 経路に属するホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬のそれぞれ異なった 3 系統の治療薬が存在し、そのいずれかを用いて治療を開始する。NYHA/WHO 機能分類の観点からクラスⅡ及びクラスⅢの患者に対しては、ERA、PDE5 阻害薬を適応とするエビデンスがある。NYHA/WHO 機能分類クラスⅢの患者の中でも特に症状の進行速度など他の重症度指標で予後不良の項目が多い重症患者では静注プロスタサイクリンであるエポプロステノールの適応を考慮する。NYHA/WHO 機能分類クラスⅣの患者はエポプロステノールの適応である。

単剤で十分な治療効果が得られない場合、エビデンスは確立していないものの、現在は 2 剤又は 3 剤の PAH 特異的治療薬の併用療法が行われ、併用療法には逐次 PAH 特異的治療薬を追加してゆく sequential combination therapy と、治療初期から複数の治療薬をほぼ時間差なく併用開始する upfront combination therapy があり、病態・病状に応じて治療法を選択している。異なる作用機序をもつ治療薬の併用療法という治療方針は、多くの専門家の合意が得られており、また有効であるとのエビデンスも蓄積されつつある。このような内科的治療法に反応しない患者は肺移植の適応となる。

また、結合組織病に伴う PH の治療も IPAH/HPAH と同様の内科的治療指針に準じて行われるが、ステロイドや免疫抑制薬の投与が有効であったとの報告もみられる。先天性心疾患に伴う PH は、主に中等度以上の左右短絡が持続した結果生じるもので、適切な時期に根治術を行い、肺血流を

正常化させれば肺高血圧は可逆的である。しかし、手術時期が遅れた患者等、PH が非可逆的に存在する患者では、同様の PAH 特異的治療薬を中心とした治療が行われる。

なお、肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、NYHA 機能分類と WHO 肺高血圧症機能分類の両者が用いられ、それぞれの分類で各重症度レベルの内容はほぼ同一であることから、肺高血圧症の機能分類として、国内ガイドライン[5)]の記載と同様に、NYHA 機能分類と WHO 肺高血圧症機能分類を組み合わせて「NYHA/WHO 機能分類」という用語を用いることとした。〔ただし、試験 ME98008 で用いられた NYHA 機能分類（再評価法）を除く（2.7.6.16.2.1.3 参照）。〕



NYHA/WHO：NYHA/WHO 機能分類、CCB：カルシウム拮抗薬、ERA：エンドセリン拮抗薬、PDE5-I：PDE5 阻害薬

図 2.5.1-1　PAH に対する治療手順（肺高血圧症治療ガイドライン　2012 年改訂版[5)]）

2.5.1.2　　臨床試験に関する科学的背景及び根拠

2.5.1.2.1　　イロプロストの薬理学的特性

PAH 患者での血管抵抗の上昇は、血管収縮、血管壁リモデリング、及び血栓形成の結果生じる。血管内皮は血管運動神経緊張度の制御に寄与する局所作用メディエーターの重要な供給源である。トロンボキサンは血小板凝集を促す強力な肺血管収縮物質であり、プロスタサイクリンがその逆の作用を有する。このことから考えると、プロスタサイクリン代謝物とトロンボキサン代謝物の比が不均衡ということは、トロンボキサン活性が亢進、又はプロスタサイクリン活性が低下して、本疾患の発症機序に寄与している可能性のあることを意味する[18)]。

イロプロストは、化学的に安定した合成プロスタサイクリン誘導体であり（図 2.5.1-2）、その化学的安定性はプロスタサイクリンより高く、半減期はより長い。イロプロストは、プロスタサイクリン〔プロスタグランジン（PG）I_2〕受容体に結合すると、アデニル酸シクラーゼが活性化し、細胞内の環状アデノシン 3’,5’-一リン酸産生が促進されることにより、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を発現する（2.6.2.2 参照）。このような薬理作用から PH に対する有用性が期待される。

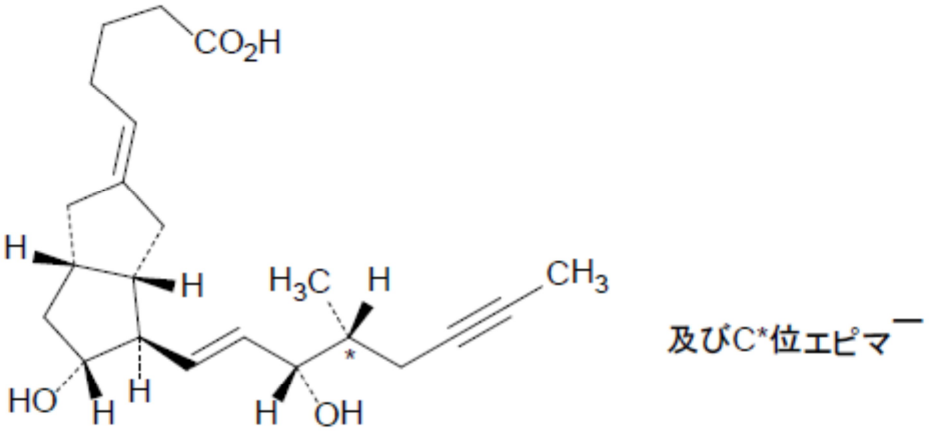


図 2.5.1-2　イロプロストの構造式

2.5.1.2.2 開発の根拠

PAH 患者では、プロスタサイクリンの欠乏[19]やプロスタサイクリン合成酵素の低下[20]が認められており、その結果、プロスタサイクリンとその生理学的アンタゴニストであるトロンボキサン A2 の不均衡が生じている。これらの所見を根拠に、プロスタサイクリン経路を標的化した開発がすすめられてきた。この結果、プロスタサイクリンのエポプロステノールが、NYHA/WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣの IPAH 及び強皮症に伴う PAH の治療薬として 1996 年に承認され、IPAH 患者の運動耐容能及び生存率を改善することが示された[21]。エポプロステノールは PAH に対して高い有効性を示す一方で、副作用の発現割合が高いこと、持続静注に際して必要な中心静脈カテーテル留置に伴う感染症等の合併症など、患者への精神的・肉体的負担が大きいことが指摘されている。ベラプロストは経口剤のプロスタサイクリン誘導体であり、国内では比較的軽症の PAH で広く処方されているものの、国外における無作為化二重盲検比較試験の結果、6 分間歩行による運動耐容能の短期改善は認められるが、肺血行動態や予後の改善が確認されておらず[22]、2007 年の ACCP ガイドライン[23]からは削除されている。また、国内において、2014 年に別のプロスタサイクリン誘導体であるトレプロスチニルが承認されたが、その特徴的な投与法である持続皮下注においては、国内試験において注入部位関連の忍容性が低かったことが報告されている。

ERA のボセンタンは、高頻度に肝機能異常、肝検査値異常が報告されており、肝機能のモニタリングが必要である。近年承認されたアンブリセンタンについても、ERA であることから、ボセンタンと同様に肝機能のモニタリングが必要であると共に、出血の副作用が臨床試験において認められており、添付文書でその旨注意喚起されている。

PDE5 阻害薬であるシルデナフィル及びタダラフィルは、いずれも眼に関する有害事象（色視症、非動脈炎性前部虚血性視神経症など）が特徴的に認められており、添付文書で注意喚起されている。また、リトナビル等の強力な CYP3A4 阻害薬との併用投与はいずれも禁忌であり、リファンピシン等の強い CYP3A4 誘導薬との併用投与が禁忌又は併用注意とされている。更に、CYP3A4 の誘導作用を持つ PAH 特異的治療薬であるボセンタンとも併用注意とされている。

以上のように、現在国内では様々な PAH 治療薬が存在するものの、現行の治療薬における問題点を克服した簡便で、かつ高い有効性と安全性を有する PH 治療薬に対する医療ニーズは未だに高い。国外では、非侵襲的な代替のプロスタサイクリン系薬剤の開発を行うため、1998 年からイロプロスト吸入製剤の臨床開発を開始し、2003 年 9 月に欧州連合（EU）で PPH を、2004 年 12 月に米国で PAH を適応症として承認された（販売名：Ventavis）。現在、中国、韓国、台湾等のアジア諸国を含む世界 70 以上の国又は地域で承認を取得している。

2003 年 9 月に承認されて以降、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの間に、世界で推定延べ 42,339 例の患者がイロプロスト吸入剤による治療を受けている（5.3.6.2 POST MARKETING EXPERIENCE 参照）。また、米国の 2007 年 ACCP ガイドライン[23]及び EU の 2009 年 ESC/ERS ガイドライン[24]において、NYHA/WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣの PAH に対して、イロプロストの使用が推奨されているが、国内では未承認であった。

患者会より要望を受け、2010 年 2 月 8 日に開催された第 1 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、開発を要望すべき薬剤についての検討が行われ、イロプロストもその候補としてリストアップされた。続く第 2 回（同年 3 月 31 日開催）及び第 3 回（同年 4 月 27 日開催）の同検討会議においても継続的に協議された。5 月 21 日にバイエル薬品は厚生労働省より正式にイロプロストの開発要請を受けた。

2.5.1.3 臨床開発計画

国外では、1998 年からイロプロストの吸入製剤の臨床開発を開始した。国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 ME98051）、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045）の試験成績を基に、2003 年 9 月に EU で PPH を、2004 年 12 月に米国で PAH を適応症として承認されている。

国内においては、2010 年「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での継続的な協議を経て、厚生労働省より正式にイロプロストの開発要請を受け、PAH の適応症について開発を行った。

PAH の希少性を考慮すると、本申請の効能・効果である「肺動脈性肺高血圧症」に関するイロプロストの有効性及び安全性を検証する臨床試験を国内のみで実施することは極めて困難であった。第Ⅲ相試験を実施した時期に差があり、試験間で併用薬に関する医療環境の違いはあるものの、当該疾患に関する臨床分類、診断や治療方法等の医療環境が国内外で類似していると考えられること、また国内第Ⅰ相試験（試験 15266）の結果からイロプロストの薬物動態学的特性は日本人と非日本人で大きな差はないことから、外因性、内因性のいずれにおいても民族差は少ないと考えられた。更に、被験者ごとに用量調整を行う用法・用量であることから、国内第Ⅱ相試験は実施せず、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）を計画した。

ただし、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）は、国内の実施可能性から症例数が限られるため、以下の国外試験も用いて、本剤の有効性及び安全性を評価することとした。すなわち、主な国外試験として多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）で本剤の有効性及び安全性を検証的に評価した。更に国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）から継続して実施した多施設・国際共同、国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）により長期投与の安全性を評価した。

PPH 及び SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）の成績も評価資料としてまとめた。本試験は 3 ヵ月間の主要投与期及び 21 ヵ月間の長期継続投与期からなる試験であった。

また、PAH 患者を対象とし、ERA であるボセンタンに併用して実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び PDE5 阻害薬であるシルデナフィルに併用して実施した多施設共同、国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）の成績も安全性の参考資料として本申請資料にまとめた。このうち、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）は 12 週間の主要投与期（二重盲検）及び 12 ヵ月間の長期継続投与期（非盲検）からなる試験であった。なお、これら 2 つの製造販売後臨床試験は CoTherix 社（現 Actelion Pharmaceuticals 社）が実施した。

本申請において有効性、安全性及び薬物動態の評価に用いたイロプロストの吸入投与試験の一覧を表 2.5.1-4 に示す。

表 2.5.1-4 有効性、安全性、薬物動態の評価に用いたイロプロストの吸入投与試験の一覧

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	イロプロストの投与量／ネブライザー	投与回数又は期間
Ⅰ	ME98051 ／AX15 （国外試験） ／5.3.1.2.1	評価	非盲検、クロスオーバー （3 種類のネブライザー比較）	PPH 又は SPH 患者	イロプロスト：13	1 回 5.0μg を異なるネブライザーで各 1 回吸入 ／HaloLite、Ventstream、Ilo-Neb	3 回 （投与間隔：2 時間）
	310932 ／A36582 （国外試験） ／5.3.1.2.2	参考	非盲検、クロスオーバー （2 種類のネブライザー比較）	健康男性	イロプロスト：20	1 回 5.0μg を異なるネブライザーで各 1 回吸入 ／I-neb、ProDose	2 回 （投与間隔：1 日以上）
	15266 ／A56356 （国内試験） ／5.3.3.1.1	評価	無作為化、単盲検、プラセボ比較	日本人又は白人健康男性	イロプロスト：17 （日本人：9、白人：8） プラセボ：6 （日本人：3、白人：3）	2.5 及び 5.0μg を各 1 回吸入 ／I-neb	2 回 （投与間隔：少なくとも 2 日）
	C200-004 ／7564-100 （国外試験） ／5.3.4.1.1	評価	無作為化、並行群間比較 （QTc 評価）	健康男性又は女性	イロプロスト固定用量：40 イロプロスト漸増：41 モキシフロキサシン（経口）：40 プラセボ：40	2.5μg を 6 回吸入又は 5.0～20μg を 6 回吸入 （用量漸増） ／ProDose	6 回 （投与間隔：2 時間）
Ⅱ	ME98008 ／A02237 （国外試験） ／5.3.5.1.1	評価	無作為化、非盲検、一般的治療との比較 （PAH 特異的治療薬未治療下）	PPH 又は SPH 患者 （NYHA/WHO 機能分類　クラスⅡ、Ⅲ、Ⅳ）	イロプロスト：30 [a] 一般的治療のみ：33	マウスピース位置で換算した投与量で約 10～45μg/日、1 日 6～9 回（最大 12 回）吸入 ／Ilo-Neb	12 週間
			非盲検、非対照、長期継続投与		イロプロスト：52 （イロプロスト群から：22、対照群から：30）		21 ヵ月
Ⅲ	15503 （IBUKI 試験） ／PH-37850、PH-38026 （国内試験） ／5.3.5.2.1、5.3.5.2.7	評価	非盲検、非対照、ERA 又は PDE5 阻害薬治療下若しくは PAH 特異的治療薬未治療下	PAH 患者 （NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ）	イロプロスト：主要投与期（FAS）；21、（SAF）；27 長期継続投与期（第 52 週まで）（L-SAF）；22	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6～9 回吸入 ／I-neb	12 週間＋長期継続投与期（40 週間）[b]

表 2.5.1-4　有効性、安全性、薬物動態の評価に用いたイロプロストの吸入投与試験の一覧（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	イロプロストの投与量／ネブライザー	投与回数又は期間
Ⅲ	ME97218 (AIR 試験) ／A02997 （国外試験） ／5.3.5.1.5	評価	無作為化、二重盲検、プラセボ比較（PAH 特異的治療薬未治療下）	PPH 又は SPH 患者 (NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ)	イロプロスト：101 プラセボ：102	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 又は 9 回吸入 ／HaloLite	12 週間
	303045 ／A31289 （国外試験） ／5.3.5.2.2	評価	非盲検、非対照、長期継続投与	(ME97218 から移行)	イロプロスト：71 (イロプロスト群から：40、プラセボ群から：31)	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 又は 9 回吸入 ／HaloLite	最長 260 週間（60 ヵ月）
製造販売後臨床試験							
Ⅱ	C200-002 (STEP 試験) ／C200-002 （国外試験） ／5.3.5.1.8	参考	無作為化、二重盲検、プラセボ比較、ボセンタン治療下	PAH 患者 (NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ)	イロプロスト：35 プラセボ：32	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6～9 回吸入 ／Prodose	12 週間
	C200-002 （STEP 試験） Open-label extension／ C200-002ext （国外試験） ／5.3.5.2.5	参考	非盲検、非対照、長期継続投与	〔C200-002 主要投与期（二重盲検期）から移行〕	イロプロスト：60 （イロプロスト群から：30、プラセボ群から：30）		最長 52 週間
Ⅲ	C200-006 (VISION 試験) ／D-09.040 (簡略化された報告書) （国外試験） ／5.3.5.1.10	参考	無作為化、二重盲検、プラセボ比較、 シルデナフィル治療下（ボセンタンも併用可）	PAH 患者 (NYHA/WHO 機能分類　クラスⅡ、Ⅲ、Ⅳ)	イロプロスト 1 日 6 回：26 イロプロスト 1 日 4 回（＋プラセボ 1 日 2 回）：27 プラセボ：14	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 4 又は 6 回吸入（吸入回数は無作為割付けにて決定） ／I-neb	16 週間
			非盲検、非対照、長期継続投与		58 (イロプロスト 1 日 6 回群から：21、イロプロスト 1 日 4 回群から：26、プラセボ群から：11)		32 週間

PAH：肺動脈性肺高血圧症、PPH：原発性肺高血圧症、SPH：二次性肺高血圧症、ERA：エンドセリン拮抗薬、PDE5：ホスホジエステラーゼ 5

a：治験薬投与前に死亡した 1 例を含む。

b：国内第Ⅲ相試験（試験 15503）は継続中。合計 52 週間の投与が終了した後、被験者が継続投与を希望する場合は本剤が市販及び保険償還されるまで投与を継続する。

これらの臨床試験はすべて、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）：日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E6 を遵守して実施した。

2.5.1.4 第Ⅲ相試験における有効性主要評価項目の設定

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME97218 の有効性主要評価項目は、以下の基準をすべて満たす被験者（複合エンドポイントに基づいたレスポンダー）の割合とした。（1）第 12 週の 6 分間歩行距離がベースラインと比較して 10%以上改善すること、（2）第 12 週の NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善すること、（3）第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められないこと。

有効性主要評価項目は、6 分間歩行距離のみの評価よりもより厳格な有効性評価を実施するため、PH の臨床的悪化又は死亡を含む複合エンドポイントを選択した。この複合エンドポイントは、（1）国外第Ⅱ相試験の主要投与期のデータのレビュー、（2）欧州医薬品委員会からの科学的な助言、（3）米国の 1 名の委員を含む試験運営委員会との検討会に基づいて設定した。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）を開始する前に、複合エンドポイントを主要評価項目とすることについて欧州医薬品委員会からの了承を得た。

なお、この複合エンドポイントの構成要素の 1 つである 6 分間歩行距離は、PH 患者の通常の生活活動を反映する臨床的に意味のある指標であり、専門医の間で広く認知されている。臨床現場でも、治療効果や患者の臨床状態を評価するために日常的に用いられている。また、6 分間歩行距離は、現在承認されている治療薬の有効性を検証するために広く用いられてきた有効性評価項目である。6 分間歩行距離は疾患の程度（NYHA/WHO 機能分類）と相関し、PAH 患者の生存に対する予測指標となっている[25]。REVEAL レジストリー[26]及びフランスのレジストリー[27]のデータから、6 分間歩行距離は転帰の予測因子になることが示されている。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

有効性の評価項目の設定において、本試験は、非盲検、非対照の試験であるため、客観的に評価可能な項目を設定する必要があると考え、これまで国外臨床試験において有効性評価項目として使用されてきた項目の中から、肺血管抵抗（PVR）を有効性主要評価項目として選択した。PAH 患者を対象とした類薬の国内臨床試験において、PVR は、6 分間歩行距離と共に重要な評価項目として位置付けられており、PVR 又は 6 分間歩行距離が有効性主要評価項目として用いられている。

なお、PAH 治療薬における有効性の評価において、PVR〔及び肺血管抵抗係数（PVRI）〕の重要性は、6 分間歩行距離と並びよく知られるところである。米国食品医薬品局（FDA）は、13 試験から得られた患者のデータを用いて、PVRI と運動耐容能（6 分間歩行距離による評価）の関係を評価した。この解析には異なるメカニズムの 7 種類の PAH 治療薬の臨床試験成績が含まれている。対象集団は成人の特発性又は家族性 PAH 患者で、その程度は様々であった。13 試験全体（1,096 例）を通して、血行力学的パラメータ〔心係数、PAPmean、右心房圧（RAP）、全身血管抵抗係数（SVRI）及び PVRI〕と 6 分間歩行距離の間には有意な関係が認められた（一変量解析、$p<0.05$）。最も強い関連性が PVRI にみられ〔-0.032（-0.039、-0.024）$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^2$；傾きの点推定値（95%信頼区間）〕、これは異なる臨床試験間やプラセボに対しても一貫していた。多変量解析では、PVRI と RAP の組み合わせが PAH 成人患者における 6 分間歩行距離の有意な予測因子であった。PVRI と 6 分間歩行距離の関係性は、生理学的に演繹的説明が可能である。す

なわち、PVR の改善は運動時心拍出量を増加させ、運動能も改善する。また、6 分間歩行距離は、PVR などの他の検証された予後因子、又は推定された予後因子について補正後でも、転帰の独立予測因子である。

2.5.1.5　第Ⅲ相試験におけるイロプロストの用法・用量

参照項目：2.7.3.1.4

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）で用いた用法・用量の設定根拠

プロスタサイクリン系薬剤を持続静脈内投与した場合、良好な忍容性が得られる上限域など、用量及び臨床効果に関して、個々の患者で用量調節を行なう必要があることが知られている。

一方、イロプロストの吸入用量の根拠は、イロプロスト静脈内投与経験[28,29]、イロプロストの吸入投与による初回使用経験[30]、公表文献及び社内報告書に基づいたものである。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）では、ネブライザーチャンバーに充填する量として 1 日 50～200μg の範囲（マウスピース位置で換算した 1 日投与量は約 10～45μg）で実施した。この試験において、患者ごとの忍容性に基づき用量調節を行うことが、患者の医療ニーズの観点から、適切かつ必要な手法であることが示されている。

国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 ME98051、ネブライザー比較試験）では、PAH 患者がイロプロスト 5.0μg を吸入した場合、吸入終了後 5 分以内に最高血清中濃度に達し、その後、イロプロストの血清中濃度は速やかに測定限界（25 pg/mL）以下となり、半減期は約 5～25 分であった。1 回の吸入による肺血管の拡張作用は、吸入後 1～2 時間まで持続し、約 2～3 時間とする吸入間隔は適切であると考えられた。個人の忍容性及び必要性に応じ 1 日 6～9 回吸入することにより、肺循環の改善が 9～13.5 時間程度持続することが期待できる。また、2～3 時間の吸入間隔を維持しながら 1 日 9 回を超える吸入回数を継続するためには、夜間の吸入が必要となるが、被験者が疲弊し、コンプライアンスが不良となる可能性が高いことから、通常夜間の吸入は行われなかった。しかしながら、この夜間の休薬はプロスタサイクリン受容体のダウンレギュレーションによるタキフィラキシーの防止に役立つと考えられた。なお、3 種類の異なるネブライザーによるマウスピースからのイロプロストの吸入量が同程度であることが確認されている。

以上の背景から、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、用法・用量を 1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 回又は 9 回の吸入（1 日投与量：15～45μg）として実施した。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）で用いた用法・用量の設定根拠

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）は、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）が実施され、欧米での承認を取得した後、約 10 年経過して、開発要請を受けて実施された試験である。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、用法・用量を 1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 回又は 9 回の吸入（1 日投与量：15～45μg）として実施し、有効性及び安全性が確認された。当該試験では、1 回用量として被験者の 90.7%で 5.0μg が、被験者の 8.2%で 2.5μg が投与されており、かつ 1 日の吸入回数の平均値は 7.3 回（範囲 5～9 回）で、良好なコンプライアンスを示した。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）等の成績から、本剤は国内第Ⅲ相試験（試験 15503）開始時に、欧州、米国、並びに中国、韓国及び台湾などのアジア諸国などで、1 回 2.5μg 又は 5.0μg（1 日 6 から 9 回吸入投与）の用法・用量で承認、販売されていた。国外で承認された本剤の用

法・用量は、個々の患者の有効性、安全性、及び生活環境に合わせて、比較的広い範囲で、1 回用量及び 1 日吸入回数を調整できるものであると考えられる。

また、健康成人を対象とし、国外で実施した QT 試験（試験 C200-004）において、ほとんどの被験者で、少なくとも 1 回 10μg までの忍容性が示されている。

更に、日本人及び白人の健康成人男性を対象とし、日本で実施した国内第 I 相試験（試験 15266）では、日本人及び白人の健康成人男性におけるイロプロスト吸入投与による曝露量は同程度であった。イロプロスト 2.5 又は 5.0μg の吸入は、日本人被験者、白人被験者のいずれにおいても、安全で忍容性は良好であった。

以上の理由から、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）における用法・用量は、国外において承認されている用法・用量である「1 回 2.5μg 又は 5.0μg、1 日 6～9 回の吸入（1 日投与量：15～45μg）」とし、日本人 PAH 患者に対してイロプロストを投与することとした。

2.5.1.6 イロプロスト吸入投与時に使用するネブライザー

参照項目：2.7.3.1.4

イロプロストはネブライザーを用いて目標とする用量を吸入する。国外におけるイロプロストの臨床開発過程において、生産中止等の理由で数種類のネブライザーが用いられてきている。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）では Ilo-Neb が、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では HaloLite がネブライザーとして用いられた。試験 ME98051 において、外国人 PH 患者を対象として、イロプロスト 5.0μg をこれらのネブライザーを用いて吸入投与したところ、いずれのネブライザーを用いても C_{max} は 155～158pg/mL、total AUC（投与開始時点から血清中濃度が定量下限値未満となる時点までの AUC）は 47.8～54.2pg·h/mL であり（いずれも平均値の範囲）、いずれの薬物動態パラメータもネブライザー間で類似していることが確認された（2.7.2.2.2 参照）。しかし、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）で使用された HaloLite は生産が中止され、その代わりに改良された次世代ネブライザーとして、Prodose（現在は製造中止）、更に I-neb が使用されるに至った。これらの次世代ネブライザーについては、マウスピースから HaloLite と同じ用量のイロプロストが得られることが、*in vitro* 試験により確認されている（2.7.3.1.4 参照）。なお、試験 310932 において、外国人健康被験者を対象として、イロプロスト 5.0μg を Prodose 及び I-neb を使用して吸入投与したときの C_{max} 及び AUC($0\text{-}t_{last}$)は、それぞれ 80.0pg/mL 及び 18.7pg·h/mL、及び 119pg/mL 及び 28.9pg·h/mL（いずれも幾何平均値）で、I-neb 使用時の方が Prodose 使用時よりも大きかった（2.7.2.2.16 参照）。

製造販売後臨床試験の試験 C200-002 では Prodose が、試験 C200-006 では I-neb が使用された。国外の市場では複数の種類のネブライザーが供給されているが、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、現在最も汎用されている I-neb を使用した。

I-neb はポケットサイズのバッテリー式で、携帯が可能なネブライザーである。このネブライザーには呼吸作動型肺送達（Adaptive Aerosol Delivery、AAD）システムが用いられ、電子機器とセンサーを用いて患者の呼吸パターンを常時モニタリングし、それに合わせて薬液粒子をパルス発生させることにより肺胞への薬剤送達効率を改善している。予め設定した用量が送達されると、装置の動作が停止し、ブザーが投与終了を知らせる。この機能により I-neb は、一定の粒径分布かつ安定したエアロゾル用量の吸入を可能にする。イロプロストの 1 回吸入用量である 2.5 又は 5.0μg は、既定の用量の薬液チャンバーを使用することで、正しく投与される。

2.5.1.7 国内規制当局のガイダンス

医薬品[redacted]（受付番号[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において、[redacted]及び[redacted]について、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と対面助言を行った。

2.5.1.7.1 [redacted]について

総合機構からは、「[redacted]」との見解を受け、了承した。[redacted]については合意を得た。一方、[redacted]について、総合機構からは「[redacted]」との助言を受けた。検討した結果、[redacted]とし、[redacted]としたが、[redacted]こととした。ただし、[redacted]については、[redacted]になると考えられる場合には、[redacted]変更できるとした。

2.5.1.7.2 [redacted]について

[redacted]として、[redacted]ことについて、おおむね受入れ可能との見解を得た。

[redacted]との見解を受け、了承した。

また、[redacted]について、総合機構からは「[redacted]」、「[redacted]」との見解を得て、了承した。

[redacted]について、[redacted]との見解を得た。よって、[redacted]こととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

イロプロストは、4R 体及び 4S 体が約 ■ : ■ の比で含まれるジアステレオマーの混合物であり、油状の物質である。

イロプロストは、安定な合成プロスタサイクリン誘導体であり、プロスタサイクリン（プロスタグランジン I_2、PGI_2）と類似した一連の薬理作用を持つが、その化学的安定性はプロスタサイクリンより優れ、半減期はより長い。

市販予定製剤であるイロプロスト吸入液は、1mL 中にイロプロスト 10μg を含有する無色～微黄色澄明の無菌溶液としてガラスアンプルに充填して供給される。10μg/mL の吸入液 1mL 中には、注射用水にイロプロスト 0.01mg、エタノール、トロメタモール、塩化ナトリウム及び■■を含有する（2.3.P.1 参照）。

イロプロストのヒトでの薬物動態試験は、健康被験者及び様々な疾患を有する患者を対象として、吸入液、経口液剤及び注射剤を用いて実施した。臨床試験で用いた吸入液はいずれの試験でも市販予定製剤であった。また、イロプロスト注射剤は、イロプロスト吸入液の安全性を裏付ける目的で用いた。

いずれの臨床試験においても、バリデートされた定量法により測定された血清中及び血漿中濃度等に基づいて薬物動態を評価した（2.7.1.1.3 参照）。同一被験者で検討したイロプロスト吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施していない（2.7.1.3.1 参照）。外国人健康被験者を対象として実施したイロプロスト吸入投与試験 15266 及び試験 310932 における用量で補正した AUC（AUC/D）は、静脈内投与試験 83250 の AUC/D のそれぞれ 79%～94%及び 47%～50%であった（2.5.3.1.7 参照）。なお、薬物動態を検討した各試験における曝露量を投与経路ごとに 2.7.2.3.1 にまとめた。臨床用量の範囲内におけるイロプロスト吸入投与時において用量比例性が認められた（2.5.3.1.6 参照）。食事の影響試験は実施しなかった（2.7.1.3.3 参照）。また、吸入投与には市販予定製剤を用いたため、生物学的同等性を検討する試験は実施しなかった（2.7.1.3.4 参照）。

ネブライザーの種類による薬物動態比較は 2.5.1.6 に記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者、腎機能障害及び肝機能障害患者並びに PH 患者、PAH 患者及び末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）患者を対象として、臨床薬理試験 15 試験を実施した。また、日本人 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の一部として薬物動態を評価した。

イロプロストの薬物動態及び薬力学的作用を評価した試験を 2.7.2 の表 2.7.2.1-2 に示す。イロプロストの薬物動態及び薬力学的作用は、吸入投与、静脈内投与及び経口投与により評価した。

2.5.3.1 薬物動態学的特性

2.5.3.1.1 吸収

市販予定製剤であるイロプロスト吸入液は、ネブライザー（I-neb）を用いて吸入投与する。イロプロストを I-neb を用いて吸入投与したときの薬物動態は、日本人及び外国人健康成人被験

者を対象とした単回吸入投与試験（試験 15266）、外国人健康成人被験者を対象としたネブライザー比較試験（試験 310932）及び日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15503）で検討した。

日本人健康被験者にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したとき（試験 15266）、血漿中イロプロスト濃度は吸入投与開始 0.08～0.12 時間後に、外国人健康被験者（試験 15266 及び試験 310932）では 0.08～0.15 時間後に、それぞれ C_{max} に達し、いずれの試験においてもイロプロスト吸入投与時の吸収は速やかであった。日本人被験者では 0.12～0.15 時間、外国人被験者では 0.12～0.18 時間の消失半減期で血漿中から速やかに消失した。

また、日本人 PAH 患者にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したとき（試験 15503）の t_{max}（中央値）は 0.09～0.15 時間であり、消失半減期は 0.14～0.15 時間であった（2.7.2.3.1.1.2 参照）。

2.5.3.1.2 分布

イロプロストは、30～30000pg/mL の範囲でヒト血漿蛋白質に対して約 60%の結合率を示し、結合率に濃度依存性はみられなかった。結合蛋白質の約 75%はアルブミンとの結合であり、約 25%はその他の蛋白質であった。

日本人健康成人被験者にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したとき（試験 15266）のみかけの分布容積（V_z/F）はそれぞれ 17.0 及び 32.4L で、外国人被験者ではそれぞれ 17.5 及び 26.9L であった（いずれも幾何平均値）（2.7.2.3.1.2 参照）。

2.5.3.1.3 代謝

イロプロストを *in vitro* でヒト肝ミクロソーム又は cDNA 発現ヒトチトクローム P450（CYP）酵素（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4）とインキュベートしたとき、2 種の微量代謝物が生成された。CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP2E1 では、代謝物は生成されなかった。この結果から、イロプロストの代謝において CYP 酵素の役割が非常に小さいことが示された。

イロプロストの CYP 酵素に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソーム及び cDNA 発現ヒト CYP 酵素を用いて *in vitro* にて検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対してはほとんど阻害作用を示さず、CYP2C19 及び CYP2C8 への阻害作用は非常に弱いことが示された。したがって、イロプロストと CYP 酵素により代謝される薬剤との併用投与において、CYP 酵素を介在する薬物動態学的薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

イロプロストはヒトにおいて主にカルボキシル側鎖のβ酸化により代謝された。尿中に未変化体は排泄されなかった。主要代謝物はテトラノル体及びそのグルクロン酸抱合体であった。テトラノル体及びそのグルクロン酸抱合体に薬理活性はなく、これら代謝物はイロプロストの薬効発現には関与していないと考えられる（2.7.2.3.1.3 参照）。

2.5.3.1.4 排泄

肝機能障害患者（試験 88038）及び透析患者（試験 87015）にイロプロストを静脈内投与したときのイロプロストのクリアランス（CL）は、いずれも健康被験者と比較して低下した。体内に吸収されたイロプロストは主に尿中に代謝物として排泄された。外国人健康被験者を対象として ^{3}H-イロプロストを 2ng/kg/min で 4 時間静脈内投与したとき（試験 82076）、投与後 7 日間で尿中及び糞中から回収された総放射能は投与量の約 81%であり、その内訳は尿中に 68.3%及び糞

中に 12.4%であった。尿中の放射能のほとんどは投与 24 時間後までに回収された（投与量の 64.7%）（2.7.2.3.1.4 参照）。

2.5.3.1.5 静脈内投与後の薬物動態

健康被験者を対象としてイロプロストを 1 及び 3ng/kg/min で静脈内投与したとき（試験 83250）、血漿中イロプロストの薬物動態は線形で、C_{max} 及び AUC は用量比例性を示した。イロプロストの消失は 2 相性であり、1 及び 3ng/kg/min 投与時の消失半減期は、α相ではそれぞれ 3.8 及び 2.8 分であり、終末相では 20.1 及び 26.0 分であった（$t_{1/2}$ の平均値）。イロプロストの CL の平均値は、それぞれ 21.0 及び 20.1mL/min/kg であった（2.7.2.3.1.1.1 参照）。

2.5.3.1.6 吸入投与時の血漿中濃度の用量相関性

日本人及び白人健康被験者を対象としてイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を同一被験者にそれぞれ単回吸入投与した試験 15266、及び日本人 PAH 患者を対象としてイロプロスト 2.5 及び 5.0μg をそれぞれ吸入投与した試験 15503 の成績に基づいて、イロプロスト吸入投与時の曝露量の線形性について考察した。

日本人健康被験者にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したときの C_{max} は 133 及び 142ng/L、AUC は 25.7 及び 34.1ng·h/L で（いずれも幾何平均値）、いずれにも用量に比例した増加はみられなかった。イロプロスト 5.0μg 吸入投与時に顕著に低い曝露量を示した 2 例の被験者を除くと、AUC については用量比例的に増加しているものと考えられた。白人健康被験者にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したときの C_{max} はそれぞれ 133 及び 214ng/L、AUC はそれぞれ 27.5 及び 48.8ng·h/L で、AUC のほぼ用量比例的な増加がみられた（いずれも幾何平均値）（2.7.2.2.2 参照）。

日本人 PAH 患者にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したとき、AUC はそれぞれ 25.0 及び 45.9ng·h/L、AUC(0-t_{last})及び C_{max} は、イロプロスト 2.5μg 吸入投与時でそれぞれ 12.4ng·h/L 及び 56.7ng/L、5.0μg 吸入投与時でそれぞれ 22.7ng·h/L 及び 101ng/L であった（いずれも幾何平均値）。各用量で被験者が異なっており、それぞれの値では個体間変動が大きかったものの、AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の平均値は用量に伴って増加し、AUC/D 及び C_{max}/D に 2.5μg 吸入投与時と 5.0μg 吸入投与時で大きな差はみられなかった（2.7.2.2.5 参照）。

2.5.3.1.7 吸入投与後の絶対的バイオアベイラビリティ

同一被験者を対象としたクロスオーバー法による絶対的バイオアベイラビリティ試験は、実施されていない。絶対的バイオアベイラビリティの目安として、被験者は異なるものの、同一のネブライザー（I-neb）を使用した外国人健康成人男性被験者におけるイロプロスト吸入投与時（試験 15266 及び試験 310932）と静脈内投与時（試験 83250）の AUC を比較した。試験 83250 では、イロプロストが 1 及び 3ng/kg/min で 45 分間静脈内投与されており、被験者ごとに総用量が異なった。そこで、比較には用量で補正した AUC（AUC/D）を用いることにした。AUC/D の算出の際には、AUC の単位換算も併せて行った。

試験 83250 において、1 及び 3ng/kg/min 投与ステップにおける AUC/D の幾何平均値はそれぞれ 11.7 及び 12.4h/L×10^{-3} であった。一方、吸入投与時における AUC/D の幾何平均値は試験 310932 で 5.82h/L×10^{-3}、試験 15266 で 9.76～11.0h/L×10^{-3} であった。したがって、試験 15266 の場合は、静脈内投与時の 79%～94%と良好なバイオアベイラビリティが推定された。一方、試験 310932 では 47%～50%と大きなばらつきがみられた。これら絶対的バイオアベイラビリティは、異なる被験者による異なる試験での吸入投与時の血漿中濃度と静脈内投与時の血漿中濃度のデータに基づいて推定されたものである点に留意する必要がある（2.7.2.3.1.1.3 参照）。

2.5.3.1.8 内因性要因の影響

2.5.3.1.8.1 性別

イロプロスト吸入投与時の薬物動態について、性別による差を検討した試験は実施していない。

外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験（試験 82076）において、50 歳以上の健康男女被験者にイロプロストを静脈内投与したとき、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC 及び CL）に男女で差は認められなかった（2.7.2.3.4.2 参照）。

2.5.3.1.8.2 年齢

イロプロストを健康被験者に吸入投与した試験はいずれも非高齢被験者を対象としていたことから、直接的に薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討する試験は実施していない。そこで、以下の静脈内投与試験の 2 試験の結果を用いてイロプロストの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した。外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 83250）では 20～39 歳（平均年齢 30 歳）、外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験（試験 82076）では、51～66 歳（平均年齢 59 歳）の健康被験者を組入れた。その結果、平均年齢 30 歳の被験者（試験 83250）でのイロプロストの $t_{1/2}$ は、1 及び 3ng/kg/min でそれぞれ 20.1 及び 26.0 分、CL はそれぞれ 21.0 及び 20.1mL/min/kg であり、平均年齢 59 歳の被験者（試験 82076）での $t_{1/2}$ 及び CL はそれぞれ 31 分及び 23.7mL/min/kg であった。これら 2 試験でのイロプロストの薬物動態パラメータは同程度であり、年齢による差は認められなかった（2.7.2.3.4.3 参照）

2.5.3.1.8.3 人種

日本人及び外国人（白人）健康被験者を対象としてイロプロストを吸入投与した試験（試験 15266）、並びに外国人被験者を対象とした試験（試験 310932）の結果から、イロプロストの薬物動態に及ぼす民族の影響を検討した。その結果、イロプロスト 2.5 及び 5.0μg の吸入投与後、日本人及び外国人のいずれの被験者でもイロプロストの吸収及び消失は速やかであった（t_{max}：吸入投与終了 2 分後、$t_{1/2}$：約 7～11 分）。イロプロスト 2.5μg の吸入投与後の全身曝露量は、日本人及び外国人で同程度であった。日本人被験者にイロプロスト 5.0μg を吸入投与したときの C_{max} 及び AUC は、試験 15266 と試験 310932 の外国人被験者の曝露量の範囲内であった。したがって、イロプロストを吸入投与したときの曝露量に民族差はないものと結論された（2.7.2.3.4.4 参照）。

2.5.3.1.8.4 肝機能

肝機能障害患者を対象にイロプロスト吸入投与時の薬物動態を評価した試験は実施していない。

外国人肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A が 1 例、B が 5 例、C が 1 例）を対象としてイロプロストを 1 時間持続静脈内投与した試験（試験 88038）において検討した。健康被験者に比べ、静脈内投与後の消失半減期は同様で、CL はおよそ 2 分の 1 の 10mL/min/kg であった。肝機能障害の重症度とイロプロストの CL には明確な相関はみられなかった。肝機能障害によりイロプロストの全身クリアランスは低下し、定常状態の血漿中イロプロスト濃度は、健康被験者（試験 83250）と比較して肝機能障害患者で約 2 倍高くなった（2.7.2.3.4.5 参照）。

2.5.3.1.8.5 腎機能

腎機能障害患者を対象にイロプロスト吸入投与時の薬物動態を評価した試験は実施していない。

外国人腎機能障害患者を対象としてイロプロストを静脈内投与した試験（試験 87015）の結果から、腎機能障害患者のうち非透析患者の薬物動態プロファイルは、健康被験者と同様であることが示された。すなわち、健康被験者におけるイロプロストの CL の平均値±SD は、1ng/kg/min 投与時には 21.0±2.98mL/min/kg、3ng/kg/min 投与時には 20.1±5.2mL/min/kg（試験 83250）、2ng/kg/min 投与時には 23.7±8.6mL/min/kg（試験 82076）であった。非透析患者では 13.2～25.8mL/min/kg（n=7）であったことから、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者と健康被験者の薬物動態は類似していた。一方、透析患者の全身クリアランスは、非透析患者及び健康被験者の約 1/3 であった。高度の腎機能障害を有する患者では、血漿中からのイロプロストの CL が低下し、血漿中イロプロスト濃度が高く、AUC が大きくなった（2.7.2.3.4.6 参照）。

2.5.3.1.9　　他の医薬品との薬物動態学的薬物相互作用

反復経口投与したアセチルサリチル酸（10、30、100、300mg/day）は、イロプロスト静脈内投与後の薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.14 参照）。薬物動態学的薬物相互作用については、吸入投与では、投与量が極めて少量で全身循環血中濃度が低いこと及びイロプロストの主代謝経路がβ酸化であることを考慮すると、他の薬剤の薬物動態にイロプロスト投与が影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（2.7.2.3.3 参照）。

2.5.3.2　　薬力学的特性

2.5.3.2.1　　血行力学的作用

3 種類のネブライザー（HaloLite、Ventstream、Ilo-Neb）を比較した試験（試験 ME98051）において、イロプロスト 5.0μg を吸入投与したときの血行力学的影響について検討した。

PVR は吸入開始時から大きく低下し、吸入投与終了時に最小値を示し、その後徐々に上昇し投与 120 分後までに投与前値に復した。PVR は投与前から 37%低下したが、これは PAP が低下し、心拍出量が増加したためであった。SVR は投与前から 19%低下した。血清中イロプロスト濃度は、薬力学的作用の消失と比較してより速く消失した。このことは、イロプロスト吸入投与後の全身循環血中濃度が肺での薬力学的作用を直接反映せず、肺での局所的な血管拡張作用がより長く持続していることを示唆している。分散分析の結果から、PVR のネブライザーによる差は非常に小さく、臨床的にも統計学的にも有意な差は認められなかった。いずれのネブライザーを用いても、イロプロストの血行力学的作用（PAPmean 及び心拍出量）は同程度であった。

外国人 PH 患者（試験 104-10 及び 104-06A）において、イロプロストを静脈内投与したときの血行力学に及ぼす影響を検討した。イロプロストを最大耐量（平均 4.82ng/kg/min）まで投与したとき、試験 104-10 では PVR が 40.0%低下し、健康被験者に 5.0μg を吸入投与したとき（試験 ME98051）と同程度の低下（37%）であった。試験 104-10 での SVR の低下は、30.5%であった。一方、試験 104-06A での最大耐量投与時（平均 4.92～5.04ng/kg/min）の PVR は 19%の低下であったが、SVR の低下（18%）も同程度であった（いずれも低下率の平均値）。したがって、イロプロストを吸入投与した場合は、PVR に対するより高い治療効果、すなわち SVR の低下に比べより大きな PVR の低下が得られると考えられる。

日本人におけるイロプロスト吸入投与時の血行力学的作用は、日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15503）で検討した。その結果、日本人 PAH 患者では、イロプロスト吸入後、PVR 及び PVRI の低下が認められた。PVR の平均値はイロプロスト吸入前は 594.56dyn·sec·cm^{-5} であり、吸入 5 分後には 492.42dyn·sec·cm^{-5} まで低下した（変化量の平均値は－102.14dyn·sec·cm^{-5}）。PVRI の平均値はイロプロスト吸入前は 914.71dyn·sec·cm^{-5}·m^2 であり、吸入 5 分後に

は 754.55dyn･sec･cm^{-5}･m^{2} まで低下した（変化量の平均値は－160.16dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}）（2.7.3.2.1.5 参照）。

2.5.3.2.2 血小板凝集に対する抑制作用

外国人健康被験者にイロプロストを静脈内投与したとき（試験 83250 及び 82076）、ADP 誘導血小板凝集に対する用量依存的な抑制効果が認められた。^{3}H-イロプロストを 2ng/kg/min で 4 時間静脈内投与したとき、血小板凝集に対する抑制作用は、イロプロスト静脈内投与開始 1 及び 4 時間後において最大で 60%の減少を示し、投与終了 1 時間後には 27%の減少となった。イロプロスト静脈内投与時（1 及び 3ng/kg/min）では、用量に相関した血小板凝集に対する抑制効果が認められ、血小板凝集抑制効果は、静脈内投与終了 45 分後まで継続した。血小板凝集抑制の *in vitro* 感受性に対して、イロプロスト前投与の影響はみられなかった（2.7.2.3.2.2 参照）。

2.5.3.2.3 QTc 間隔への影響

外国人健康被験者を対象とした QTc 評価試験（試験 C200-004）では、イロプロストの臨床用量である 2.5μg 及び漸増法により最大耐量 20μg までの用量を吸入投与したときに、QTc の変化の範囲は－2～＋3msec で、臨床的又は統計学的に有意な変化は認められなかった。心伝導（PR 及び QRS 間隔）又は心電図波形に対する明らかな影響は認められず、心拍数に対する影響は小さかった。また、イロプロスト 2.5～20μg を反復吸入投与したときのデータから、QTcF は血中イロプロスト濃度によらずほぼ一定であることが示された。したがって、イロプロスト投与は QT 間隔に対して影響を及ぼさないと考えられる。

日本人及び白人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 15266）において、イロプロスト 2.5 又は 5.0μg をそれぞれ単回投与した後の QTcF をカテゴリー分析した。イロプロスト 2.5μg を単回投与したとき、白人被験者の 1 例で投与前値から 30msec を超える変化が認められたが、450msec を超える QTcF を示した被験者はいなかった。イロプロスト 5.0μg を単回投与したとき、日本人被験者の 1 例で QTcF が 450msec を超えたが（投与 5 分後：458msec）、450msec をわずかに上回る程度であった。

試験 15266 において、イロプロスト 2.5 又は 5.0μg をそれぞれ単回投与したときの C_{max} と QTcF の変化量、及び血中濃度と QTcF の最大変化量との関連について検討した結果、血中濃度と QTcF の関係はほぼ一定であった。

日本人 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）において、イロプロスト 2.5 又は 5.0μg を 1 日 6～9 回、12 週間吸入したときの QTcF をカテゴリー分析した。第 12 週において、QTcF 間隔がベースラインから 30msec を超えて延長した被験者はいなかった。450msec を超える QTcF を示した被験者は 4 例（17.4%）であったが、ベースライン時の QTcF が 450msec を超えていた被験者は 7 例（26.9%）であり、主要投与期中に QTcF が 450msec を超える被験者の割合に上昇傾向はみられなかった。

以上より、ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」に基づく、イロプロストの QT/QTc 評価試験の結果は陰性であることが示された。これは、イロプロストの臨床開始用量 2.5μg から最大耐量 20μg までを吸入投与したときに得られた結果であり、イロプロストは QT 間隔延長及び催不整脈のリスクに対して広い安全域を有すると考えられる。また、試験 15266 及び試験 310932 の結果から日本人と白人においてイロプロストの薬物動態に明らかな差がないことが示されており、国外で実施した QTc 評価試験（試験 C200-004）の成績により日本人でのリスクを評価することは妥当である考えられる。更に、日本人及び白人健康被験者にイロプロストを投与したときの心

電図パラメータに臨床的に意味のある変化はみられず、日本人 PAH 患者を対象とした試験でもQTc 間隔延長のリスクを示唆するデータは得られなかった。

結論として、国外で実施した QTc 評価試験の結果は陰性であり、日本人患者にイロプロストを投与したときの QT 間隔延長のリスクは低いと考えられる（2.7.2.3.2.3 参照）。

2.5.3.2.4　　他の医薬品との薬力学的相互作用

イロプロストの薬力学的薬物相互作用は、イロプロスト静脈内投与による試験の結果から評価した。

PAOD 患者を対象とした試験（試験 89206）では、ジゴキシンの薬物動態にイロプロスト投与による影響は認められなかった。健康被験者を対象としたニフェジピン（カルシウム拮抗薬）、硫酸メピンドロール（βブロッカー）及びペントキシフィリン（ホスホジエステラーゼ阻害薬）との併用（試験 87123）では、血行力学的パラメータ（血圧、心拍数、起立反応及び末梢血流）への影響は認められなかった。カプトプリルとの併用（試験 88004）では、心拍数、血圧及び末梢血流に対する影響は認められなかった。また、PH 患者を対象とした試験でも、ニフェジピン又はジルチアゼム（カルシウム拮抗薬）との併用（試験 104-10 及び 104-06A）では、薬力学的作用は認められなかった。カプトプリルとの併用（試験 88004）では、イロプロスト投与による血圧の低下は認められなかった。心拍数もイロプロスト投与による変動はみられなかった（2.7.2.3.3 参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

イロプロストの PAH 患者に対する有効性評価において、日本人 PAH 患者における有効性を評価した多施設共同、非盲検、非対照、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）、PPH 及び SPH 患者を対象とした非盲検、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）、及び PPH 又は SPH 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ比較、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）を評価資料に用いた。ボセンタンとの併用におけるイロプロストの効果を評価した国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）は有効性評価の参考資料とした。有効性は、主に国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の結果に基づいて評価した。

更に、イロプロストの長期継続投与の有効性に関する評価において、日本人を対象とした評価資料として、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）における主要投与期 12 週間及び長期継続投与期 40 週間の合計 52 週間の長期投与の結果を示した。また、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）を完了した被験者を対象とした国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）及び国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）も評価資料とし、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）を参考資料として用いた。

2.5.4.1 主要投与期における有効性評価

2.5.4.1.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

2.5.4.1.1.1 試験デザイン及び評価項目

試験 15503 は、PAH 患者を対象に国内で実施した、多施設共同、非盲検、非対照試験であり、イロプロストの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。本試験は主要投与期（12 週間）及び長期継続投与期（40 週間）で構成された。主要投与期を完了した被験者は、同意の撤回がない限り、長期継続投与期に移行することとした。対象患者は、症候性の PAH（ダナポイント分類 1）を有する 18～75 歳の男性又は女性で、NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢ又はⅣであった。本試験では、試験開始時には PAH 特異的治療薬に対して未治療の患者、若しくは ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤で治療されている患者を対象としていた。しかし、国内では ERA 又は PDE5 阻害薬に対して早期より併用療法（特に upfront combination therapy）が用いられることが多い事情を鑑み、治験実施計画書第 3 版より、ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤併用で既に治療されている PAH 患者も対象とした。

投与量の設定は、初回投与で 1 回 2.5μg を吸入し忍容性を確認した後、2 時間の間隔をあけた 2 回目の吸入で 1 回 5.0μg に増量し、その後 2～3 時間の間隔をあけてイロプロストを吸入投与した。1 回 5.0μg で忍容性に問題が認められた場合には 1 回 2.5μg に減量することとした。1 回 2.5μg の吸入投与に対して忍容性に問題がある場合には投与を中止した。投与回数は 1 日 6 回とし、1 日 3 回までの追加吸入を可能とした（1 日に最大 9 回）。イロプロストの投与には、ネブライザー（I-neb）を用いた。

有効性主要評価項目は「投与開始 12 週後（吸入後）の PVR における投与開始前（ベースライン）からの変化量」であり、国外臨床試験と同様にベースラインはイロプロスト投与開始前とし、投与 12 週後の測定は、吸入前、吸入 5、15、30 分後に実施した。有効性の主要変数に対する主解析として、第 12 週（吸入後）の PVR におけるベースラインからの変化量に対して、1 標本 t 統計量を用いて 95%信頼区間を推定した。第 12 週の PVR が欠測の場合は、その被験者の吸入後の最終の値で補完した（LOCF）。

有効性副次評価項目は、投与開始前（ベースライン）から投与開始 12 週後までの肺血管抵抗係数（PVRI）、右心カテーテル検査による血行力学的測定、6 分間歩行距離、Borg CR 10 スコア、NYHA/WHO 機能分類、NT-proBNP 及び QOL スコア（EQ-5D 及び LPH 質問票）の変化又は変化量、臨床的悪化、死亡、及び肺又は心肺移植の必要性であった。

2.5.4.1.1.2　試験対象集団

被験者は症候性の PAH（ダナポイント分類 1）と診断され、かつ以下のいずれかに分類されるものとした。

a)　IPAH
b)　HPAH
c)　薬物又は毒性に伴う PAH
d)　結合組織病に伴う PAH
e)　スクリーニング来院前 1 年以前に外科的修復術が施行されている先天性心疾患に伴う PAH

また、被験者は 18～75 歳の男性又は女性で、NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣ、スクリーニング来院の右心カテーテル検査で以下の基準に合致する PAH 患者とした。

a)　安静時 PAPmean25mmHg 超
b)　肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧 15mmHg 以下
c)　肺血管抵抗（PVR）240dyn･sec･cm^{-5}以上
（ただし、ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている場合、400dyn･sec･cm^{-5}以上とする）

本試験では、スクリーニング来院における 6 分間歩行距離が 100m 未満、又は 500m より長いものは試験の対象から除外した。臨床的に高度の PAH 患者では、スクリーニング来院前 4 週間以内に、以下の基準の 2 つ以上に該当する場合には本試験の対象から除外した。

- 心係数 1.5L/min/m^{2}未満
- 中心静脈圧（CVP）20mmHg 超
- （酸素療法を行っているにもかかわらず）混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）50%未満

試験 15503 においては、PAH に対する未治療患者、若しくは ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤、又は ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている患者の参加を可とした。

国内の 18 施設で 34 例が組入れられ、このうち 27 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された 27 例のうち、4 例が試験を中止し、23 例が主要投与期を完了した。治験薬が投与された全 27 例を安全性解析対象集団（SAF）とし、このうち、投与後の PVR が利用可能でない 6 例を除いた 21 例を最大の解析対象集団（FAS）に含めた。

FAS において、被験者はすべてアジア人（日本人）であり、女性が 20 例、男性が 1 例であった。平均年齢は 45.8 歳（範囲：20～72 歳）であった。PAH の臨床分類では、ダナポイント分類の IPAH が 15 例（71.4%）、HPAH が 1 例（4.8%）、結合組織病に伴う PAH が 4 例（19.0%）及び先天性心疾患に伴う PAH が 1 例（4.8%）であった。大半の被験者〔15 例（71.4%）〕は PAH に対して ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤により治療されており、ERA のみで治療されている被験者は 3

例（14.3%）、PDE5 阻害薬のみで治療されている被験者は 1 例（4.8%）であった。PAH に対して未治療であった被験者は 2 例（9.5%）であった。また、FAS の全 21 例の NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢであった。ベースライン時の平均値±SD は、6 分間歩行距離が 403.3±77.1m であり、PVR が 601.61±268.59dyn･sec･cm^{-5}であった（2.7.3.2.1 参照）。

2.5.4.1.1.3　統計手法

有効性の主要変数に対する主解析として、第 12 週（吸入後）の PVR におけるベースラインからの変化量に対して、1 標本 t 統計量を用いて平均値の 95%信頼区間を推定した。第 12 週の PVR が欠測の場合は、LOCF 法を用いてその被験者の吸入後の最終の値で補完した。本試験は探索的であるため、成績を記述的に要約した。いずれの有効性の変数についても、各時点でのデータに加え、ベースラインからの変化量についても要約統計量を示した。

2.5.4.1.1.4　有効性を裏付ける結果

2.5.4.1.1.4.1　有効性主要評価項目

本試験での有効性主要評価項目である PVR のベースラインから最終来院（第 12 週の吸入後、LOCF 法）までの変化量とした。最終来院における PVR のベースラインからの変化量の平均値は、吸入後 5、15 及び 30 分でそれぞれ－109.18、－73.06 及び－60.34dyn･sec･cm^{-5}であった。ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（吸入後 5、15 及び 30 分のうちの最小値と定義）は、－124.31dyn･sec･cm^{-5}（平均値）であり、その 95%信頼区間は－176.80～－71.82dyn･sec･cm^{-5}であった（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 試験 15503 における PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースライン、最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
Value at Visit									
Baseline		21	601.61	268.59	221.4	515.46	1224.0		
Last visit	Pre	21	594.56	262.70	193.3	578.09	1168.6		
	5min post	21	492.42	258.07	123.6	454.90	1045.5		
	15min post	21	528.55	246.29	156.9	488.78	1051.2		
	30min post	21	541.27	250.64	142.4	515.72	1110.4		
	Best	21	477.29	250.36	123.6	454.90	1045.5		
	Worst	21	566.96	257.41	156.9	515.72	1110.4		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-7.04	126.64	-210.6	-28.08	275.7	-64.69	50.60
	5min post	21	-109.18	110.08	-352.7	-84.19	31.1	-159.29	-59.07
	15min post	21	-73.06	118.68	-364.7	-52.35	104.4	-127.08	-19.04
	30min post	21	-60.34	105.05	-239.1	-43.60	108.3	-108.15	-12.52
	Best	21	-124.31	115.32	-364.7	-84.19	31.1	-176.80	-71.82
	Worst	21	-34.64	98.47	-201.6	-32.54	108.3	-79.46	10.18

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, PVR: pulmonary vascular resistance, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Subjects who had both baseline and post-baseline value are included.

Best: smallest value among 5, 15 and 30 min post, Worst: largest value among 5, 15 and 30 min post.

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.1/1

ベースラインから最終来院までの PVR の変化率（変化量÷ベースライン値×100）についても要約した（追加解析）。ベースラインから最終来院までの PVR の変化率の最良値（平均値）は、－21.68%～－15.94%であった（2.7.6.20.2.3.1 参照）。

PVR について、年齢区分別（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満）、PAH 臨床分類別（IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH）、PAH に対する前治療別（未治療／ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤による治療／ERA のみによる治療／PDE5 阻害薬のみによる治療／ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤による治療）、維持用量別（2.5μg／5.0μg）、及びベースラインの PVR 別（500dyn･sec･cm^{-5}未満／500dyn･sec･cm^{-5}以上）の部分集団解析を行った。各部分集団の被験者数が少なく十分な解釈は困難であるものの、ベースラインから最終来院（吸入後）までの変化量の最良値については、PAH に対する前治療別で「未治療」の部分集団（2 例）及び維持用量別の「2.5μg」の部分集団（3 例）における PVR の低下が比較的小さかったことを除き、各部分集団で大きな違いはなかった（2.7.3.2.1.5.3.1 参照）。

2.5.4.1.1.4.2 有効性副次評価項目

最終来院の吸入後における PVRI のベースラインからの変化量の平均値は、吸入後 5、15 及び 30 分でそれぞれ－172.58、－116.74 及び－93.45dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であった。ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は、－194.70dyn･sec･cm^{-5}･m^2（95%信頼区間：－

276.37～－113.03dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}）であった（表 2.5.4-2）。また、PVRI の部分集団解析における結果は、PVR の部分集団解析の結果と同様であった（2.7.3.2.1.5.3.1 参照）。

表 2.5.4-2　試験 15503 における PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
Value at Visit									
Baseline		21	927.14	442.10	341.8	797.68	2085.8		
Last visit	Pre	21	914.71	433.44	295.6	922.49	1996.0		
	5min post	21	754.55	417.09	189.1	681.03	1785.6		
	15min post	21	810.39	392.14	239.8	815.84	1795.5		
	30min post	21	833.68	411.87	217.7	817.05	1896.6		
	Best	21	732.44	405.11	189.1	681.03	1785.6		
	Worst	21	869.71	414.39	239.8	827.24	1896.6		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-12.42	192.99	-322.7	-46.26	481.0	-100.27	75.43
	5min post	21	-172.58	172.60	-594.7	-131.46	34.3	-251.15	-94.01
	15min post	21	-116.74	175.07	-551.3	-74.86	109.1	-196.43	-37.05
	30min post	21	-93.45	156.96	-333.2	-63.63	173.8	-164.90	-22.00
	Best	21	-194.70	179.42	-594.7	-131.46	34.3	-276.37	-113.03
	Worst	21	-57.42	145.86	-290.4	-47.60	173.8	-123.82	8.97

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Subjects who had both baseline and post-baseline value are included.

Best: smallest value among 5, 15 and 30 min post, Worst: largest value among 5, 15 and 30 min post.

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics.

PVRI=PVRxBody surface area

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/1

PVR 及び PVRI 以外の侵襲的な血行力学的パラメータでは、イロプロスト吸入後に PAPmean の低下が認められ、ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は－6.75mmHg であった。心拍出量は吸入後に増加し、ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は 0.62L/min であった。PCWP のベースラインから最終来院までの変化量（平均値）は、吸入後 5 分で 0.7mmHg、吸入後 30 分で－0.3mmHg であった。平均右心房圧（RAPm）及び SVO_2 には大きな変化はみられなかった。平均全身動脈圧、全身血管抵抗（SVR）、全身血管抵抗係数（SVRI）は最終来院における吸入後のすべての時点で低下し、心係数はベースラインからほとんど変化がなかった（2.7.6.20.2.3.2.2 参照）。

ベースラインの 6 分間歩行距離の平均値±SD は 403.3±77.1m であり、中央値は 428.0m であった。6 分間歩行距離の平均値は、最終来院において、平均値で 36.0m、中央値で 39.0m 延長した（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 試験 15503 における 6 分間歩行距離（m）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	403.3	77.1	210	428.0	486
Last visit	21	439.3	87.6	219	448.0	565
Change from Baseline						
Last visit	21	36.0	46.4	-103	39.0	150

FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Subjects who had both baseline and post-baseline value are included.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.2/35

6 分間歩行距離について、年齢区分別（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満）、PAH 臨床分類別（IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH）、PAH に対する前治療別（未治療／ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤による治療／ERA のみによる治療／PDE5 阻害薬のみによる治療／ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤による治療）、維持用量別（2.5μg／5.0μg）、及びベースラインの PVR 別（500dyn･sec･cm^{-5}未満／500dyn･sec･cm^{-5}以上）の部分集団解析を行った。その結果、PAH 分類別及び PAH 特異的治療薬の併用別を含むほとんどの部分集団において、6 分間歩行距離はベースラインよりも延長した。一方、被験者が少ない部分集団における 6 分間歩行距離の変化はやや異なっており、6 分間歩行距離のベースラインからの最終来院までの変化量の平均値は「65 歳以上 75 歳未満」の部分集団（2 例）では－46.5m、維持用量「2.5μg」の部分集団（3 例）では－0.3m であった。これらの違いは、部分集団に含まれる被験者数が少ないことによる可能性が考えられた。（2.7.3.2.1.5.3.2 参照）。

Borg CR 10 スコアのベースラインにおける平均値は 3.33 であり、中央値は 3.00 であった。最終来院における平均値は 3.26、中央値は 4.00 であり、ほぼ同様であった（2.7.6.20.2.3.2.4 参照）。

NYHA/WHO 機能分類は、ベースラインにおいてすべての被験者でクラスⅢであった。NYHA/WHO 機能分類が最終来院までに改善した被験者の割合は 61.9%（13／21 例）であり、クラス Ⅰ 及びクラスⅡに改善した被験者の割合はそれぞれ 9.5%（2／21 例）及び 52.4%（11／21 例）であった。主要投与期を通して NYHA/WHO 機能分類が悪化した被験者はいなかった（2.7.6.20.2.3.2.5 参照）。

NT-proBNP のベースラインにおける平均値は 462.88pg/mL であり、中央値は 229.00pg/mL であった。最終来院における平均値は 451.66pg/mL、中央値は 194.00pg/mL であり、最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－11.22pg/mL、中央値は－13.00pg/mL であった（2.7.6.20.2.3.2.6 参照）。

最終来院の EQ-5D（descriptive health profile）及び LPH は、ベースラインと比較してほとんど変化がなかった。EQ-5D（VAS）では悪化が認められたが、理由は不明であった（2.7.3.2.1.5.2.10 参照）。

主要投与期において、臨床的悪化を示した被験者、死亡した被験者、肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった（2.7.6.20.2.3.2.9、2.7.6.20.2.3.2.10、2.7.6.20.2.3.2.11 参照））。

2.5.4.1.2　国外第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218）

2.5.4.1.2.1　試験デザイン及び評価項目

試験 ME97218 は、PPH 又は SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、イロプロストの有効性、安全性及び忍容性を評価した。なお、近年の臨床分類では別の病型である CTEPH 患者〔57 例、intention-to-treat（ITT）〕が SPH 患者として含まれていたため、これを全体集団（203 例、ITT）から除き、現在の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に相当する部分集団（146 例）に対する追加解析を本申請のために実施した。

本試験は、12 週間の投与期（二重盲検）及び 4 週間のフォローアップ期からなる試験であった。PAH 特異的治療薬に未治療の被験者を対象とし、それまでの一般的治療に加えて、イロプロスト又はプラセボを 12 週間投与した。イロプロスト群では、被験者ごとに設定された適切な 1 日投与量を 6 回又は 9 回に等分割し、ネブライザー（HaloLite™）を用いてイロプロストを吸入した。プラセボ群ではイロプロスト群と同じ条件で、同様の用法・用量のプラセボをネブライザーを用いて吸入した。毎日の吸入を行う時間は、1 日投与量及び 6 回又は 9 回に等分割した。1 回用量が維持される限り、変更を可とした。ただし、これらの吸入時間は最低でも 2 時間の間隔を空けることとした。日中に吸入する被験者の臨床状況に応じて、投与時間間隔の延長を可とした。毎日の吸入は朝に開始し、通常は夜間の吸入は行わなかった。

スクリーニング及びベースラインでの評価の後、投与期の最初の 7 日間は被験者を注意深く観察し、この間に各被験者はネブライザーの使用方法のトレーニングを実施すると共に、各被験者での至適忍容用量及び 1 日あたりの吸入回数（忍容性に応じて、1 回用量は 2.5 又は 5.0μg、吸入回数は 6 又は 9 回）を決定した。本試験の第 1 日に 1 回用量を 2.5μg として吸入を開始し、忍容性が良好であった場合には次回の 1 回用量を 5.0μg に増量した。1 回用量 5.0μg で忍容性が認められなかった場合には 1 回用量を 2.5μg に減量した。1 日あたりの吸入回数については、最初の 2 日間は 6 回とし、忍容性が良好な場合には 3 日目から 1 日あたりの吸入回数を 9 回とし、忍容性に問題がある場合 1 日 6 回に戻した。各被験者のイロプロストの 1 日投与量は、投与期の最初の 7 日間の間に 15、22.5、30 又は 45μg のいずれかに決定された。

投与期の最初の 7 日間で、被験者ごとに忍容用量及び吸入回数が決定された場合、投与期の残りの 11 週間ではこの用量及び投与回数を維持することとした。

試験 ME97218 の有効性主要評価項目は、以下の基準をすべて満たす被験者（複合エンドポイントに基づいたレスポンダー）の割合とした。（1）第 12 週の 6 分間歩行距離がベースラインと比較して 10%以上改善すること、（2）第 12 週の NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善すること、（3）第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められないこと。

副次評価項目は、6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ〔肺血管抵抗（PVR）、平均肺動脈圧（PAPmean）、心拍出量及び混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）〕、NYHA/WHO 機能分類、呼吸困難指標、臨床的悪化、死亡率、臓器移植の必要性及び QOL とした。

2.5.4.1.2.2 試験対象集団

被験者は PPH 又は SPH を有する 18～70 歳の男性又は女性で、組入れ時の NYHA/WHO 機能分類はⅢ又はⅣ、また、一般的治療により安静時の平均肺動脈圧（PAPmean）が 30mmHg 以上のものとした。SPH 患者では、発症原因が以下のいずれかの場合のみ組入れを可とした。

- 解剖学的に手術不能な慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
- 結合組織病患者のうち PH 又は間質性肺疾患を合併するもの
- 薬物・毒物誘発性 PAH

  本試験では、臨床的に高度の PH 患者では、ベースライン前 2 週間以内に、以下の基準の 2 つ以上に該当する場合には試験の対象から除外した。

- 中心静脈圧（CVP）が 20mmHg 以上
- 6 分間歩行距離が 50m 以下、又は寝たきりの患者
- （酸素療法を行っているにもかかわらず）SVO_2 が 50%以下

なお、本試験の対象集団は試験が実施された時点において広く用いられた PH 分類に基づいており、本試験の SPH には現在の PH 分類では PAH に属さない CTEPH が含まれている。

本試験には 203 例（イロプロスト群 101 例、プラセボ群 102 例）が組入れられた。本試験に組入れられた全体集団 203 例のうち、146 例（イロプロスト群 68 例、プラセボ群 78 例）が PAH を有する被験者であった。

全体集団、PAH 部分集団共に、女性、白人の割合が高かった。平均年齢は、全体集団のイロプロスト群で 51.2 歳（範囲：20～70 歳）、プラセボ群で 52.8 歳（範囲：23～70 歳）であり、PAH 部分集団のイロプロスト群で 48.7 歳（範囲：20～69 歳）、プラセボ群で 51.8 歳（範囲：23～70 歳）であった。ベースラインの 6 分間歩行距離の平均値±SD は、全体集団のイロプロスト群で 332.386±92.755m、プラセボ群で 315.199±96.235m であり、PAH 部分集団のイロプロスト群で 335.510±98.018m、プラセボ群で 315.279±93.138m であった。また、ベースラインの NYAH/WHO 機能分類は、全体集団のイロプロスト群ではクラスⅢの被験者が 60 例（59.4%）、クラスⅣの被験者が 41 例（40.6%）であり、プラセボ群ではクラスⅢの被験者が 59 例（57.8%）、クラスⅣの被験者が 43 例（42.2%）であった。PAH 部分集団のイロプロスト群ではクラスⅢの被験者が 40 例（58.8%）、クラスⅣの被験者が 28 例（41.2%）であり、プラセボ群ではクラスⅢの被験者が 46 例（59.0%）、クラスⅣの被験者が 32 例（41.0%）であった。

2.5.4.1.2.3 統計手法

有効性主要評価項目は、PH の分類（PPH 又は SPH）及び NYHA/WHO 機能分類（クラスⅢ又はⅣ）を層とした Mantel-Haenszel 検定により両側 5%の有意水準で両群を比較した。試験期間中、あらかじめ規定した PH の臨床的悪化のため、又は許容されないプロスタサイクリン系薬剤の併用投与により、治験薬の投与を中止した被験者はノンレスポンダーとして集計することとし、主要評価項目データが欠測であった被験者についても、ノンレスポンダーとして集計することとした。

ベースラインの運動耐容能（6 分間歩行距離）が 0m であった被験者が、第 12 週に改善を示した場合は、1 つ目の複合エンドポイント（10%以上改善）を達成したものと判定することとした。
なお、ベースラインの 6 分間歩行距離が 0m であった被験者はいなかった。

ITT には、無作為割付けを行ったすべての被験者〔203 例（イロプロスト群 101 例、プラセボ群 102 例）〕が含まれた。ITT は有効性の主要解析に使用した。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、192 例（イロプロスト群 98 例、プラセボ群 94 例）で構成された。合計で 11 例は PPS から除外された。PAH 部分集団の ITT には 146 例（イロプロスト群 68 例、プラセボ群 78 例）が含まれた。

2.5.4.1.2.4 有効性を裏付ける結果

2.5.4.1.2.4.1 有効性主要評価項目

複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合（第 12 週）は、全体集団のイロプロスト群で 16.8%（17／101 例）、プラセボ群で 4.9%（5／102 例）であり、イロプロスト群ではプラセボ群と比較してレスポンダーの割合が高かった〔p＝0.007、PH の分類及び NYHA/WHO 機能分類を層とした Mantel-Haenszel 検定、Mantel-Haenszel 法のオッズ比 3.970（95%信頼区間 1.466～10.750）〕。PAH 部分集団のイロプロスト群で 19.1%（13／68 例）、プラセボ群で 3.8%（3／78 例）であった（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 試験 ME97218 における複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合（ITT）

	All subjects		PAH subjects	
	Iloprost N=101	Placebo N=102	Iloprost N=68	Placebo N=78
Responders	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Week 4	11 (10.9)	4 (3.9)	10 (14.7)	3 (3.8)
Week 8	13 (12.9)	4 (3.9)	12 (17.6)	2 (2.6)
Week 12	17 (16.8)	5 (4.9)	13 (19.1)	3 (3.8)

ITT: intention-to-treat, PAH: pulmonary arterial hypertension.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 34, 40, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/2, 14.2/21

複合エンドポイントを構成する各基準に該当する被験者の割合を表 2.5.4-5 に示す。

全体集団では、ベースラインと比較して 6 分間歩行距離が 10%以上改善した被験者の割合（イロプロスト群 37.6%、プラセボ群 25.5%）及び NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者の割合（24.8%、12.7%）はイロプロスト群で高かった。第 12 週までに PH の臨床的悪化が認められた被験者の割合（5.0%、8.8%）及び第 12 週までに死亡した被験者の割合（1.0%、3.9%）はプラセボ群で高かった。

PAH 部分集団では、6 分間歩行距離が 10%以上改善した被験者の割合（イロプロスト群 42.6%、プラセボ群 25.6%）及び NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者の割合（25.0%、7.7%）はイロプロスト群で高かった。第 12 週までに PH の臨床的悪化が認められた被験者の割合（4.4%、10.3%）及び第 12 週までに死亡した被験者の割合（1.5%、3.8%）はプラセボ群で高かった（2.7.3.2.3.5.1 参照）。

表 2.5.4-5 試験 ME97218 における複合エンドポイントに関する各項目の要約（ITT）

	All subjects		PAH subjects	
	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)
6-min walk distance ≧10% improvement	38 (37.6)	26 (25.5)	29 (42.6)	20 (25.6)
Improvement in NYHA class	25 (24.8)	13 (12.7)	17 (25.0)	6 (7.7)
Deterioration until Week 12	5 (5.0)	9 (8.8)	3 (4.4)	8 (10.3)
Death until Week 12	1 (1.0)	4 (3.9)	1 (1.5)	3 (3.8)
Responder	17 (16.8)	5 (4.9)	13 (19.1)	3 (3.8)

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension.
引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 38, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/19

2.5.4.1.2.4.2 有効性副次評価項目

ベースライン及び第 12 週（吸入後）における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を表 2.5.4-6 に示す。

全体集団での各評価時点における 6 分間歩行距離は、イロプロスト群ではプラセボ群と比較して、より延長した。第 12 週（吸入後）におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 22.202m、プラセボ群で－3.319m であり、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善した。また、イロプロスト群での歩行距離の延長は、第 4 週において最初に認められ（ベースラインからの変化量が平均値で 24.435m）、第 12 週まで維持された。一方、プラセボ群では、第 12 週までほとんど変化が認められなかった（2.7.6.17.2.2.2.1 参照）。

PAH 部分集団での各評価時点における 6 分間歩行距離は、イロプロスト群ではプラセボ群と比較してより延長した。第 12 週（吸入後）におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 31.258m、プラセボ群で－8.778m であった。

表 2.5.4-6 試験 ME97218 における 6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び第 12 週でのベースラインからの変化量（ITT）

Time point*	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
All subjects							
Absolute values							
Baseline	Iloprost	101	332.386	92.755	110.00	340.000	490.00
	Placebo	102	315.199	96.235	84.00	320.500	502.00
Absolute change to baseline							
Week 12 after	Iloprost	95	22.202	71.441	-169.00	20.000	229.30
	Placebo	85	-3.319	74.204	-250.00	0	172.00
PAH subjects							
Absolute values							
Baseline	Iloprost	68	335.510	98.018	110.00	338.000	488.00
	Placebo	78	315.279	93.138	84.00	320.500	502.00
Absolute change to baseline							
Week 12 after	Iloprost	64	31.258	75.943	-165.00	25.000	229.30
	Placebo	65	-8.778	79.416	-250.00	0	172.00

ITT: intention-to-treat, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD: standard deviation.

* "after" means that the walking test was performed after inhalation.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 43, 45, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/31, 14.2/33

第 12 週における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、ベースラインの NYHA/WHO 機能分類別（クラスⅢ／クラスⅣ）、PH の分類別（1：PPH／SPH、2：IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH／CTEPH）、年齢区分別（55 歳以下／55 歳超）、性別（男性／女性）、及び 1 日平均投与量の区分別（35μg 以下／35μg 超）についての部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団での比較でも、ベースラインからの変化量はイロプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、イロプロスト群ではプラセボ群よりも歩行距離が延長したことを示した。これらの結果は、概して ITT を対象とした全体での結果と同様であった（2.7.3.2.2.5.3.2 参照）。

PVR 及び PVRI の第 12 週（吸入前）におけるベースラインからの変化量及び変化率（トラフでの効果）を表 2.5.4-7 に示す。なお、PVRI は副次的評価項目としては定めていなかったが、臨床的に重要な指標であり、ここに記載した。

PVR 及び PVRI について、第 12 週（吸入前）の変化量及び変化率を評価した結果、イロプロスト群では PVR 及び PVRI の改善傾向が認められ、ベースライン値を比較的安定して維持していた。プラセボ群では PVR 及び PVRI の悪化が認められた（2.7.3.2.2.5.2.3 参照）。

表 2.5.4-7 試験 ME97218 における PVR 及び PVRI の第 12 週（吸入前）のベースラインからの変化量及び変化率（トラフでの効果）[a]（ITT）

	上段：変化量 下段：変化率	Iloprost (trough) n	 Mean (SD)	Placebo (trough) n	 Mean (SD)
All subjects					
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	76	-9.171 (274.936)	77	96.169 (322.631)
	(%)	76	2.386 (26.462)	77	8.734 (29.569)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^{2})	76	-17.855 (491.007)	75	169.827 (531.611)
	(%)	76	2.440 (26.301)	75	9.107 (29.458)
PAH subjects					
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	54	12.167 (280.303)	61	112.525 (353.561)
	(%)	54	4.817 (27.620)	61	9.401 (32.197)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^{2})	54	21.759 (503.863)	59	199.085 (580.793)
	(%)	54	4.854 (27.215)	59	9.901 (32.093)

ITT: intention-to-treat, PAH: pulmonary arterial hypertension, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation.

PVRI=PVRxBody surface area

a: Change from pre-inhalation value at baseline to pre-inhalation at week 12 (at trough of acute drug effect)

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 64, 66, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/89, 14.2/90, 14.2/91, 14.2/92

PVR 及び PVRI の第 12 週（吸入直後）におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 2.5.4-8 に示す。

なお、第 12 週のカテーテル検査時には、イロプロスト投与の急性効果を評価するために、イロプロスト群及びプラセボ群のすべての被験者にイロプロストを単回投与した。

第 12 週において、イロプロストのピーク（吸入直後）における変化は、全体集団、PAH 部分集団共にベースラインと比較して、イロプロスト群では PVR 及び PYRI の低下が認められた。また、PAPmean の低下並びに心拍出量の増加が認められた（2.7.3.2.2.5.2.3 参照）。

表 2.5.4-8 試験 ME97218 における PVR 及び PVRI の第 12 週（吸入直後）のベースラインからの変化量及び変化率（ピークでの効果）[a]（ITT）

	上段：変化量 下段：変化率	Iloprost (peak) n	 Mean (SD)	Placebo (peak) n	 Mean (SD)
All subjects					
PVR	(dyn·sec·cm^{-5})	70	-238.743 (278.568)	72	-110.597 (277.684)
	(%)	70	-22.652 (21.248)	72	-10.607 (28.008)
PVRI	(dyn·sec·cm^{-5}·m^2)	70	-426.343 (503.574)	70	-194.900 (491.967)
	(%)	70	-22.583 (21.307)	70	-10.521 (28.025)
PAH subjects					
PVR	(dyn·sec·cm^{-5})	50	-244.020 (291.832)	56	-100.964 (280.759)
	(%)	50	-23.219 (21.884)	56	-10.484 (29.666)
PVRI	(dyn·sec·cm^{-5}·m^2)	50	-434.520 (537.346)	54	-176.481 (503.623)
	(%)	50	-23.105 (21.983)	54	-10.323 (29.850)

ITT: intention-to-treat, PAH: pulmonary arterial hypertension, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation.

PVRI=PVRxBody surface area

a: Change from baseline to last minute of inhalation at week 12 (at peak of acute iloprost effect)

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 64, 66, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/89, 14.2/90, 14.2/91, 14.2/92

また、イロプロストの急性効果の比較では、イロプロスト群及びプラセボ群の第 12 週の吸入前に対するイロプロスト吸入直後の血行力学的パラメータの変化量は、PVR（イロプロスト群－211.819dyn·sec·cm^{-5}、プラセボ群－204.712dyn·sec·cm^{-5}）、PVRI（－376.514dyn·sec·cm^{-5}·m^2、－360.282dyn·sec·cm^{-5}·m^2）、PAPmean（－4.489mmHg、－4.926mmHg）、心拍出量（0.495L/min、0.339L/min）であり、イロプロスト吸入で良好な変化がみられた（いずれも平均値）。イロプロスト群、プラセボ群共に、イロプロストの吸入により、同程度かつ顕著な治療効果が認められ、12 週間のイロプロスト投与（連日投与）による治療効果の減弱がないことが示された（2.7.6.17.2.2.2.6 参照）。

第 12 週における PVR のベースラインからの変化量及び変化率について、ベースラインの PH の分類別（PPH、SPH）の部分集団解析を行った。その結果、第 12 週の吸入直後では、PPH 及び SPH の部分集団のイロプロスト群で PVR の低下が認められ、ピークでの効果が示された。また、吸入前（トラフでの効果）では、PPH の部分集団のプラセボ群では PVR の悪化が認められ、SPH の部分集団のプラセボ群、PPH 及び SPH の部分集団のイロプロスト群ではベースライン値を安定して維持していた（2.7.3.2.2.5.3.2 参照）。

第 12 週の吸入直後の PVR 及び PVRI について、IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH 及びその他の PAH のいずれの部分集団においても、イロプロスト群で同程度の低下が認められ、ピークでの効果が示された。また、吸入前（トラフでの効果）は、プラセボ群ではいずれの部分集団においても PVR の悪化が認められ、イロプロスト群では部分集団により PVR の平均値の変化に相違がみられた。

。

全体集団において NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 25／96 例（26.0%：クラスⅢからⅡに改善 15 例、クラスⅣからⅢに改善 9 例、クラスⅣからⅡに改善 1 例）、プラセボ群で 13／88 例（14.8%：クラスⅢからⅡに改善 6 例、クラスⅣからⅢに改善 7 例、クラスⅣからⅡに改善 0 例）であり、イロプロスト群ではプラセボ群より改善した割合が高かった。また、一部の被験者〔イロプロスト群 6.3%（6／96 例）、プラセボ群 9.1%（8／88 例）〕では NYHA/WHO 機能分類の悪化（クラスⅢからⅣに悪化）が認められた。PAH 部分集団でも全体集団と同様の結果が認められた（2.7.3.2.2.5.2.4 参照）。

臨床的悪化は、全体集団では、14 例（6.9%）で認められ、内訳はイロプロスト群で 5 例（5.0%）、プラセボ群で 9 例（8.8%）であった。PAH 部分集団では、11 例（7.5%）で臨床的悪化が認められ、内訳はイロプロスト群で 3 例（4.4%）、プラセボ群で 8 例（10.3%）であった（2.7.3.2.2.5.2.6 参照）。両群共に、試験期間中に移植を受けた被験者はいなかった（2.7.6.17.2.2.2.9 参照）。死亡は、全体集団では、第 12 週までにイロプロスト群で 1 例（1.0%）、プラセボ群で 4 例（3.9%）に認められた。

QOL では、イロプロスト群では、EuroQOL VAS に対してベネフィットが示され、MLHF/PH、SF-12 及び EQ-5D では、両群共にベースラインと同程度であった（2.7.3.2.2.5.2.9 参照）。

2.5.4.1.3　国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008、主要投与期）

2.5.4.1.3.1　試験デザイン及び評価項目

試験 ME98008 は、PAH 特異的治療薬に未治療の PPH 又は SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験であり、イロプロストの安全性、忍容性及び臨床的有効性、並びにイロプロストによる被験者の QOL への影響及び死亡率に対する影響について評価した。

本試験は 3 ヵ月間の主要投与期及び 21 ヵ月間の長期継続投与期からなる試験であった。本試験の主要投与期には、臨床的に安定状態にある患者のみを無作為割付けした。主要投与期（3 ヵ月間）において、イロプロスト群では一般的治療に加えてイロプロストの投与を、対照群では一般的治療のみを行った。本試験で許容される一般的治療は、抗凝固療法、利尿薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、酸素療法、又はプロスタサイクリン系薬剤を除く他の医療管理とし、一般的治療には被験者ごとの適切な一般的薬剤（プロスタサイクリン系薬剤及びβ遮断薬を除く）を用いた。すべての被験者はいずれも一般的治療を受けていた。

スクリーニング及びベースラインでの評価の後、最初の 3 日間は被験者をより注意深く観察し、この間に各被験者は適切なトレーニングを受け、各被験者での至適忍容用量及び 1 日あたりの吸入回数を決定した。投与前に実施したカテーテル検査での忍容用量に基づいて、各被験者の 1 日投与量が名目上（ネブライザーに充填した量）の範囲で 50～200μg/日、マウスピース位置で換算した投与量では約 10～45μg/日に決められ、最初の 3 日間で確認した。

その後、主要投与期中は最初の 3 日間で決定した 1 日投与量及び 1 日あたりの吸入回数を維持することとした。毎日の吸入を行う時間は、1 日投与量及び 6 回又は 9 回に等分割した 1 回用量が維持される限り、変更を可とした。ただし、被験者の状態に応じて、吸入時間は 2～3 時間の間隔を空けることとした。毎日の吸入は朝に開始し、通常は夜間の吸入は行わなかった。

主要投与期の 3 ヵ月間の投与を終了した時点で、すべての被験者がイロプロスト吸入剤の投与を受けていた、又は投与を開始した。長期継続投与期には、非盲検、非対照でイロプロスト吸入剤が投与された。

本試験では有効性主要評価項目は設定しなかった。副次評価項目は、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類、血行力学的パラメータ、複合エンドポイント、死亡率及び QOL とした。

2.5.4.1.3.2 試験対象集団

本試験では合計 63 例が無作為割付けされ、このうちの 48 例（76.2%）が主要投与期を完了した。被験者の平均年齢は、イロプロスト群で 42.0 歳（範囲：24～63 歳）、対照群で 48.8 歳（範囲：32～78 歳）であり、イロプロスト群の方が低かった。ほとんどの被験者は、6 分間歩行距離が 150m 以上 300m 未満（22.2%）又は 300m 以上 500m 未満（54.0%）であった。ベースラインにおける NYHA 機能分類（再評価法）は、クラスⅡが 21 例（33.3%）、クラスⅢが 30 例（47.6%）、クラスⅣが 12 例（19.0%）であった。

2.5.4.1.3.3 統計手法

全般的に、統計解析は特に規定しない限り、実測値に基づいて実施した。また、LOCF 法も補助的に実施した。統計的検定は有意水準を両側 5%としたが、本試験での統計的検定は記述的なものであるため、第 1 種の過誤に対する調整は行わなかった。Kaplan-Meier 法によりイベント発現までの時間を要約した。

2.5.4.1.3.4 有効性を裏付ける結果

主要投与期における 6 分間歩行距離は、イロプロスト群では対照群よりも改善傾向がみられた。主要投与期の最終評価時点における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 48.7m、プラセボ群で 41.5m であった。6 分間歩行距離のベースラインからの変化率の平均値は、第 2 ヵ月ではイロプロスト群で 25.8%、対照群で 23.7%であり、主要投与期の最終評価時点ではイロプロスト群で 21.6%、対照群で 12.4%であった（2.7.3.2.3.5.1 参照）。

血行力学的パラメータについて、主要投与期の終了評価時点における吸入前（トラフ時を想定）及び吸入直後（ピーク時を想定）の値をベースラインの吸入前の値と比較し、イロプロスト投与による効果を評価した。イロプロスト群のピーク時の結果では、PAPmean、PVR 及び SVO_2 の改善が認められたが、トラフ時の結果ではいずれのパラメータも改善しなかった（2.7.3.2.3.5.4 参照）。

NYHA 機能分類（再評価法）がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、主要投与期の最終評価時点では、イロプロスト群で 20.0%（6/30 例）、対照群で 6.1%（2/33 例）であり、イロプロスト群では対照群よりも高かった。Mahler 呼吸困難指標では、focal スコアの中央値はイロプロスト群では、主要投与期中のすべての評価時点で 6.0 に改善し、対照群では、第 1 ヵ月及び第 2 ヵ月でやや改善が認められたが、最終評価時点ではベースライン時と同じであった。Transition スコアは、イロプロスト群での第 1 ヵ月で改善がみられたのを除き、両群共にベースラインからの変化は認められなかった（2.7.3.2.3.5.1 参照）。

複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合は、主要投与期の最終評価時点（吸入前）ではイロプロスト群で 13.3%、対照群で 0%であり、イロプロスト群で改善が認められた。レスポンダーの割合は、イロプロスト群では主要投与期間を通して一貫して対照群よりも高かった（2.7.3.2.3.5.3 参照）。

主要投与期では、イロプロスト群、対照群共にそれぞれ 2 例が死亡し、両群間での違いはなかった（2.7.3.2.3.5.2 参照）。

QOL では、ベースライン時から最終評価時点までの EuroQOL EQ-5D 及び VAS の平均値は高くなり、イロプロスト群では対照群よりも高かった。Karnofsky 一般全身状態の中央値は、イロプロスト群では最終評価時点で改善がみられ、対照群ではベースラインからの変化はみられなかった（2.7.3.2.3.5.5 参照）。

2.5.4.1.4 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、主要投与期）

2.5.4.1.4.1 試験デザイン及び評価項目

試験 C200-002 は、ボセンタン治療下の PAH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、一般的治療に加えてボセンタンを併用する被験者に対してイロプロストによる治療を追加したときの有効性を評価した。

本試験は 12 週間の主要投与期（二重盲検）及び 12 ヵ月間の長期継続投与期（非盲検）からなる試験であった。すべての組入れ基準に合致した被験者をイロプロスト群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けし、一般的治療（ボセンタン投与を含む）に加え、イロプロスト又はプラセボを 1 日あたりの吸入回数を 6～9 回として 12 週間投与した。治験薬の投与量は被験者ごとに調整した。第 1 日における初回投与量は 2.5μg とした。2.5μg で忍容性が良好な場合には、約 120 分後に 5.0μg を投与した。ほとんどの被験者では 5.0μg で忍容性が認められることが予想された。5.0μg で忍容性が認められなかった場合には、投与量は 2.5μg に減量した。

主要投与期（二重盲検）の 12 週間投与を完了した被験者は、非盲検下でイロプロストを 1 年間投与する長期継続投与試験に移行する機会が与えられた。主要投与期の 12 週間の治験薬投与を完了する前に中止した場合でも、被験者は非盲検下の長期継続投与期に移行できるものとした。移行に際しての適格性は、治験薬を 4 週間以上投与された後、治験責任（分担）医師により当該被験者は PAH に対する治療が今後も必要であると判断された場合とした。

本試験の主要目的は安全性の評価であり、有効性評価は副次的な目的であった。なお、有効性に関する主要評価項目は、6 分間歩行距離の 12 週（吸入後）におけるベースラインからの変化量とした。副次評価項目として、血行力学的パラメータ、NYHA/WHO 機能分類、臨床的悪化、Borg スコア及び複合エンドポイントを評価した。

2.5.4.1.4.2 試験対象集団

試験対象集団は、12～75 歳の男性又は女性で、（1）PPH（IPAH）又は（2）SPH のいずれかに該当する有症候性の PAH と診断されたものとした。なお、（2）の場合には、以下を対象とした。

- 軽度の肺実質疾患及び強皮症、SLE、混合性結合組織病に伴う SPH、又はこれらの疾患を有さない SPH
- 心房中隔欠損症（ASD）、心室中隔欠損症（VSD）、又は動脈管開存症（PDA）に伴う SPH では、スクリーニング前に術後 1 年以上が経過していること
- HIV 感染に伴う SPH
- 食欲抑制剤（フェンフルラミン、フェンテルミン）の使用に伴う SPH

また、被験者は NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣで、ベースラインの 6 分間歩行距離が 100～425m のものとした。

主要投与期において、合計 67 例が無作為割付けされ、イロプロスト群が 34 例、プラセボ群が 33 例であった。Modified intention-to-treat（MITT）の被験者の平均年齢は、イロプロスト群

で 52.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.6 歳（範囲：10～72 歳）であった。全体では、女性（78.5%）及び白人（81.5%）が多かった。

2.5.4.1.4.3 統計手法

有効性の主要評価項目は、第 12 週（主要投与期の最終評価時点）の吸入後に測定した 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量とした。また、第 4 週、第 8 週、及び第 12 週の吸入前に測定した 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量についても要約した。NYHA/WHO 機能分類、臨床的悪化が認められた被験者の割合、呼吸困難に関する Borg スコア及び血行力学的パラメータについても要約した。

主要投与期の MITT には 65 例（イロプロスト群の 32 例及びプラセボ群の 33 例）が含まれた。

2.5.4.1.4.4 有効性を裏付ける結果

2.5.4.1.4.4.1 有効性主要評価項目

6 分間歩行距離のベースラインから第 12 週（吸入後）までの変化量の平均値は、イロプロスト群で 30.43m、プラセボ群で 4.07m であった。両投与群の平均値の差は約 26m であり、イロプロスト群で改善が認められた（表 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9 試験 C200-002 におけるベースライン及び第 12 週（吸入後）[a]の 6 分間歩行距離（m）の要約（MITT）

	Iloprost		Placebo	
	Absolute Distance	Change from Baseline	Absolute Distance	Change from Baseline
Baseline (Day 1)				
N	32 [b]		33 [b]	
Mean	336.12		339.54	
SD	60.803		72.763	
Median	343.50		358.00	
Range	201.0～420.0		110.0～420.0	
Week 12 (End of Study)				
N	31	31	32	32
Mean	366.55	30.43	342.72	4.07
SD	84.005	59.999	99.390	61.422
Median	368.00	32.00	377.50	12.50
Range	173.0～573.0	-161.0～168.0	33.0～475.0	-112.0～149.0

MITT: modified intention-to-treat, SD: standard deviation

a: 30±15 min after the end of inhalation session

b: 被験者 07-54 については、誤ってイロプロストが投与されたものの、元々プラセボ群に割り付けられていたため、プラセボ群として解析した。

Note: MITT Population --- all randomized subjects who receive at least one dose of study drug and have any post-Baseline efficacy data.

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.1.1

2.5.4.1.4.4.2 有効性副次評価項目

第 12 週（吸入後）における PVR のベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で－163.6dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 80.9dyn･sec･cm^{-5}であり、PVRI のベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で－295.3dyn･sec･cm^{-5}･m^2、プラセボ群で 148.5dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}であった（表 2.5.4-10）。

PVR 及び PVRI を含む血行力学的パラメータはいずれもイロプロスト群では好ましい変化を示したが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった（2.7.3.2.5.4.2 参照）。

表 2.5.4-10 試験 C200-002 における第 12 週（吸入前及び吸入後）での PVR 及び PVRI のベースラインからの変化量及び変化率（MITT）

上段：変化量 下段：変化率		Iloprost N	 Mean (SD)	Placebo N	 Mean (SD)
Week 12 (15 min Pre-inhalation)					
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	28	-7.9 (246.04)	26	14.8 (216.41)
	(%)	28	0.4 (26.63)	26	1.1 (25.38)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	28	-12.3 (498.02)	26	30.4 (363.68)
	(%)	28	1.1 (26.69)	26	2.7 (24.39)
Week 12 (15 min Post-inhalation)					
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	28	-163.6 (222.80)	26	80.9 (266.80)
	(%)	28	-19.7 (22.11)	26	6.7 (32.41)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	28	-295.3 (436.69)	26	148.5 (453.36)
	(%)	28	-19.2 (21.96)	26	8.3 (31.30)

MITT: modified intention-to-treat, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation

Note: MITT Population --- all randomized subjects who receive at least one dose of study drug and have any post-Baseline efficacy data.

PVRI=PVRxBodysurface area

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.9.1, 14.2.1.9.2, 5.3.5.1.9 C200-002_add/Table 1/1, 1/2

ベースラインの NYHA/WHO 機能分類は、MITT のほぼすべての被験者（94%、61／65 例）でクラスⅢであった。イロプロスト群では 1 例がクラスⅣであり、プラセボ群では 1 例がクラスⅡ、2 例がクラスⅣであった。第 12 週では、イロプロスト群の 34%（11／32 例）で NYHA/WHO 機能分類の改善が認められたが、プラセボ群で改善が認められた被験者は 6%（2／33 例）であった。イロプロスト群では NYHA/WHO 機能分類が悪化した被験者はいなかったが、プラセボ群では 1 例で NYHA/WHO 機能分類の悪化が認められた（2.7.3.2.5.4.3 参照）。

臨床的悪化は、第 12 週の評価時点においてイロプロスト群では認められなかったが、プラセボ群では 15.2%（5／33 例）で認められた（2.7.3.2.5.4.4 参照）。

Borg スコアのベースラインからの平均変化量は、イロプロスト群で第 4 週及び第 8 週で改善が認められ、プラセボ群では改善はみられなかった。第 12 週の吸入前（トラフ）及び吸入後（ピーク）の変化量は投与群間で同程度であった（2.7.3.2.5.4.5 参照）。

複合エンドポイントに基づくレスポンダーはイロプロスト群では 8／32 例（25%）であり、プラセボ群では認められなかった（2.7.3.2.5.4.6 参照）。

2.5.4.2 長期投与の有効性

2.5.4.2.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 は、PAH 患者を対象に国内で実施した、多施設共同、非盲検、非対照試験であり、主要投与期（12 週間）及び長期継続投与期（40 週間）で構成された。長期継続投与期では、主要投与期で用いられた 1 回用量を可能な限り維持して継続投与を行い、イロプロストの安全性、忍容性及び有効性を評価した。

試験 15503 の長期継続投与期では、有効性主要評価項目は設定しなかった。副次評価項目として、6 分間歩行距離、Borg CR 10 スコア、NYHA/WHO 機能分類、NT-proBNP 及び QOL スコア（EQ-5D 及び LPH 質問票）の変化又は変化量、臨床的悪化、死亡、及び肺又は心肺移植の必要性を評価した。

主要投与期を完了した被験者は、同意の撤回がない限り、長期継続投与期に移行することとした。合計 52 週の投与が終了した後、被験者が継続投与を希望する場合は本剤が市販及び保険償還されるまで試験を継続することとした。本項では第 52 週までの結果を示す。

主要投与期を完了した 23 例のうち、22 例が長期継続投与期に参加した。第 52 週まで試験を完了した被験者は 17 例であり、その全例が第 52 週以降も試験を継続した。

6 分間歩行距離のベースラインから長期継続投与期の最終来院までの変化量の平均値は 38.6m と主要投与期の最終来院（36.0m）とほぼ同様であり、主要投与期終了時に認められた改善が維持された（2.7.3.2.1.6.1.1 参照）。

長期継続投与期の最終来院における Borg CR 10 スコア、NT-proBNP 及び QOL スコアについても、主要投与期終了時と同様の結果であった（2.7.6.20.2.4.2、2.7.6.20.2.4.4、2.7.6.20.2.4.5、2.7.6.20.2.4.6 参照）。

長期継続投与期の最終来院における NYHA/WHO 機能分類では、3 例（13.6%）がクラスⅠに、7 例（31.8%）がクラスⅡに改善し、12 例（54.5%）はクラスⅢであった。長期投与（52 週間）において NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して悪化した被験者はいなかった（2.7.6.20.2.4.3 参照）。

長期投与（52 週間）において、臨床的悪化を示した被験者、死亡した被験者、肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった（2.7.3.2.1.6.1.5、2.7.3.2.1.6.1.6. 2.7.3.2.1.6.1.7 参照）。

2.5.4.2.2 国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）

試験 303045 は試験 ME97218 に続く長期継続投与試験であり、試験 ME97218 を完了した被験者を対象として実施した。各被験者でのイロプロストの 1 日投与量及び 1 日あたりの吸入回数は、先行試験（試験 ME97218）で用いた用量範囲及び吸入回数を考慮し、治験責任（分担）医師が決定した。イロプロストの 1 日投与量、1 日あたりの吸入回数、又は 1 日における吸入時間などの用法・用量については、随時、変更・調整を可とした。イロプロストは、被験者が先行試験に参

加した後、最長 24 ヵ月間（若しくは PAH 治療薬として承認される又は薬価収載されるまで）投与された。本試験の結果は、主要投与期における割付け群に基づいて示す。

本試験では有効性主要評価項目は設定しなかった。副次評価項目として、NYHA/WHO 機能分類、生存率、臨床的悪化、複合エンドポイント、6 分間歩行距離（任意）及び QOL（任意）を評価した。

試験対象集団は、先行試験（試験 ME97218）で 12 週間の投与を完了した被験者のうち、治験責任（分担）医師により本試験への参加が適格と判断されたものとした。

先行試験（試験 ME97218）で無作為割付けされた 203 例のうち、71 例が本試験（長期継続投与試験）に組入れられた。本試験に組入れられた 71 例のうち、50 例（イロプロスト群 25 例、プラセボ群 25 例）が PAH を有する被験者であった。

被験者の平均年齢は、全体集団ではイロプロスト群で 53.6 歳（範囲：26～69 歳）、プラセボ群で 57.4 歳（範囲：33～70 歳）であり、被験者の多く（63.4%）は女性であった。全体集団では NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢの被験者が 41 例（イロプロスト群 23 例、プラセボ群 18 例）、クラスⅣの被験者が 30 例（17 例、13 例）であり、PAH 部分集団では NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢの被験者が 28 例（15 例、13 例）、クラスⅣの被験者が 22 例（10 例、12 例）であった。

本試験では、すべての被験者でイロプロストが投与されたが、先行試験（試験 ME97218）で無作為割付けされた投与群に基づいて、イロプロスト群、プラセボ群、及び両投与群を合わせた全体集団の 3 つの集団ごとに要約した。すべての解析は、FAS を対象に実施した。全生存率又は無イベント生存率は Kaplan-Meier 法により算出した。

FAS は本試験に組入れられたすべての被験者からなり、全体集団の FAS には 71 例、PAH 部分集団の FAS には 50 例が含まれた。

本試験では、6 分間歩行距離は任意の評価項目としたため、得られたデータは限られていた。

全体集団における 6 分間歩行距離の平均値は、先行試験（試験 ME97218）のベースラインでは 323.0m であり、第 12 ヵ月では 389.8m に、第 48 ヵ月では 437.8m に延長した。この結果は、先行試験のベースラインからの変化量（平均値）では、第 12 ヵ月で 25.0m の延長、及び第 48 ヵ月で 73.8m の延長に相当した。PAH 部分集団における 6 分間歩行距離の先行試験のベースラインからの変化量の平均値は、第 12 ヵ月で 31.9m、及び第 48 ヵ月で 85.8m であり、歩行距離の延長が認められた（2.7.3.2.4.5.5 参照）。

先行試験（試験 ME97218）の主要投与期の終了時点（第 12 週）において、NYHA/WHO 機能分類が改善した被験者の割合は、全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群（全体集団 40.0%、PAH 部分集団 44.0%）でプラセボ群（12.9%、12.0%）よりも高かったが、本試験において、先行試験のベースラインと比較して NYHA/WHO 機能分類が改善した被験者の割合は、先行試験（試験 ME97218）での投与群間で同程度であった（2.7.3.2.4.5.1 参照）。

全体集団での Kaplan-Meier 法による投与開始 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値は、それぞれ 83.4%、77.6%及び 58.1%であった。イロプロスト群での 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値はそれぞれ 87.7%、84.9%及び 55.5%、プラセボ群での推定値はそれぞれ 77.6%、67.4%及び 67.4%であった。PAH 部分集団では、投与開始後からイロプロスト群で全生存率は高い傾向がみられ、投与終了時点では群間で同程度であった（2.7.3.2.4.5.2 参照）。

臨床的悪化が認められた被験者の割合は、全体集団で 8.2～15.5%、PAH 部分集団で 2.9%～16.0%の範囲であった（2.7.3.2.4.5.3 参照）。

2.5.4.2.3　国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008、長期継続投与期）

試験 ME98008 は、PPH 又は SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験であり、イロプロストの安全性、忍容性及び臨床的有効性、並びにイロプロストによる被験者の QOL への影響及び死亡率に対する影響について評価した。

長期継続投与期には 52 例が移行し、37 例（71.2%）が治験実施計画書で規定された試験期間（ベースラインから 630 日間以上）を完了した（治験薬の投与を中止した被験者を含まない）。このうちの 27 例の試験期間はベースラインから 720 日間を超えていた。長期継続投与期の結果は、主要投与期における割り付け群に基づいて示す。

長期継続投与期における被験者集団は、長期継続投与に移行した 52 例（イロプロスト群 22 例、対照群 30 例）で構成された。

6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は、第 9 ヵ月（吸入前）においてイロプロスト群で 63.2m、対照群で 98.8m、試験終了時点においてイロプロスト群で 79.2m、対照群で 75.4m であった。イロプロスト群では、長期継続投与期において主要投与期の最終評価時点で認められた改善を維持しており、対照群では、長期継続投与期においてイロプロスト投与開始後間もなくから、改善が認められた（2.7.3.2.3.6.1 参照）。

血行力学的パラメータについて、試験最終時点における吸入前及び吸入直後で比較した。イロプロストによる影響がない吸入前（トラフ時を想定）では、ベースラインの状態を維持していた。ピーク時の血行動態をベースラインの吸入前の値と比較した結果、PAPmean、PVR、心拍出量及び SVO_2 で改善が認められた（2.7.3.2.3.6.4 参照）。

第 9 ヵ月、第 15 ヵ月及び試験終了時点（第 630 日）において、NYHA 機能分類（再評価法）がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、イロプロスト群でそれぞれ 42.1%（8/19 例）、43.8%（7/16 例）及び 43.8%（7/16 例）、対照群でそれぞれ 20.8%（5/24 例）、23.8%（5/21 例）及び 26.3%（5/19 例）あり、イロプロスト群では対照群よりも高かった。全体では、ベースライン時と比較して、NYHA 機能分類（再評価法）がクラスⅡである被験者の割合が増加し、クラスⅣである被験者の割合が減少する傾向がみられた（2.7.3.2.3.6.1 参照）。

試験終了時点（吸入前）における複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合は、イロプロスト群で 13.3%、対照群で 15.2%であり、主要投与期の最終評価時点におけるイロプロスト群でのレスポンダーの割合（13.3%）と同程度であった。長期継続投与期では、すべての被験者にイロプロストが投与されることから、主要投与期中にみられたイロプロスト群とプラセボ群の差はなくなる傾向がみられた（詳細は 2.7.3.2.3.6.3 参照）。

主要投与期では 4 例（イロプロスト群 2 例、対照群 2 例）が死亡し、長期継続投与期では 4 例が死亡した。Kaplan-Meier 法により算出された 24 ヵ月間の全試験期間終了時点での全体集団における生存率は 85.0%であった。

2.5.4.2.4 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、長期継続投与期）

試験 C200-002 は、PAH を有する被験者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、ボセンタン治療下の被験者に対してイロプロストによる治療を追加したときの有効性を評価した。

主要投与期（二重盲検）の 12 週間投与を完了した被験者は、非盲検下でイロプロストを 1 年間投与する長期継続投与試験への移行する機会が与えられた。主要投与期の 12 週間の治験薬投与を完了する前に中止した場合でも、被験者は非盲検下の長期継続投与期に移行できるものとした。移行に際しての適格性は、治験薬を 4 週間以上投与された後、治験責任（分担）医師により当該被験者は PAH に対する治療が今後も必要であると判断された場合とした。長期継続投与期の結果は、主要投与期における割り付け群に基づいて示す。

長期継続投与期には 60 例が移行した。60 例の内訳は、主要投与期にイロプロストが投与されていた被験者 30 例及びプラセボが投与されていた被験者 30 例であった。長期継続投与期を完了した集団は 37 例で、イロプロスト群 20 例及びプラセボ群 17 例が含まれた。

6 分間歩行距離のベースラインから長期継続投与期の 12 ヵ月までの変化量の平均値は、ITT では、イロプロスト群で 18.32m であったが、プラセボ群では－4.72m と短縮した（2.7.3.2.5.5.1 参照）。

ITT において、第 12 ヵ月における NYHA/WHO 機能分類が主要投与期のベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 40.0%（12／30 例）、プラセボ群で 36.7%（11／30 例）であった（2.7.3.2.5.5.2 参照）。

長期継続投与期の開始 1 年後において、臨床的悪化が認められた被験者は、イロプロスト群で 23.3%（7／30 例）、プラセボ群で 43.3%（13／30 例）であり、イロプロスト群で少なかった（2.7.3.2.5.5.3 参照）。

2.5.4.3 国外及び国内試験の有効性成績の一貫性

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）及び国外製造販売後第Ⅱ相試験〔試験 C200-002（主要投与期）〕における有効性を比較した。なお、試験 ME97218 では、現在の PH 分類では PAH に属さない被験者が含まれていることから、有効性の比較には PAH 集団（追加解析）における結果を用いた。

12 週間の短期試験〔試験 15503、試験 ME97218（PAH 集団）及び試験 C200-002（主要投与期）〕における有効性の比較を表 2.5.4-11 に示す。

ベースラインの PVR の平均値は、国内試験の試験 15503（約 90%の被験者が PAH の治療薬を併用）で 601.61dyn･sec･cm^{-5}、国外試験で 783.4～1048.041dyn･sec･cm^{-5} であり、試験 15503 で低かった。国内試験では、第 12 週（吸入後）における PVR の変化量の最良値（平均値）は－124.31dyn･sec･cm^{-5} であり、変化率の平均値は－21.68%であった。国外試験の試験 ME97218（PAH 特異的治療薬に未治療）の PAH 部分集団でのイロプロスト群及び試験 C200-002（ボセンタンに併用）のイロプロスト群では、第 12 週（それぞれ吸入直後又は吸入後 15 分）における PVR の変化量の平均値はそれぞれ－244.020 及び－163.6dyn･sec･cm^{-5} であり、変化率の平均値ではそれぞれ－23.219%及び－19.7%であった。

ベースラインの PVRI の平均値は、国内試験で 927.14dyn･sec･cm^{-5}･m^2、国外試験で 1422.3～1831.473dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であり、試験 15503 で低かった。PVRI についても PVR と同様の結果が

みられ、国内試験では、第 12 週（吸入後）における PVRI の変化量の最良値（平均値）は－194.70dyn･sec･cm^{-5}･m^{2} であり、変化率の平均値は－22.04％であった。国外試験の試験 ME97218 の PAH 部分集団でのイロプロスト群及び試験 C200-002 のイロプロスト群では、第 12 週（吸入直後又は吸入後 15 分）における PVRI の変化量の平均値はそれぞれ－434.520 及び－295.3dyn･sec･cm^{-5}･m^{2} であり、変化率（変化量÷ベースライン値×100）の平均値ではそれぞれ－23.105％及び－19.2％であった。

6 分間歩行距離のベースライン値（平均値）は、試験 15503 で 403.3m、試験 ME97218 のイロプロスト群で 335.510m、プラセボ群で 315.279m、試験 C200-002 のイロプロスト群で 336.12m、プラセボ群で 339.54m であり、試験 15503 でやや長かった。第 12 週における 6 分間歩行距離の変化量の平均値は、試験 15503、試験 ME97218 及び試験 C200-002 のイロプロスト群でそれぞれ 36.0m、31.258m 及び 30.43m であり、いずれの試験でも 30m を超える歩行距離の延長が認められた。

第 12 週において、NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、試験 15503、試験 ME97218 及び試験 C200-002 のイロプロスト群でそれぞれ 61.9％、26.2％、34.4％であり、試験 15503 で高かった。

Borg スコアについては、いずれの試験でも大きな変化はみられなかった。

第 12 週までに臨床的悪化が認められた被験者の割合は、試験 15503、試験 ME97218 及び試験 C200-002 のイロプロスト群でそれぞれ 0％、4.4％及び 0％であったが、試験 ME97218 及び試験 C200-002 のプラセボ群ではそれぞれ 10.3％及び 15.2％と高かった。

QOL 評価（試験 15503 及び試験 ME97218 で実施）は、EQ-5D（descriptive health profile）ではほとんど変化がみられず、EQ-5D（VAS）では試験 15503 で悪化が認められ、試験 ME97218 では改善が認められた。MLHF/LPH の各スコア（total score、emotional score 及び physical score）は両試験共に変化が小さかったが、試験 15503 ではベースラインと比較して減少した。

表 2.5.4-11 12 週間の短期試験〔試験 15503、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）〕における有効性の比較

	試験 15503（主要投与期）（FAS）	試験 ME97218（ITT：PAH 部分集団）		試験 C200-002（主要投与期）（MITT）	
項目	イロプロスト群	イロプロスト群	プラセボ群[a]	イロプロスト群	プラセボ群[a]
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）[b]					
ベースライン値	n=21	n=64	n=74	n=31	n=33
平均値	601.61	1007.594	1048.041	821.4	783.4
SD	268.59	393.132	522.664	389.34	378.19
変化量[c]	n=21	n=50	n=61	n=28	n=26
平均値	-124.31	-244.020	112.525[a]	-163.6	80.9
SD	115.32	291.832	353.561[a]	222.80	266.80
変化率（%）[c]	n=21	n=50	n=61	n=28	n=26
平均値	-21.68	-23.219	9.401[a]	-19.7	6.7
SD	20.12	21.884	32.197[a]	22.11	32.41
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}）[b]					
ベースライン値	n=21	n=64	n=74	n=31	n=32
平均値	927.14	1787.406	1831.473	1514.6	1422.3
SD	442.10	686.894	810.018	701.64	614.68
変化量[c]	n=21	n=50	n=59	n=28	n=25
平均値	-194.70	-434.520	199.085[a]	-295.3	148.5
SD	179.42	537.346	580.793[a]	436.69	453.36
変化率（%）[c]	n=21	n=50	n=59	n=28	n=25
平均値	-22.04	-23.105	9.901[a]	-19.2	8.3
SD	19.99	21.983	32.093[a]	21.96	31.30
6 分間歩行距離（m）					
ベースライン値	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
平均値	403.3	335.510	315.279	336.12	339.54
SD	77.1	98.018	93.138	60.803	72.763
変化量	n=21	n=64	n=65	n=31	n=32
平均値	36.0	31.258	-8.778	30.43	4.07
SD	46.4	75.943	79.416	59.999	61.422
Borg スコア[d]					
ベースライン値	n=21	n=68	n=77	n=32	n=33
平均値	3.33	13.6	13.7	3.9	3.5
SD	1.69	2.6	2.8	1.70	2.05
変化量	n=21	n=64	n=64	n=31	n=32
平均値	-0.07	-0.531	0.172	-0.5	0.0
SD	1.51	2.417	2.920	1.19	1.47
NYHA/WHO 機能分類[e]	n （%）				
	n=21	n=65	n=67	n=32	n=33
改善	13 (61.9)	17 (26.2)	6 (9.0)	11 (34.4)	2 (6.1)
不変	8 (38.1)	44 (67.7)	53 (79.1)	20 (62.5)	30 (90.9)
悪化	0	4 (6.2)	8 (11.9)	0	1 (3.0)
不明	—	0	0	1 (3.1)	0

表 2.5.4-11 12 週間の短期試験〔試験 15503、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）〕における有効性の比較（続き）

項目	試験 15503（主要投与期）（FAS）	試験 ME97218（ITT：PAH 部分集団）		試験 C200-002（主要投与期）（MITT）	
	イロプロスト群	イロプロスト群	プラセボ群[a]	イロプロスト群	プラセボ群[a]
EQ-5D (descriptive health profile)					
ベースライン値	n=21	n=65	n=78	－	－
平均値	0.8264	0.492	0.550	－	－
SD	0.1175	0.278	0.299	－	－
変化量	n=21	n=60	n=64	－	－
平均値	0.0320	0.090	-0.014	－	－
SD	0.1236	0.238	0.319	－	－
EQ-5D (VAS)					
ベースライン値	n=21	n=67	n=77	－	－
平均値	80.1	47.284	48.935	－	－
SD	11.3	15.446	16.462	－	－
変化量	n=21	n=64	n=63	－	－
平均値	-10.5[f]	6.844	-3.175	－	－
SD	19.8[f]	15.979	19.057	－	－
MLHF/LPH (total score)[g]					
ベースライン値	n=21	n=67	n=78	－	－
平均値	17.6	56.2062	59.0897	－	－
SD	10.9	22.4729	28.7100	－	－
変化量	n=21	n=64	n=65	－	－
平均値	-2.2	-2.4886	1.2028	－	－
SD	11.4	25.4923	27.0116	－	－
MLHF/LPH (emotional score)[g]					
ベースライン値	n=21	n=66	n=78	－	－
平均値	4.8	10.4545	11.4188	－	－
SD	3.9	6.3323	6.9350	－	－
変化量	n=21	n=63	n=64	－	－
平均値	-1.2	-0.7778	0.0833	－	－
SD	3.2	5.6695	5.5116	－	－
MLHF/LPH (physical score)[g]					
ベースライン値	n=21	n=67	n=78	－	－
平均値	9.2	26.3582	26.0385	－	－
SD	4.7	9.2256	10.4477	－	－
変化量	n=21	n=64	n=65	－	－
平均値	-1.0	-3.3906	0.1077	－	－
SD	5.7	9.3937	10.0407	－	－
臨床的悪化 n (%)					
	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
あり	0	3 (4.4)	8 (10.3)	0	5 (15.2)
なし	21 (100.0)	64 (94.1)	65 (83.3)	32 (100.0)	28 (84.8)
不明	－	1 (1.5)	5 (6.4)	－	－
死亡 n (%)					
	n=21	n=68	n=78	－	－
あり	0	1 (1.5)	3 (3.8)	－	－
なし	21 (100.0)	65 (95.6)	67 (85.9)	－	－
該当せず	－	2 (2.9)	8 (10.3)	－	－

表 2.5.4-11 12 週間の短期試験〔試験 15503、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）〕における有効性の比較（続き）

項目	試験 15503（主要投与期）（FAS）	試験 ME97218（ITT：PAH 部分集団）		試験 C200-002（主要投与期）（MITT）	
	イロプロスト群	イロプロスト群	プラセボ群[a]	イロプロスト群	プラセボ群[a]
移植の必要性 n（%）					
	n=21	n=68	n=76	－	－
あり	0	7 (10.3)	6 (7.9)	－	－
なし	21 (100.0)	58 (85.3)	61 (80.3)	－	－
該当せず	－	3 (4.4)	9 (11.8)	－	－

EQ-5D: EuroQOL, FAS: full analysis set, ITT: intention-to-treat, MITT: modified intention-to-treat, MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (adapted for PH), NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, QOL: quality of life, SD: standard deviation, VAS: visual analogue scale, WHO: World health organization.

PVRI=PVRxBody surface area

a: 試験 ME97218 のプラセボ群では、第 12 週のカテーテル検査時に、急性効果を測定するためにイロプロストが投与されたため、PVR 及び PVRI についてはプラセボ群は第 12 週の吸入前の測定値（トラフ）を示す。また、試験 C200-002 のプラセボ群ではプラセボが投与された。

b：PVR 及び PVRI は第 12 週の吸入後に測定した。

c：各試験における PVR 及び PVRI の変化量は、試験 15503 では吸入後の最良値（best）、試験 ME97218 では吸入直後の測定値、試験 C200-002 では吸入後 15 分の測定値から算出した。

d：試験 15503 では Borg CR 10 を、試験 ME97218 では Borg scale を、試験 C200-002 では Borg dyspnea score を使用した。

e: 第 12 週における NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した場合を「改善」、1 クラス以上悪化した場合を「悪化」として集計した。

f: 試験 15503 の 1 例で、第 12 週の VAS 評価を「60」と入力すべきところを誤って「6」と入力した（5.3.5.2.1 PH-37850/Section 16.1.9.2 Errata list）。

g: 試験 15503 では LPH を使用し、試験 ME97218 では Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) adapted for PH を使用した。

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.1/1, 14.2.2/1, 14.2.2/35, 14.2.2/39, 14.2.2/43, 14.2.2/57, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.1/22, 14.1/32, 14.1/36, 14.1/133, 14.2/29, 14.2/33, 14.2/58, 14.2/60, 14.2/64, 14.2/66, 14.2/76, 14.2/90, 14.2/92, 14.3/48, 14.3/50, 14.3/108, 14.3/110, 5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.1.1, 14.2.1.6.1, 14.2.1.7.1, 14.2.1.8.1, 14.2.1.9.1

イロプロストの開発は国内外で実施時期が異なったため、併用できる PAH 特異的治療薬が異なる状況で試験が実施された。このため、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、PAH 特異的治療薬に未治療な PAH 患者を、製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では、既に ERA による治療を受けている PAH 患者を対象とした。一方、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、未治療及び ERA 又は PDE5 阻害薬の 1 剤、若しくは ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療を受けている PAH 患者を対象としたが、近年の PAH 特異的治療薬の開発と国内での使用拡大から、被験者の約 90%以上が ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか（うち、約 70%が ERA 及び PDE5 阻害剤の 2 剤併用）で、既に治療を受けていた。

このように各試験で併用薬の違いなどが影響して PVR、PVRI、6 分間歩行距離などのベースライン値が国内外で異なり、それに伴い PVR、PVRI の変化量の大きさも異なったが、いずれの試験でも本剤の投与により改善の傾向がみられ、かつ変化率については同程度の値を示し、一貫して

有効性を示唆する結果が認められた。このほかにも、PVR 以外の血行力学的パラメータ、NYHA/WHO 機能分類及び QOL スコアのそれぞれについても、国内試験（試験 15503）での EQ-5D（VAS）の結果を除き、同様に一貫した改善効果が示されている。

なお、試験 15503 では、FAS の 21 例中、12 例で EQ-5D（VAS）はベースラインから低下がみられた*。この 12 例の他の有効性評価項目ではベースラインと比べて、6MWD はうち 10 例が改善、投与 5 分後の PVR はうち 10 例が改善、NYHA/WHO 機能分類はうち 7 例が改善し他の 5 例では維持されていた。また、別の QOL の指標である LPH 質問票スコアでは、12 例中 5 例で改善し 1 例が維持されていた（5.3.5.2.1 PH-37850/Listings 16.2.6/1、16.2.6/2、16.2.6/3、16.2.6/5、16.2.6/8）。このように、EQ-5D（VAS）に変化があった被験者では他のパラメータの多くが改善を示しており、EQ-5D（VAS）で低下がみられた理由は不明であった。

＊：5.3.5.2.1 PH-37850/Listing 16.2.6/5 で、EQ-5D（VAS）がベースラインから低下していた 13 例のうち、被験者番号 200010002 では、第 12 週の EQ-5D（VAS）を 60 ではなく、誤って 6 と入力されていることが判明した（5.3.5.2.1 PH-37850/Section 16.1.9.2）。この被験者のベースライン値は 60 であり、スコアが維持されていた。

長期継続投与試験（試験 ME980008、試験 303045、試験 C200-002）においても、6 分間歩行距離及び NYHA/WHO 機能分類について、併用薬の有無に関わらず、いずれも長期投与時での効果維持又は更なる改善が認められている。また、日本人においても同様に国内第Ⅲ相試験（試験 15503）で、12 週間投与後と同様の結果が 52 週投与後に継続して認められていた。

2.5.4.4 有効性のまとめ

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）において、有効性主要評価項目は、（1）第 12 週の 6 分間歩行距離がベースラインと比較して 10%以上改善すること、（2）第 12 週の NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善すること、（3）第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められないこと、の 3 つの基準をすべて満たす被験者（複合エンドポイントに基づいたレスポンダー）の割合とした。この複合エンドポイントにおいて、イロプロスト投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されている。この複合エンドポイントを構成する各項目においても、イロプロストの投与による運動耐容能、及び NYHA/WHO 機能分類が改善し、死亡又は臨床的悪化は少なかった。

また有効性副次評価項目のうち、特に重要と考えられる第 12 週の PVR を含めた血行動態の変化は、投与前（トラフ時）及び投与後（ピーク時）の両時点で改善が認められた。

複合エンドポイント、6 分間歩行距離及び有効性副次評価項目で特に重要と考えられる PVR については、主な部分集団解析、すなわち NYHA/WHO 機能分類別（クラスⅢ又はⅣ）、病型別（PPH、SPH、現行の病型分類に一致する PAH）の部分集団解析を行ったが、いずれの部分集団においても一貫して有効性を示した。

このほか、呼吸困難指標及び QOL スコアといった有効性副次評価項目においても、有効性が認められている。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）は PAH 特異的治療薬に未治療な被験者を対象としたが、このような有効性は、PAH 特異的治療薬の併用状況が異なる国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、ERA のボセンタンに併用）、及び日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）（70%以上の被験者が ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤に併用）においても、一貫して示されている。更に、PVR 及び PVRI の変化率で評価した場合、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）と国外第Ⅲ相試験（試験

ME97218）でほぼ同程度の結果が得られ、ボセンタンと併用した試験 C200-002 と比べた場合にも PVR 及び PVRI の変化率はほぼ同程度であった。

一方、有効性の消失及びタキフィラキシーを示すエビデンスは認められなかった。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の投与期終了時点で、イロプロスト群及びプラセボ群のすべての被験者にイロプロストを単回投与した場合の血行力学的反応は、両投与群で同程度かつ顕著な治療効果が認められ、12 週間のイロプロスト投与で耐薬性が生じないことを示した（2.7.3.5 参照）。

加えて、イロプロストの長期投与における有効性も併用薬の違いに関わらず複数の長期投与試験において認められ、12 週間のイロプロスト投与で認められた初期の有益な変化が、その後の長期継続投与期を通して最長 4 年間持続された。国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、6 分間歩行距離、Borg CR 10 スコア、NYHA/WHO 機能分類、NT-proBNP 及び QOL スコア、臨床的悪化、死亡、及び肺又は心肺移植の必要性について、長期投与（52 週間）後に評価した結果、12 週間投与後に認められた結果が維持されていた。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）では、イロプロスト群で NYHA/WHO 機能分類及び 6 分間歩行距離の改善が持続した。一方、対照群の被験者でも長期継続投与期にイロプロスト吸入に切替えた被験者において、同様の初期での変化が認められ、治療効果は長期間持続した。国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）及び国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、ボセンタンに併用）においても、長期投与における有効性は同様であった。

なお、国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）における全体集団での Kaplan-Meier 法による投与開始 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値は、それぞれ 83.4%、77.6%及び 58.1%であった。

2.5.5 安全性の概括評価

イロプロスト吸入剤の安全性評価は、主に、吸入投与を行った第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績に基づいた。これには、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）が含まれる。また、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）もイロプロストの安全性評価に用いた。

各試験のデザインは、試験 15003 は 2.5.4.1.1.1、試験 ME97218 は 2.5.4.1.2.1、試験 C200-002 は 2.5.4.1.4.1、試験 ME98008 は 2.5.4.1.3.1 を参照のこと。なお、試験 C200-006 は、シルデナフィル単剤又はボセンタンとの併用下の PAH 患者を対象とし、イロプロスト又はプラセボを 16 週間二重盲検下で吸入投与、また、その後非盲検下でイロプロストを 32 週間吸入投与した試験であった（2.7.6.19 参照）。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）により、日本人における安全性を評価した。また、イロプロスト群及び対照群（一般的治療のみ）を設けた国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）並びにイロプロスト群及びプラセボ群を設けた、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）について、主要投与期（12 週間又は 16 週間）における安全性成績を示し、イロプロスト投与と非投与又はプラセボ投与の安全性を比較検討した。

イロプロスト長期継続投与時の安全性評価を、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）における主要投与期 12 週間及び長期継続投与期 40 週間の合計 52 週間の長期投与、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）の長期継続投与期、国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045：試験 ME97218 の長期継続投与試験）、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）の長期継続投与期に基づき行った。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）については、イロプロストの用法・用量及び被験者特性が類似していることから、安全性データの併合解析を行った。併合解析は、主要投与期及び全試験期間について行った。主要投与期の併合解析にはイロプロストの投与を受けた被験者 131 例、対照群の被験者（非投与又はプラセボ投与）135 例、全試験期間の併合解析にはイロプロストが投与された被験者 192 例が含まれた。

2.5.5.1 治験薬の曝露状況

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 では、イロプロストの 1 回用量を 2.5 又は 5.0μｇとして、1 日 6 回吸入した。なお、1 日 3 回までの追加吸入を可能とした（1 日に最大 9 回）。長期継続投与期（40 週間）では、主要投与期で用いられた 1 回用量を可能な限り維持して継続投与した。

主要投与期（12 週間）において、SAF（27 例）の治験薬の平均 1 日投与量の平均値は、維持用量 2.5μｇの被験者（4 例）で 14.66～17.50μｇ、維持用量 5.0μｇの被験者（23 例）で 28.70～31.43μｇであった。また、主要投与期を通しての治験薬の平均 1 日吸入回数の平均値±SD は、6.273±0.565 回であり、中央値は 6.012 回であった（2.7.4.1.2.4 参照）。主要投与期における治験薬の投与期間の平均値±SD は、78.4±22.2 日であった。

長期投与（52 週間）において、長期投与の解析における解析対象集団（L-SAF）（22 例）の治験薬の平均 1 日投与量の平均値は、維持用量 2.5μｇの被験者（3 例）で 14.63～15.00μｇ、維持

用量 5.0μg の被験者（19 例）で 30.30～31.95μg であった。また、長期投与を通しての治験薬の平均 1 日吸入回数の平均値±SD は、6.327±0.619 回であり、中央値は 6.033 回であった。主要投与期（12 週間）を含んだ 52 週間における治験薬の投与期間の平均値±SD は、331.5±84.8 日であった（2.7.4.1.2.4 参照）。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008 では 1 日投与量（名目上）を 50～200μg（マウスピース位置で換算した 1 日投与量は約 10～45μg）として 1 日 6 回又は 9 回吸入したが、臨床的に必要と判断した場合、1 日の吸入回数を 12 回までの増量を可とした。イロプロストの投与期間が 1 年以上であった被験者は 40 例（イロプロスト群 18 例、対照群 22 例）、631 日以上であった被験者は 29 例（イロプロスト群 16 例、対照群 13 例）であった（2.7.4.1.2.5 参照）。

試験 ME97218 では 1 日投与量を 15～45μg（1 回用量 2.5 又は 5.0μg）として、1 日 6 又は 9 回吸入し、試験 303045 では試験 ME97218 の用量及び吸入回数を考慮して治験責任（分担）医師が 1 日投与量及び 1 日の吸入回数を決定した。イロプロスト群でのイロプロストの 1 日投与量の中央値はすべて評価時点（中止時来院を除く）において 30μg であった。投与期の第 8 日から第 12 週において、イロプロスト群でのイロプロストの 1 回用量は、被験者の 89.0～93.0%において 5.0μg であった。また、24 時間あたりの吸入回数の中央値はすべての評価時点で 6 回であり、その範囲は 5～9 回であった。プラセボ群での 24 時間あたりの吸入回数の中央値は各評価時点で 6～9 回であった。第 12 週における 24 時間あたりの吸入回数の平均値はイロプロスト群で 7.3 回、プラセボ群で 7.5 回であり、中央値はそれぞれ 6.0 回、7.0 回であった（2.7.4.1.2.5 参照）。

全試験期間の併合解析の SAF（192 例）におけるデータでは、イロプロストの投与期が 6 ヵ月以上であった被験者は 104 例、12 ヵ月以上が 85 例、24 ヵ月以上が 39 例、36 ヵ月が 25 例、48 ヵ月以上が 18 例であった。全体での曝露量は 248.556 人年であった（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1　併合解析における治験薬（イロプロスト）の投与状況－全試験期間（SAF）

Duration of Exposure (at least)	Persons	Person Time [years]
missing	3	
1 day	189	248.556
1 month	183	248.323
2 months	175	247.305
3 months	131	237.06
6 months	104	229.04
12 months	85	215.904
18 months	70	197.936
24 months	39	141.99
36 months	25	111.466
48 months	18	87.773
Total person time		248.556

SAF: safety analysis set

Note: For calculation a month equals 30.4375 days and a year equals 365.25 days.

The following subjects have missing duration of exposure: 98008-000248, 98008-000249, 98008-000602

引用元：5.3.5.3.3　IA__RMP_all/Table 2

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-002 では、イロプロストの 1 回用量を 2.5 又は 5.0μg として、1 日 6～9 回吸入した。主要投与期（12 週間）の SAF における治験薬の平均 1 日投与量の平均値は、イロプロスト群（35 例）で 26.8μg、プラセボ群（32 例）で 27.8μg であり、平均 1 日吸入回数の平均値は、イロプロスト群で 5.56 回、プラセボ群で 5.70 回であった。また、全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）におけるイロプロストの投与期間の平均値±SD は、イロプロスト群（29 例）で 374.5±110.98 日であり、プラセボ群（30 例）で 249.5±142.66 日であった（2.7.4.1.2.6 参照）。

試験 C200-006 では、被験者を、イロプロスト 1 日 4 回群、イロプロスト 1 日 6 回群及びプラセボ群に 2：2：1 の比で無作為割付けした。イロプロストの 1 回用量は 2.5 又は 5.0μg とした。主要投与期において、治験薬が 16 週間以上投与された被験者の割合は、イロプロスト 1 日 6 回群（26 例）で 73%、イロプロスト 1 日 4 回群（27 例）で 70%、プラセボ群（14 例）で 71%といずれも約 70%であった。投与期間の中央値は、イロプロスト 1 日 6 回群及びイロプロスト 1 日 4 回群では共に 16.14 週間であり、プラセボ群では 16.21 週間であった（2.7.4.1.2.7 参照）。

試験 C200-006 の長期継続投与期において、治験薬が 16 週間以上投与された被験者の割合は、イロプロスト 1 日 6 回群（26 例）で 73%、イロプロスト 1 日 4 回群（32 例）で 78%であり、治験薬が 32 週間以上投与された被験者の割合は、それぞれ 54%及び 56%であった。投与期間の中央値は、両群共に 32 週間を超えていた。

2.5.5.2　人口統計学的及びその他の特性

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の主要投与期では、SAF（27 例）での被験者の平均年齢は 46.4 歳（範囲：20～72 歳）であり、女性（26 例、96.3%）がほとんどで、男性は 1 例のみであった。PAH の臨床分類では、ダナポイント分類の IPAH が 66.7%（18 例）、HPAH が 7.4%（2 例）、結合組織病に伴う PAH が 18.5%（5 例）、及び先天性心疾患に伴う PAH が 7.4%（2 例）であった。ベースライン時に PAH に対して、ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤により治療されている被験者が 18.5%（5 例）〔ERA のみ 11.1%（3 例）、PDE5 阻害薬のみ 7.4%（2 例）〕、ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤により治療されている被験者が 70.4%（19 例）、及び未治療の被験者が 11.1%（3 例）であった。長期継続投与期に移行した L-SAF における人口統計学的及びベースライン特性の結果は、SAF と同様であった（2.7.4.1.3.4 参照）。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析における SAF（イロプロスト群 131 例、対照群／プラセボ群 135 例）では、被験者の平均年齢はイロプロスト群で 49.10 歳（範囲：20～70 歳）、対照群／プラセボ群で 51.8 歳（範囲：23～78 歳）であった。全体では、女性（68.0%）が多かった（2.7.4.1.3.5 参照）。試験 ME98008 及び試験 ME97218 は、PAH 特異的治療薬に未治療の PPH 又は SPH 患者を対象としており、主要投与期の併合解析に含まれる全 266 例が PAH 特異的治療薬に未治療の被験者であった。

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-002 の主要投与期における MITT（イロプロスト群 32 例、プラセボ群 33 例）では、被験者の平均年齢はイロプロスト群で 52.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.6 歳（範

囲：10～72 歳）であった。全体では、女性（78.5％）及び白人（81.5％）が多かった（2.7.4.1.3.6 参照）。試験 C200-002 では、全 65 例が ERA であるボセンタンで治療されていた。

試験 C200-006 の主要投与期における SAF（イロプロスト 1 日 6 回群 26 例、イロプロスト 1 日 4 回群 27 例、プラセボ群 14 例）では、被験者の平均年齢は 54.8 歳（範囲：24～85 歳）であり、女性（78%）及び白人（76%）が多かった。ベースライン時に PAH に対して、PDE5 阻害薬のシルデナフィルにより治療されている被験者が 73%（49 例）、シルデナフィルと ERA のボセンタンの 2 剤により治療されている被験者が 27%（18 例）であった（2.7.4.1.3.7 参照）。

2.5.5.3　有害事象

参照項目：2.7.4.2

主に、主要投与期（12 週間）における安全性成績を示し、イロプロスト投与と非投与又はプラセボ投与の安全性を比較検討した。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の主要投与期における安全性成績を示し、日本人における安全性を評価した。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、被験者の同意取得後から治験薬の最終投与後 30 日目まで有害事象を収集した。このうち治験薬の初回投与後から最終投与後の 30 日目までに発現した有害事象を TEAE として集計した。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、治験薬投与開始前の有害事象も含めて有害事象の解析を行った。国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）及び国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では治験薬投与開始後の有害事象について解析を行った。国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）では、TEAE を用いて有害事象の解析を行った。

有害事象は、試験 15503 の主要投与期では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 16.1 を、長期投与（52 週間）の解析では Ver. 17.1 を用いてコード化した。試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 では、有害事象を Hoechst adverse reaction terminology system（HARTS）Ver. 2.3 によりコード化したが、本申請に際して MedDRA Ver. 16.1 で再コードした。また、これらの試験の併合解析には再コードした有害事象を用いた。試験 C200-002 では MedDRA Ver. 7.0 を、試験 C200-006 では MedDRA Ver. 10.0 を用いて有害事象をコード化した。

治験薬と関連のある有害事象として、試験 15503 では治験薬との因果関係が「関連なし」及び「関連あり」のうち「関連あり」の事象を、試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 並びにこれらの試験の併合解析では「関連なし」、「関連性は考えにくい」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」及び「不明」のうち「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」及び「不明」の事象（MedDRA Ver. 16.1 で再コードした際に用いた分類）を、試験 C200-002 及び試験 C200-006 では「関連性は考えにくい」、「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」のうち「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」の事象を集計した。

2.5.5.3.1 有害事象

2.5.5.3.1.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）：主要投与期

試験 15503 の主要投与期における TEAE の概要を表 2.5.5-2 に示す。

TEAE は 27 例中 25 例（92.6%）に発現した。TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は発現しなかった。治験薬と関連のある TEAE は 20 例（74.1%）に発現した。

主要投与期に死亡した被験者はいなかった。重篤な TEAE は 2 例（7.4%）に認められ、治験薬と関連のある重篤な TEAE は 1 例（3.7%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 例（7.4%）に認められた。

表 2.5.5-2 試験 15503 における TEAE の概要－主要投与期（SAF）

	Iloprost N=27 n (%)
Number of subjects (%) with TEAE	
Any AE	25 (92.6)
Maximum intensity for any AE	
Mild	21 (77.8)
Moderate	4 (14.8)
Severe	0
Study drug-related AE	20 (74.1)
Any SAE	2 (7.4)
Study drug-related SAE	1 (3.7)
AE-with outcome death	0
Discontinuation of study drug due to AE	2 (7.4)
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment emergent adverse event

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/2

2.5.5.3.1.2 国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析における有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示す。

有害事象はイロプロスト群 131 例中 120 例（91.6%）、対照群／プラセボ群 135 例中 118 例（87.4%）に発現した。高度の有害事象は、それぞれ 32 例（24.4%）、35 例（25.9%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象はそれぞれ 97 例（74.0%）、82 例（60.7%）に発現した。

重篤な有害事象（SAE）はイロプロスト群の 38 例（29.0%）、対照群／プラセボ群の 33 例（24.4%）に認められ、治験薬と関連のある SAE は、それぞれ 12 例（9.2%）、9 例（6.7%）に認められた。

表 2.5.5-3 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の概要－主要投与期（SAF）

	Iloprost N=131 n (%)	Control/Placebo N=135 n (%)
Number of subjects (%) with AE		
Any AE	120 (91.6)	118 (87.4)
Maximum intensity for any AE		
missing	1 (0.8)	0
Mild	35 (26.7)	29 (21.5)
Moderate	52 (39.7)	54 (40.0)
Severe	32 (24.4)	35 (25.9)
Study drug-related AE	97 (74.0)	82 (60.7)
Any SAE	38 (29.0)	33 (24.4)
Study drug-related SAE	12 (9.2)	9 (6.7)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, SAF: safety analysis set
引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 2

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）

試験 ME98008 の主要投与期において、有害事象はイロプロスト群の 30 例中 25 例（83.3%）、対照群の 33 例中 25 例（75.8%）に発現した（2.7.4.2.1.1.5.1 参照）。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME97218 の第 12 週までにおいて、有害事象はイロプロスト群の 101 例中 91 例（90.1%）、プラセボ群の 102 例中 90 例（88.2%）に発現した（2.7.4.2.1.1.5.1 参照）。

2.5.5.3.1.3 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）：主要投与期

試験 C200-002 の主要投与期において、有害事象はイロプロスト群の 35 例中 35 例（100.0%）、プラセボ群の 32 例中 29 例（90.6%）に発現した。治験薬と関連のある有害事象は、それぞれ 32 例（91.4%）、19 例（59.4%）に発現した。有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であり、高度の有害事象はイロプロスト群の 5 例（14.3%）、プラセボ群の 7 例（21.9%）に認められた（2.7.4.2.1.1.6.1 参照）。SAE はイロプロスト群の 5 例（14.3%）、プラセボ群の 7 例（21.9%）に認められ、治験薬と関連のある SAE はそれぞれ 2 例（5.7%）、1 例（3.1%）に認められた（2.7.4.2.1.3.6.1 参照）。

試験 C200-006 の主要投与期において、TEAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 24 例（92%）、イロプロスト 1 日 4 回群 27 例中 22 例（81%）、プラセボ群 14 例中 14 例（100%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 19 例（73%）、15 例（56%）、9 例（64%）に発現した。重症度が高度の TEAE は、イロプロスト群全体の 7 例（13%）、プラセボ群の 4 例（29%）に認められた（2.7.4.2.1.1.7.1 参照）。重篤な TEAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 3 例（12%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 5 例（19%）、プラセボ群の 3 例（21%）に認められ、治験薬と関連のある SAE はプラセボ群の 1 例のみに認められた（2.7.4.2.1.3.7.1 参照）。

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.2.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）：主要投与期

試験 15503 の主要投与期における発現割合が 10%以上（3 例以上に発現）の TEAE を表 2.5.5-4 に、発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE を表 2.5.5-5 に示す。

発現割合が 10%以上の TEAE は、頭痛（37.0%）、咳嗽（18.5%）、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%）であった。

発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（37.0%）、咳嗽（14.8%）、腹部不快感、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%）であった。

表 2.5.5-4 試験 15503 における発現割合 10%以上の TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		25 (92.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**8 (29.6)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	3 (11.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (18.5)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (11.1)
Investigations	**臨床検査**	**3 (11.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (48.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)
Headache	頭痛	10 (37.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**9 (33.3)**
Cough	咳嗽	5 (18.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (22.2)**
Flushing	潮紅	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment emergent adverse event

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/3

表 2.5.5-5 試験 15503 における発現割合 10%以上の治験薬と関連のある TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one drug-related TEAE		20 (74.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (25.9)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)
Investigations	**臨床検査**	**3 (11.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (48.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)
Headache	頭痛	10 (37.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**8 (29.6)**
Cough	咳嗽	4 (14.8)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (22.2)**
Flushing	潮紅	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment emergent adverse event

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/4

2.5.5.3.2.2 国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析におけるいずれかの群で発現割合 10%以上の有害事象を表 2.5.5-6 に、いずれかの群で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象を表 2.5.5-7 に示す。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 37.4%、対照群／プラセボ群 27.4%）、頭痛（29.0%、25.9%）、潮紅（25.2%、14.8）、顎痛（13.0%、7.4%）、胸痛（12.2%、7.4%）、悪心（11.5%、10.4%）、末梢性浮腫（11.5%、17.0%）、下痢（9.2%、10.4%）、回転性めまい（7.6%、11.9%）、右室不全（6.1%、11.1%）であった。

イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上高かった有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 37.4%、対照群／プラセボ群 27.4%）、潮紅（25.2%、14.8%）であった。イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上低かった有害事象は、末梢性浮腫（11.5%、17.0%）及び右室不全（6.1%、11.1%）であった。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 32.1%、対照群／プラセボ群 19.3%）、頭痛（26.7%、20.7%）、潮紅（24.4%、12.6%）、顎痛（13.0%、6.7%）であった。

イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 32.1%、対照群／プラセボ群 19.3%）、頭痛（26.7%、20.7%）、潮紅（24.4%、12.6%）、顎痛（13.0%、6.7%）、ほてり（6.1%、0.7%）であった。イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上低かった有害事象はなかった。

表 2.5.5-6 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で発現割合 10%以上の有害事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		120 (91.6)	118 (87.4)	238 (89.5)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**24 (18.3)**	**30 (22.2)**	**54 (20.3)**
Right ventricular failure	右室不全	8 (6.1)	15 (11.1)	23 (8.6)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**12 (9.2)**	**17 (12.6)**	**29 (10.9)**
Vertigo	回転性めまい	10 (7.6)	16 (11.9)	26 (9.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**49 (37.4)**	**46 (34.1)**	**95 (35.7)**
Diarrhoea	下痢	12 (9.2)	14 (10.4)	26 (9.8)
Nausea	悪心	15 (11.5)	14 (10.4)	29 (10.9)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**56 (42.7)**	**56 (41.5)**	**112 (42.1)**
Chest pain	胸痛	16 (12.2)	10 (7.4)	26 (9.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (11.5)	23 (17.0)	38 (14.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**41 (31.3)**	**31 (23.0)**	**72 (27.1)**
Pain in jaw	顎痛	17 (13.0)	10 (7.4)	27 (10.2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**51 (38.9)**	**49 (36.3)**	**100 (37.6)**
Headache	頭痛	38 (29.0)	35 (25.9)	73 (27.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**73 (55.7)**	**60 (44.4)**	**133 (50.0)**
Cough	咳嗽	49 (37.4)	37 (27.4)	86 (32.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**51 (38.9)**	**32 (23.7)**	**83 (31.2)**
Flushing	潮紅	33 (25.2)	20 (14.8)	53 (19.9)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 8

表 2.5.5-7 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		97 (74.0)	82 (60.7)	179 (67.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**22 (16.8)**	**13 (9.6)**	**35 (13.2)**
Pain in jaw	顎痛	17 (13.0)	9 (6.7)	26 (9.8)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**41 (31.3)**	**32 (23.7)**	**73 (27.4)**
Headache	頭痛	35 (26.7)	28 (20.7)	63 (23.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**55 (42.0)**	**35 (25.9)**	**90 (33.8)**
Cough	咳嗽	42 (32.1)	26 (19.3)	68 (25.6)
Vascular disorders	**血管障害**	**42 (32.1)**	**22 (16.3)**	**64 (24.1)**
Flushing	潮紅	32 (24.4)	17 (12.6)	49 (18.4)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.
引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 26

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）

試験 ME98008 の主要投与期において、有害事象はイロプロスト群の 30 例中 25 例（83.3%）、対照群の 33 例中 25 例（75.8%）に発現した。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 26.7%、対照群 18.2%）、潮紅（26.7%、12.1%）、末梢性浮腫（13.3%、18.2%）、頭痛（13.3%、9.1%）、悪心（10.0%、6.1%）、胸痛（10.0%、3.0%）、顎痛（10.0%、3.0%）であった（2.7.4.2.1.1.5.1 参照）。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、潮紅（イロプロスト群 26.7%、対照群 9.1%）、咳嗽（23.3%、12.1%）、頭痛（13.3%、6.1%）、顎痛（10.0%、3.0%）であった。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME97218 の第 12 週までにおいて、有害事象はイロプロスト群の 101 例中 91 例（90.1%）、プラセボ群の 102 例中 90 例（88.2%）に発現した。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 37.6%、プラセボ群 23.5%）、頭痛（29.7%、19.6%）、潮紅（22.8%、8.8%）、悪心（11.9%、7.8%）、顎痛（11.9%、2.9%）、下痢（8.9%、10.8%）、末梢性浮腫（7.9%、14.7%）、回転性めまい（6.9%、10.8%）であった（2.7.4.2.1.1.5.1 参照）。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 31.7%、プラセボ群 15.7%）、頭痛（27.7%、13.7%）、潮紅（21.8%、8.8%）、顎痛（11.9%、2.9%）であった

2.5.5.3.2.3 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）：主要投与期

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）

試験 C200-002 の主要投与期において、いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、頭痛（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（20.0%、12.5%）、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）、悪心（17.1%、15.6%）、胸部不快感（17.1%、12.5%）、浮動性めまい（14.3%、25.0%）、動悸（11.4%、12.5%）、疲労（2.9%、15.6%）、呼吸困難増悪（2.9%、12.5%）、肺高血圧症（2.9%、12.5%）及び上気道感染（2.9%、12.5%）であった（2.7.4.2.1.1.6.1 参照）。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（イロプロスト群 48.6%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（31.4%、12.5%）、顎痛（25.7%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（17.1%、6.3%）、咽喉頭疼痛（17.1%、3.1%）、浮動性めまい（14.3%、18.8%）、胸部不快感（14.3%、12.5%）及び悪心（11.4%、6.3%）であった（2.7.4.2.1.1.6.1 参照）。

国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-006 の主要投与期において、イロプロスト群全体又はプラセボ群で発現割合が 10%以上の TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 32%、プラセボ群 14%）、咳嗽（26%、14%）、潮紅（17%、7%）、低血圧（13%、7%）、鼻咽頭炎（11%、7%）、浮動性めまい（8%、21%）、肺高血圧症（2%、21%）であった。

イロプロスト群全体又はプラセボ群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 30%、プラセボ群 14%）、潮紅（17%、0%）、咳嗽（15%、0%）、低血圧（11%、7%）であった（2.7.4.2.1.1.7.1 参照）。

2.5.5.3.3 死亡、及び重篤な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡

2.5.5.3.3.1.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）：主要投与期

試験 15503 の主要投与期に死亡した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.2.5 参照）。

2.5.5.3.3.1.2 国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

試験 ME98008 の主要投与期において、イロプロスト群の 30 例中 2 例（6.7%）、対照群の 33 例中 2 例（6.1%）が死亡した。4 例の死因はすべてうっ血性心不全であった（2.7.4.2.1.2.4 参照）。

試験 ME97218 では、第 12 週までにイロプロスト群で 101 例中 1 例、プラセボ群で 102 例中 4 例が死亡し、第 16 週までにイロプロスト群で 3 例、プラセボ群で 7 例が死亡した。更に、試験終了後にイロプロスト群 1 例、プラセボ群 2 例が死亡した。膠原病に伴う PH を有する 2 例を除き、死因はすべて心血管系事象であった。膠原病に伴う PH を有する 2 例のうちの 1 例は、イロプロスト群の被験者であり、フォローアップ期に気管支肺炎及び肺線維症により死亡した。別の 1 例は、プラセボ群の被験者であり、呼吸不全、肺炎の疑い及び心停止により死亡した。いずれ

の死亡も治験薬との因果関係は、「関連なし」あるいは「関連性は考えにくい」とされた。（2.7.4.2.1.2.6 参照）。

2.5.5.3.3.1.3 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）：主要投与期

試験 C200-002 の主要投与期に死亡した被験者はいなかった。

試験 C200-006 の主要投与期に死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.3.3.2 重篤な有害事象

2.5.5.3.3.2.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）：主要投与期

試験 15503 の主要投与期において、重篤な TEAE は 27 例中 2 例（7.4%）に認められた。1 例では頭痛が、別の 1 例では急性心筋梗塞が発現した。このうち、治験薬と関連のある事象は頭痛のみであった。急性心筋梗塞は、治験薬投与中止後に一般診療で施行されたカテーテル検査による関連が考えられ、治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.3.4 参照）。

2.5.5.3.3.2.2 国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、いずれかの群で 2 例以上に発現した SAE を表 2.5.5-8 に示す

SAE はイロプロスト群の 131 例中 38 例（29.0%）、対照群／プラセボ群の 135 例中 33 例（24.4%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 3%以上（4 例以上に発現）の SAE は、失神（イロプロスト群 5.3%、対照群／プラセボ群 0.7%）、右室不全（3.8%、8.1%）、死亡（3.1%、3.0%）であった。

治験薬と関連性のある SAE は、イロプロスト群 12 例（9.2%）、対照群／プラセボ群 9 例（6.7%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上の被験者にみられた治験薬と関連のある SAE は、失神（イロプロスト群 3.1%、対照群／プラセボ群 0%）、死亡（2.3%、2.2%）、肺動脈性高血圧症（1.5%、0.7%）、運動耐性低下（0%、1.5%）であった（2.7.4.2.1.3.5.1 参照）。

表 2.5.5-8 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		38 (29.0)	33 (24.4)	71 (26.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**			
Right ventricular failure	右室不全	5 (3.8)	11 (8.1)	16 (6.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**			
Chest pain	胸痛	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
Death	死亡	4 (3.1)	4 (3.0)	8 (3.0)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (1.5)	2 (0.8)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**			
Pneumonia	肺炎	2 (1.5)	0	2 (0.8)
Nervous system disorders	**神経系障害**			
Syncope	失神	7 (5.3)	1 (0.7)	8 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**			
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 14

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）

試験 ME98008 の主要投与期において、SAE はイロプロスト群の 30 例中 7 例（23.3%）、対照群の 33 例中 7 例（21.2%）に認められた。最も発現割合が高かった SAE は死亡（イロプロスト群 2 例、対照群 3 例）であり、次いで右室不全（1 例、3 例）、うっ血性心不全（1 例、1 例）、末梢性浮腫（1 例、1 例）であった。その他の SAE はいずれも 1 例での発現であった（2.7.4.2.1.3.5.1 参照）。

治験薬と関連のある SAE は、イロプロスト群の 30 例中 3 例（10.0%）、対照群の 33 例中 3 例（9.1%）に認められた。内訳は、死亡がイロプロスト群 2 例、プラセボ群 3 例、出血性膀胱炎がイロプロスト群 1 例であった。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME97218 の第 12 週までに、SAE はイロプロスト群の 101 例中 29 例（28.7%）、プラセボ群の 102 例中 25 例（24.5%）に認められた。最も発現割合が高かった SAE は右室不全（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 8 例）であり、次いで肺動脈性肺高血圧症（3 例、3 例）、失神（5 例、0 例）、呼吸困難（2 例、2 例）、上室性頻脈（2 例、1 例）、胸痛（2 例、1 例）、悪心（1 例、1 例）、死亡（1 例、1 例）、運動耐性低下（0 例、2 例）、肺炎（2 例、0 例）、低血圧（1 例、1 例）であった。その他の SAE はいずれも 1 例での発現であった（2.7.4.2.1.3.5.1 参照）。

治験薬と関連のある SAE は、イロプロスト群の 101 例中 8 例（7.9%）、プラセボ群の 102 例中 6 例（5.9%）に認められた。最も発現割合が高かった SAE は失神（イロプロスト群 3 例、プラセボ群 0 例）であり、次いで運動耐性低下（0 例、2 例）、肺動脈性肺高血圧症（1 例、1 例）であった。その他の治験薬と関連のある SAE はいずれも 1 例での発現であった。

2.5.5.3.3.2.3 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）：主要投与期

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）

試験 C200-002 の主要投与期において、SAE はイロプロスト群 35 例中 5 例（14%）、プラセボ群 32 例中 7 例（22%）に認められた。イロプロスト群ではいずれの事象も 1 例での発現であった。プラセボ群で 2 例以上に発現した SAE は、肺高血圧症（12.5%、4 例）、右室不全（6.3%、2 例）であった。治験薬と関連のある SAE は、イロプロスト群の 2 例（6%）及びプラセボ群の 1 例（3%）に認められ、イロプロスト群では頭痛及び直腸出血、プラセボ群では右室不全がみられた（2.7.4.2.1.3.6.1 参照）。

国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-006 の主要投与期において、重篤な TEAE がイロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 3 例（12%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 27 例中 5 例（19%）、プラセボ群の 14 例中 3 例（21%）に認められた。複数の被験者に発現した重篤な TEAE は、プラセボ群 2 例で認められた肺高血圧症のみであり、その他はいずれも 1 例のみの発現であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、プラセボ群 1 例にみられた胸痛のみであった（2.7.4.2.1.3.7.1 参照）。

2.5.5.3.4 治験薬投与の中止に至った有害事象

2.5.5.3.4.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）：主要投与期

試験 15503 の主要投与期において、治験薬の投与中止に至った TEAE が 27 例中 2 例（7.4%）に認められた。1 例では浮動性めまい（軽度）が発現し、治験薬と関連のある TEAE であった。別の 1 例では呼吸困難（軽度）が発現し、治験薬との関連性はなしとされた。いずれの事象も重篤ではなく、未治療で消失した（2.7.4.2.1.4.1.3 参照）。

2.5.5.3.4.2 国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）

試験 ME98008 の主要投与期において、イロプロスト群の 30 例中 1 例（3.3%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は頭痛及び潮紅であり、いずれも治験薬と関連のある有害事象であった（2.7.4.2.1.4.1.2 参照）。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME97218 の第 12 週までに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、イロプロスト群で 101 例中 5 例（5.0%）及びプラセボ群で 102 例中 10 例（9.8%）であった。最も多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、右室不全（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 2 例）、肺動脈性肺高血圧症（2 例、1 例）であり、次いで、運動耐性低下（0 例、2 例）、浮腫（1 例、1 例）であった。その他の事象はいずれも 1 例での発現であった。

治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、イロプロスト群では浮腫、失神及び咳嗽（各 1 例）、プラセボ群では運動耐性低下（2 例）、上室性頻脈、頻脈及び低炭酸症（各 1 例）であった（2.7.4.2.1.4.1.4 参照）。

2.5.5.3.4.3 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）：主要投与期

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）

試験 C200-002 の主要投与期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、イロプロスト群 35 例中 1 例（2.9%）、プラセボ群 32 例中 5 例（15.6%）に認められた。イロプロスト群では、1 例に頭痛（高度）、悪心（軽度）及び浮動性めまい（軽度）が認められ、いずれも治験薬と関連のある有害事象であった。プラセボ群では、肺高血圧症（高度）が 2 例に、胸部不快感（中等度）、右室不全（高度）、貧血（高度）が各 1 例に認められ、胸部不快感及び右室不全は治験薬と関連のある有害事象であった（2.7.4.2.1.4.1.5 参照）。

国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-006 の主要投与期において、イロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 3 例（12%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 27 例中 1 例（4%）、プラセボ群の 14 例中 3 例（21%）が TEAE により治験薬の投与を中止した。イロプロスト 1 日 6 回群の 1 例では下痢、浮動性めまい、頭痛、発声障害及び潮紅が、別の 1 例では疲労及び腫脹が、更に別の 1 例では副鼻腔炎が発現した。イロプロスト 1 日 4 回群の 1 例では心房細動が発現し、プラセボ群では胸痛、口腔カンジダ症及び肺高血圧症が各例に発現した。イロプロスト 1 日 4 回群の 1 例で認められた心房細動を除き、その他の事象は治験薬と関連のある TEAE であった。イロプロスト 1 日 4 回群の 1 例で認められた心房細動、及びプラセボ群の 1 例で認められた胸痛の 2 件の TEAE は SAE として報告された。プラセボ群の肺高血圧症（PAH の悪化）により治験薬の投与を中止した 1 例は、その約 3 ヵ月後に PAH に続発する心停止により死亡した（2.7.4.2.1.4.1.6 参照）。

2.5.5.3.5 長期投与時の安全性

長期投与時の安全性の評価は、試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）の併合解析、並びに試験 C200-002 及び試験 C200-006 の長期継続投与期の結果に基づいた。

2.5.5.3.5.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の長期投与（52 週間）において、TEAE は 22 例中 22 例（100.0%）に発現した。発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎及び頭痛が各 45.5%（各 10 例）、咳嗽が 18.2%（4 例）、並びに下痢、顎痛、潮紅及びほてりが各 13.6%（各 3 例）であった（2.7.4.2.1.1.4.2 参照）。なお、長期継続投与期に新たに発現した発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎が 40.9%（9 例）、頭痛が 13.6%（3 例）であった。

TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は発現しなかった。

発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛が 40.9%（9 例）、並びに咳嗽、潮紅及びほてりが各 13.6%（各 3 例）であった。なお、長期継続投与期に新たに発現した治験薬と関連のある TEAE は、22 例中 5 例（22.7%）に認められた。いずれの TEAE も 1 例のみで、末梢性浮腫、心電図 QT 延長、頭痛、不眠症、接触性皮膚炎及び脂漏性皮膚炎であった。

長期継続投与期に新たに発現した重篤な TEAE は 22 例中 2 例（9.1%）で報告された。1 例では大腸ポリープ及び処置による出血が、別の 1 例では肺炎が発現した。（2.7.4.2.1.3.4.2 参照）。

また、長期継続投与期に新たに発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、舌炎及び鼻咽頭炎が各 1 例に発現した（2.7.4.2.1.4.1.3.2 参照）。

試験 15503 の第 52 週までに死亡した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.2.5 参照）。

2.5.5.3.5.2　国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間の併合解析（192 例）において、イロプロストの投与期が 6 ヵ月以上であった被験者は 104 例、12 ヵ月以上が 85 例、24 ヵ月以上が 39 例、36 ヵ月以上が 25 例、48 ヵ月以上が 18 例であった（表 2.5.5-1）。被験者の平均年齢は 50.5 歳（範囲：20～78 歳）であり、女性（68.2%）が多かった（2.7.4.1.3.5 参照）。

有害事象は 192 例中 185 例（96.4%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽（39.1%）、頭痛（33.3%）、末梢性浮腫（23.4%）、潮紅（21.4%）、右室不全（19.8%）、悪心（15.6%）、気管支炎（15.6%）、胸痛（13.5%）、顎痛（13.5%）、鼻咽頭炎（12.5%）、呼吸困難（12.0%）、下痢（11.5%）、失神（11.5%）、浮動性めまい（10.4%）であった（2.7.4.2.1.1.5.2 参照）。

治験薬と関連のある有害事象は 192 例中 148 例（77.1%）に認められた。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（32.8%）、頭痛（27.6%）、潮紅（19.8%）、顎痛（13.5%）であった。

重症度別では、高度の有害事象は 192 例中 86 例（44.8%）、中等度の有害事象は 69 例（35.9%）、軽度の有害事象は 29 例（15.1%）に認められた。発現割合が 2%以上の高度の有害事象は、右室不全（10.4%）、失神（6.3%）、呼吸困難（3.6%）、肺動脈性肺高血圧症（3.6%）、全身健康状態低下（2.6%）、頭痛（2.6%）、肺炎（2.1%）であった。

SAE は 192 例中 108 例（56.3%）に発現した。発現割合 3%以上の SAE は、右室不全（15.1%）、失神（6.8%）、呼吸困難（4.7%）、肺動脈性肺高血圧症（4.7%）、末梢性浮腫（4.2%）、死亡（3.1%）、全身健康状態低下（3.1%）、肺炎（3.1%）であった。また、治験薬と関連のある SAE は、192 例中 24 例（12.5%）に認められた。2 例以上の被験者で発現した治験薬と関連のある SAE は、死亡（2.1%）、失神（2.1%）、肺炎（1.6%）、末梢性浮腫（1.0%）、肺動脈性肺高血圧症（1.0%）、ショック（1.0%）であった（2.7.4.2.1.3.5.2 参照）。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）

試験 ME98008 の長期継続投与期において、有害事象は全体の 52 例中 51 例（98.1%）に発現した。発現割合が 20%以上の有害事象は、頭痛（40.4%）、咳嗽（36.5%）、末梢性浮腫（32.7%）、浮動性めまい（25.0%）、気管支炎（23.1%）、潮紅（23.1%）及び悪心（21.2%）であった。また、発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（30.8%）、頭痛（28.8%）、潮紅（19.2%）、浮動性めまい（13.5%）、回転性めまい（11.5%）、顎痛

（11.5%）であった（2.7.4.2.1.1.5.2 参照）。なお、全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）における有害事象の発現割合は 95.2%（60／63 例）であった（2.7.6.16.2.3.2.2 参照）。

SAE は全体の 52 例中 28 例（53.8%）に認められた。最も多く発現した SAE は右室不全（9 例）であり、次いで、末梢性浮腫（4 例）であった。治験薬と関連のある SAE は 6 例（11.5%）に認められ、末梢性浮腫（2 例）が最も多かった（2.7.4.2.1.3.5.2 参照）。なお、全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）における SAE の発現割合は 57.1%（36／63 例）であった（2.7.6.16.2.3.2.2 参照）。

52 例中 4 例（7.7%）が死亡した。4 例のうちの 3 例の死因は、うっ血性心不全であった。残りの 1 例は HIV 感染症に伴う PH を有する被験者であった（2.7.4.2.1.2.4 参照）。また、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 52 例中 7 例（13.5%）であった（2.7.4.2.1.4.1.2 参照）。

国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）

試験 303045 において、有害事象は全体の 71 例中 67 例（94.4%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、右室不全（33.8%）、咳嗽（29.6%）、末梢性浮腫（23.9%）であった。また、発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（23.9%）、顎痛（16.9%）であった（2.7.4.2.1.1.5.2 参照）。

SAE は全体の 71 例中 50 例（70.4%）に認められた。最も多く発現した SAE は右室不全（16 例）であり、次いで、呼吸困難及び肺動脈性肺高血圧症（各 6 例）、全身健康状態低下（5 例）であった。治験薬と関連のある SAE は、全体の 71 例中 6 例（8.5%）に認められ、内訳は、肺炎及びショックが各 2 例、右室不全、心疾患による浮腫及び呼吸不全が各 1 例であった（2.7.4.2.1.3.5.2 参照）。

71 例中 15 例が死亡した。試験中に死亡した大半の被験者（11 例）の死因は、対象疾患の進行に関連するものであった。その他の死因は、消化器癌、過量服薬以外の自殺企図及び敗血症であり、いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.2.6 参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 71 例中 23 例（32.4%）に発現し、最も多かった事象は、右室不全（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 3 例）であった（2.7.4.2.1.4.1.4 参照）。

2.5.5.3.5.3　国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）

試験 C200-002 において、長期継続投与期に移行した被験者での全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）におけるイロプロストの投与期間の平均値±SD は、イロプロスト群で 374.5±110.98 日であり、プラセボ群で 249.5±142.66 日であった（2.7.4.1.2.6 参照）。

試験 C200-002 の長期継続投与期において、有害事象は全体で 60 例中 53 例（88.3%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、咳嗽（40.0%）、浮動性めまい（23.3%）、潮紅（21.7%）、肺高血圧症（20.0%）であった。また、治験薬と関連のある有害事象は全体で 60 例中 30 例（50.0%）に認められた。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（28.3%）、潮紅（18.3%）、頭痛（10.0%）であった（2.7.4.2.1.1.6.2 参照）。

60 例中 2 例が死亡した（死因は共に不明である）が、いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.2.7 参照）。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例のみに認められ、胸痛であった（2.7.4.2.1.4.1.5 参照）。

国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-006 の長期継続投与期では、16 週間を超えて治験薬が投与された被験者は、イロプロスト 1 日 6 回群では 26 例中 19 例（73%）、イロプロスト 1 日 4 回群では 32 例中 25 例（78%）であり、32 週間を超えて治験薬が投与された被験者はそれぞれ 14 例（54%）、18 例（56%）であった。投与期間の中央値は、両群共に 32 週間を超えていた（2.7.4.1.2.7 参照）。

試験 C200-006 の長期継続投与期において、TEAE は全体の 58 例中 53 例（91%）に認められた。発現割合が最も高かった TEAE は頭痛（28%）であり、次いで、咳嗽（19%）、潮紅（17%）であった。治験薬と関連のある TEAE は 58 例中 34 例（59%）に認められた。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（28%）、潮紅（17%）、浮動性めまい（10%）、咳嗽（10%）であった（2.7.4.2.1.1.7.2 参照）。

58 例中 2 例が死亡した。1 例は高度の右心不全及び PAH の悪化の結果として死亡し、別の 1 例は肺炎及び PAH の悪化により死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.2.8 参照）。また、治験薬の投与中止に至った TEAE は 58 例中 9 例（16%）に認められた（2.7.4.2.1.4.1.6 参照）。

2.5.5.3.5.4 まとめ

全体として、長期継続投与期にみられた有害事象の種類及び発現割合に、主要投与期と大きな違いは認められなかった。

2.5.5.3.6 注目する有害事象

イロプロストの薬理学的特性から、注目する有害事象として、出血性事象、局所刺激性症状、低血圧事象、失神、頻脈、血小板減少症を特定し、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）並びに国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045）の併合データについて解析を行った。

2.5.5.3.6.1 出血性事象

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の主要投与期において、出血性事象の発現割合は 11.1%（3／27 例）であり、いずれの事象も 1 例での発現であった。治験薬に関連する出血性事象は、1 例に発現した皮下出血のみであった。重症度が高度の出血性事象及び重篤な出血性事象は発現しなかった。

長期投与（52 週間）において、出血性事象の発現割合は 22.7%（5／22 例）であり、いずれの事象も 1 例又は 2 例での発現であった。治験薬と関連のある出血性事象は、1 例に発現した皮下出血のみであった。重症度が高度な出血性事象は発現しなかった。重篤な出血性事象は処置による出血が 1 例に認められたが、治験薬と関連のない事象であった。

長期継続投与期において新たに認められた出血性事象は、処置による出血、鼻出血及び皮下出血がそれぞれ 1 例（各 4.5%）であった（Table 16.1.9.1.2/2）。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、出血性事象の発現割合はイロプロスト群 15.3%（20／131 例）、対照群／プラセボ群 14.1%（19／135 例）であった。いずれかの群で発現割合 5%以上の出血性事象は、鼻出血（イロプロスト群 6.1%、対照群／プラセボ群 5.2%）及び喀血（5.3%、3.0%）であった。重症度が高度の出血性事象は、対照群／プラセボ群の 1 例（0.7%）に発現した吐血のみであった。重篤な出血性事象の発現割合は、イロプロスト群 1.5%（2 例）、対照群／プラセボ群 1.5%（2 例）であり、治験薬と関連のある重篤な出血性事象はイロプロスト群の 1 例に発現した出血性膀胱炎のみであった。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間の併合解析において、出血性事象の発現割合は 22.9%（44／192 例）であった。発現割合が 5%以上の出血性事象は、鼻出血（7.8%）及び喀血（5.7%）であった。重症度が高度の出血性事象の発現割合は、1.6%（3 例）であり、発現した事象は、斑状出血、出血及びくも膜下出血（各 1 例）であった。重篤な出血性事象の発現割合は、4.7%（9 例）であり、治験薬と関連のある重篤な出血性事象は、出血性膀胱炎及び喀血（各 1 例）であった。

まとめ

イロプロストは血小板の機能を阻害することから出血リスクを高める可能性がある。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合解析の結果から、主要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な出血性事象の発現割合は低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、重症度が高度の出血性事象及び重篤な出血性事象は発現しなかった。

2.5.5.3.6.2　局所刺激症状

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.2

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の主要投与期において、局所刺激症状の発現割合は 29.6%（8／27 例）であった。最も発現割合が高かった局所刺激症状は咳嗽（18.5%）であった。治験薬に関連する局所刺激症状は 22.2%（6／27 例）に発現し、最も発現割合が高かった事象は咳嗽（14.8%）であった。重症度が高度の局所刺激症状及び重篤な局所刺激症状は発現しなかった。

長期投与（52 週間）において、局所刺激症状の発現割合は 40.9%（9／22 例）であり、最も発現割合が高かった局所刺激症状は咳嗽（18.2%）であった。治験薬と関連のある局所刺激症状は 22.7%（5／22 例）に認められ、最も発現割合が高かった事象は咳嗽（13.6%）であった。重症度が高度な局所刺激症状、及び重篤な局所刺激症状は発現しなかった。

長期継続投与期において新たに認められた局所刺激症状は、口内乾燥、舌炎及び咳嗽がそれぞれ 1 例（各 4.5%）であった（Table 16.1.9.1.2/2）。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、局所刺激症状の発現割合はイロプロスト群 44.3%（58／131 例）、対照群／プラセボ群 37.0%（50／135 例）であった。発現割合の高かった局所刺激症状は、咳嗽（イロプロスト群 37.4%、対照群／プラセボ群 27.4%）、口内乾燥（3.8%、3.0%）、発疹（3.1%、2.2%）及び舌痛（3.8%、0.7%）であっ

た。重症度が高度の局所刺激症状は、イロプロスト群の 1 例（0.8%）で発疹が、対照群／プラセボ群の 1 例（0.7%）で咳嗽が発現した。重篤な局所刺激症状は発現しなかった。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間の併合解析において、局所刺激症状の発現割合は 45.8%（88／192 例）であった。発現割合の高かった局所刺激症状は、咳嗽（39.1%）及び発疹（5.7%）であった。重症度が高度の局所刺激症状の発現割合は、2.1%（4 例）であり、発現した事象は咳嗽（3 例）及び発疹（1 例）であった。重篤な局所刺激症状として 0.5%（1 例）に咳嗽が発現した。治験薬と関連のある重篤な局所刺激症状は発現しなかった。

まとめ

イロプロストの局所刺激症状として咳嗽の発現割合が高かった。咳嗽は吸入投与により生じる局所作用と考えられる。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合解析の結果から、主要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な局所刺激症状の発現割合は低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、重症度が高度の局所刺激症状及び重篤な局所刺激症状は発現しなかった。

2.5.5.3.6.3　　低血圧事象

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.3

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の主要投与期において、低血圧事象の発現割合は 14.8%（4／27 例）であり、すべて治験薬に関連する TEAE であった。重症度が高度の低血圧事象及び重篤な低血圧事象は発現しなかった。

長期投与（52 週間）において、低血圧事象の発現割合は 9.1%（2／22 例）であった。血圧低下及び低血圧が各 1 例（4.5%）に認められ、いずれも治験薬と関連のある事象であった。重症度が高度の低血圧事象及び重篤な低血圧事象は発現しなかった。

長期継続投与期に新たな低血圧事象は発現しなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、低血圧事象の発現割合はイロプロスト群 7.6%（10／131 例）、対照群／プラセボ群 6.7%（9／135 例）であった。重症度が高度の低血圧事象はイロプロスト群の 2 例（1.5%）に発現した。重篤な低血圧事象の発現割合は、イロプロスト群 0.8%（1 例）、対照群／プラセボ群 0.7%（1 例）であり、このうち、対照群／プラセボ群の低血圧事象のみが治験薬と関連のある SAE であった。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間の併合解析において、低血圧事象の発現割合は 7.8%（15／192 例）であった。重症度が高度の低血圧事象の発現割合は、1.0%（2 例）であった。重篤な低血圧事象の発現割合は、0.5%（1 例）であり、治験薬と関連のある重篤な低血圧事象は発現しなかった。

まとめ

イロプロストの血管拡張作用により、全身血圧を低下させる可能性がある。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合解析の結果から、主

要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な低血圧事象の発現割合は低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、重症度が高度及び重篤な低血圧事象は発現しなかった。

2.5.5.3.6.4 失神

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.4

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の第 52 週までに失神は発現しなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、失神の発現割合はイロプロスト群 8.4%（11／131 例）、対照群／プラセボ群 5.9%（8／135 例）であった。重症度が高度の失神の発現割合は、対照群／プラセボ群 6.1%（8 例）、対照群／プラセボ群 0.7%（1 例）であった。重篤な失神の発現割合は、イロプロスト群 5.3%（7 例）、対照群／プラセボ群 0.7%（1 例）であり、治験薬と関連のある重篤な失神はイロプロスト群のみで発現し、発現割合は 3.1%（4 例）であった。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間の併合解析において、失神の発現割合は 11.5%（22／192 例）であった。重症度が高度の失神の発現割合は、6.3%（12 例）であった。重篤な失神の発現割合は 6.8%（13 例）であり、このうち、治験薬と関連のある重篤な失神の発現割合は 2.1%（4 例）であった。

まとめ

失神は PH 患者でよくみられる症状の一つである。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の主要投与期の併合解析において、失神の発現割合はイロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。重症度が高度又は重篤な失神の発現割合は、イロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べてやや高かった。データが得られた被験者では、失神は吸入後 2～9 時間に発現しており、これは血行力学的には効果のトラフ時であると推定される。イロプロストを含むプロスタサイクリン系薬剤は全身性の血管拡張及び低血圧を誘発することが知られているが、イロプロストの吸入中又は吸入直後での失神は報告されていない。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）の長期継続投与期及び第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）にみられた失神の発現割合は特に高くなかったことから、イロプロスト吸入剤の長期投与は失神の発現割合の増加につながらないことが示された。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では失神の発現はなかった。

2.5.5.3.6.5 頻脈

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.5

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の第 52 週までに「頻脈」は発現しなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、「頻脈」の発現割合はイロプロスト群 4.6%（6／131 例）、対照群／プラセボ群 3.7%（5／135 例）であった。最も発現割合の高かった「頻脈」は、頻脈（イロプロスト群 2.3%、対照群／プラセボ群 2.2%）であった。重症度が高度の「頻脈」の発現割合は、イロプロスト群 0.8%（1 例）、対照群／プラセボ群 0.7%（1 例）であり、いずれも上室性頻脈であった。重篤な「頻脈」の発現割合は、イロプロスト群 2.3%（3 例）、対照群／プラセボ群 2.2%（3 例）であり、治験薬と関連のある重篤な「頻脈」は対照群／プラセボ群の 2 例に発現した上室性頻脈及び頻脈であった。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間の併合解析において、「頻脈」の発現割合は 6.8%（13／192 例）であった。発現割合の高かった「頻脈」は、頻脈（2.6%）であった。重症度が高度の「頻脈」の発現割合は、1.0%（2 例）であり、発現した事象は、心房粗動及び上室性頻脈（各 1 例）であった。重篤な「頻脈」の発現割合は、4.2%（8 例）であり、治験薬と関連のある重篤な「頻脈」は発現しなかった。

まとめ

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合解析の結果から、主要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な「頻脈」の発現割合は低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では「頻脈」は発現しなかった。

潜在的に QT 延長に関連する有害事象の解析において、イロプロスト吸入に関連するシグナルは認められなかった。また、QTc 評価試験（試験 C200-004）でも、イロプロストによる心電図への明らかな影響は認められなかった。

2.5.5.3.6.6 血小板減少症

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.6

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の第 52 週までに血小板減少症は発現しなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、血小板減少症の発現割合はイロプロスト群 0%（0／131 例）、対照群／プラセボ群 0.7%（1／135 例）であった。重症度が高度の血小板減少症及び重篤な血小板減少症は発現しなかった。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の全試験期間の併合解析において、血小板減少症の発現割合は 0.5%（1／192 例）であった。重症度が高度の血小板減少症及び重篤な血小板減少症は発現しなかった。

まとめ

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合解析の結果から、主要投与期及び全試験期間において、血小板減少症の発現割合は低く、重症度が高度の血小板減少症及び重篤な血小板減少症は発現しなかった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では血小板減少症は発現しなかった。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の臨床検査の各パラメータの平均値に関して、第 52 週までに特に変化は認められなかった。基準値下限の 0.75 倍未満の値を示した被験者は 4 例（18.2%）であり、内訳はヘマトクリット 1 例、ヘモグロビン 1 例、及び血小板数 3 例であり、好中球では認められなかった。血小板数については、2 例では主要投与期にも基準値下限の 0.75 倍未満の値が認められていたが、いずれも投与前から低値（0.54 倍、0.76 倍）であった。このうちの 1 例では第 16 週にも 0.63 倍の値が認められたが、その後の測定では基準値下限の 0.75 倍未満の値は認められなかった。別の 1 例では、試験期間を通して低値であり、最低値は 0.47 倍（第 16 週）であった。更に 1 例では長期継続投与期に新たに基準値下限の 0.75 倍未満の値が認められ、投与前が 0.65 倍、主要投与期では基準値以下かつ 0.75 倍以上で経過し、第 52 週が 0.68 倍であった。AST、ALT、ALP 及びビリルビンについて、基準値上限の 3 倍を超える値を示した被験者はいなかった。また、クレアチニンについて、基準値上限の 1.5 倍を超える値を示した被験者もいなかった（2.7.4.3.4 参照）。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期について、いずれの群でも臨床検査値（生化学検査及び血液学的検査）に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められず、群間でも臨床的に意味のある差は認められなかった。

これらの試験の併合解析において、いずれの群でも臨床検査の異常値が数例に認められた。PAH 患者で PAH に起因する臨床検査値異常がみられることがあるため、これは予期されることであった。進行性の PAH 及び右心不全を有する患者では、原疾患又は併用薬の影響により肝うっ血を発現し、肝障害及び肝酵素増加が起こる可能性がある。利尿薬の投与を受けている患者では、クレアチニン増加を伴う腎機能異常が生じることがある。肝機能検査値（ALT、AST、ALP）が基準範囲上限の 3 倍超であった被験者は、イロプロスト群では 3 例、対照群／プラセボ群では 7 例であった。イロプロスト群の 3 例のうち、1 例は 1978 年から肝硬変を有し、1 例ではヘパリン誘発性アレルギーによる肝機能検査値の急な上昇が認められ、1 例ではベースラインでも認められた ALP 高値が試験期間中持続した。Hy's law の基準に合致する被験者はなかった（2.7.4.3.5 参照）。

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-002 では、主要投与期、長期継続投与期共に、臨床検査値のいずれの測定項目についても、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（2.7.4.3.6 参照）。

試験 C200-006 では、主要投与期、長期継続投与期共に、両群における臨床検査値のいずれの測定項目についても、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（2.7.4.3.7 参照）。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.1 バイタルサイン

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 の主要投与期で TEAE とされたバイタルサインの異常は、発熱（1 例）、血圧低下（3 例）及び低血圧（1 例）であり、血圧低下及び低血圧は治験薬と関連のある TEAE であった（2.7.4.4.1.4 参照）。

第 1 日から第 12 週までのすべての評価時点で、吸入前の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値は同様であった。第 1 日目において、各吸入直後に収縮期血圧及び拡張期血圧は低下し（各吸入前値から、収縮期血圧は－9.6～－2.8mmHg、拡張期血圧は－9.7～－3.8mmHg）、脈拍数は増加したが（3.3～5.3bpm）、各吸入後 15 分でほぼ吸入前のレベルまで回復した。

長期投与（52 週間）におけるバイタルサインの値及びベースラインからの変化量の平均値に主要投与期と比較して大きな変化はなく、長期継続与期を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。血圧については、各吸入後に低下は認められたが、第 52 週のイロプロスト吸入前の平均値はベースラインとほぼ同様であった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析では、いずれの群でも血圧及び脈拍数の平均値に試験期間を通して経時的な変化は認められなかった。イロプロスト吸入後に収縮期及び拡張期血圧の平均値にわずかな低下が認められた。対照群／プラセボ群では特に変化は認められなかった。脈拍数の平均値には、いずれの群でも特に変化は認められなかった（2.7.4.4.1.5 参照）。

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）

試験 C200-002 では、試験全体を通して、バイタルサインについて臨床的に意味のある傾向は認められなかった（2.7.4.4.1.6 参照）。

試験 C200-006 では、主要投与期、長期継続投与期共に、バイタルサインについて臨床的に意味のある傾向は認められなかった（2.7.4.4.1.7 参照）。

2.5.5.5.2 心電図

試験 C200-004（QTc 評価試験）において、イロプロストを 2.5μg 又は漸増法により最大耐量 20μg までの用量を吸入投与したときに、QTc の変化の範囲は－2～＋3msec で、臨床的又は統計学的に有意な変化は認められなかった（2.5.3.2.3 参照）

また、試験 15503 並びに試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の併合解析において、特に懸念すべき心電図への影響は認められなかった。

2.5.5.5.3 肺機能検査、血液ガス及び胸部 X 線検査

参照項目：2.7.4.4.3

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

肺機能検査として、努力呼気肺活量の 1 秒量（FEV_1）、努力肺活量（FVC）、全肺気量（TLC）及び 1 秒率（FEV_1/FVC）を検討した結果、試験 15503 の第 52 週までに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

血液ガスとして、SaO_2、PaO_2 及び $PaCO_2$ を検討した結果、試験 15503 の第 52 週までに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

胸部 X 線検査では、スクリーニング時と主要投与期の最終来院時に臨床的に重要な異常が 27 例中 2 例に認められたが、両時点で同じ被験者であった。長期継続投与期の最終来院時に臨床的に重要な異常が認められた被験者は 22 例中 2 例であり、臨床的に重要な異常が長期継続投与期に新たに認められた 1 例は右室不全であった。もう 1 例では、すべての評価時点で臨床的に重要な異常（PAH によるもので悪化なし）が認められていた。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）

肺機能検査について、各パラメータのベースラインの平均値は、試験 ME98008 では、努力呼気肺活量の FEV_1、FVC 及び TLC はイロプロスト群で対照群より低く、試験 ME97218 ではイロプロスト群でプラセボ群より高かった。いずれの試験でも、ベースラインから第 12 週まで、イロプロスト群及び対照群／プラセボ群のいずれも平均値に意味のある変化は認められず、イロプロストの吸入投与の安全性を支持する結果であった。試験 ME98008 の長期継続投与期でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

血液ガスについて、いずれの試験でも各パラメータの平均値はイロプロスト群及び対照群／プラセボ群で同様であった。PAH 患者では低酸素血症や過呼吸が予想されるが、酸素分圧（pO_2）及び二酸化炭素分圧（pCO_2）の平均値はほぼ安定していた。試験 ME97218 のベースラインでは、イロプロスト群で 101 例中 13 例、プラセボ群で 102 例中 18 例が経鼻酸素療法を受けた。

いずれの試験及び群でも、ベースラインから第 12 週までに、血液ガスパラメータの平均値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、試験 ME98008 の長期継続投与期でも変化はみられなかった。第 12 週までに中止した被験者に、右心不全を併発する PAH の増悪により血液ガスが悪化した被験者が認められた。

いずれの試験でも、多くの被験者でベースラインに胸部 X 線検査異常が認められた。

2.5.5.6 特別な患者集団の安全性

2.5.5.6.1 内因性要因

参照項目：2.7.4.5.1

2.5.5.6.1.1 年齢

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）、並びに国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合データについて、有害事象の年齢別の解析を行った。年齢区分は試験 15503、併合データ共に 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上とした。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の主要投与期

試験 15503 では、被験者全体の 27 例中 24 例（88.9%）が 65 歳未満、3 例（11.1%）が 65 歳以上 75 歳未満の被験者であり、75 歳以上はいなかった。

TEAE の発現割合は、65 歳未満の部分集団では 91.7%（22／24 例）、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では 100.0%（3／3 例）であった。また、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、65 歳未満の部分集団では 70.8%（17／24 例）、65 歳以上 75 歳未満の被験者では 100.0%（3／3 例）であった。TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合に大きな違いは認められなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合データでは、65 歳未満がイロプロスト群で 131 例中 116 例（88.5%）、対照群／プラセボ群 135 例中 113 例（83.7%）、65 歳以上 75 歳未満がイロプロスト群 15 例（11.5%）、対照群／プラセボ群 21 例（15.6%）であった。75 歳以上の被験者は対照群／プラセボ群の 1 例のみであった。

イロプロスト群において、65 歳未満で 65 歳以上 75 歳未満と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、咳嗽（イロプロスト群：65 歳未満 39.7%、65 歳以上 75 歳未満 20.0%、対照群／プラセボ群：65 歳未満 27.4%、65 歳以上 75 歳未満 28.6%）であった。また、イロプロスト群において、65 歳未満で 65 歳以上 75 歳未満と比較して発現割合が 10%以上低かった有害事象は、下痢（7.8%、20.0%、12.4%、0%）、疲労（4.3%、20.0%、8.0%、9.5%）、鼻咽頭炎（6.9%、20.0%、8.0%、4.8%）、肺動脈性肺高血圧症（2.6%、20.0%、1.8%、4.8%）であった。

一部の有害事象で部分集団間の発現割合にやや差がみられたものの、全体として有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）：全試験期間

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の併合データでの各部分集団の被験者の割合は、65 歳未満が 192 例中 167 例（87.0%）、65 歳以上 75 歳未満が 192 例中 24 例（12.5%）であり、75 歳以上は 1 例のみであった。

65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で発現割合が 20%以上の有害事象は、咳嗽（65 歳未満 38.9%、65 歳以上 75 歳未満 37.5%）、頭痛（34.1%、29.2%）、末梢性浮腫（21.6%、33.3%）、潮紅（21.6%、20.8%）、右室不全（18.0%、29.2%）、呼吸困難（10.2%、25.0%）、肺動脈性肺高血圧症（6.0%、20.8%）であった。

一部の有害事象で部分集団間の発現割合にやや差がみられたものの、全体として有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

2.5.5.6.1.2　性別

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合データについて、有害事象の性別の解析を行った。国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では組入れられた男性被験者が 1 例のみ（女性被験者は 26 例）であったため、性別での検討を行わなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合データでは、男性がイロプロスト群で 131 例中 39 例（29.8%）、対照群／プラセボ群で 135 例中 46 例（34.1%）、女性がイロプロスト群 92 例（70.2%）、対照群／プラセボ群 89 例（65.9%）であった。

イロプロスト群において、男性で女性と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、イロプロスト群では顎痛（イロプロスト群：男性 20.5%、女性 9.8%、対照群／プラセボ群：男性 2.2%、女性 10.1%）であった。また、イロプロスト群において、男性で女性と比較して発現割合が 10%以上低かった有害事象は、咳嗽（25.6%、42.4%、23.9%、29.2%）、失神（0%、12.0%、10.9%、3.4%）であった。

一部の有害事象で部分集団間の発現割合にやや差がみられたものの、全体として有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）：全試験期間

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 全試験期間の併合データにおける各部分集団の被験者の割合は、男性が 192 例中 61 例（31.8%）、女性が 192 例中 131 例（68.2%）であった。

いずれかの部分集団で発現割合 20%以上の有害事象は、咳嗽（男性 36.1%、女性 40.5%）、頭痛（31.1%、34.4%）、右室不全（21.3%、19.1%）、末梢性浮腫（19.7%、25.2%）、潮紅（19.7%、22.1%）であった。

全体として、男性及び女性の部分集団で発現した有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.6.1.3　NYHA/WHO 機能分類

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）の併合データについて、有害事象の NYHA/WHO 分類別の解析を行った。国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では組入れられたすべての被験者の NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢであったため、NYHA/WHO 分類別での検討を行わなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合データでは、NYHA/WHO 機能分類クラスⅡがイロプロスト群で 131 例中 11 例（8.4%）、対照群／プラセボ群で 135 例中 10 例（7.4%）、クラスⅢがイロプロスト群で 73 例（55.7%）、対照群／プラセボ群で 77 例（57.0%）、クラスⅣがイロプロスト群で 47 例（35.9%）、対照群／プラセボ群で 48 例（35.6%）であった。

イロプロスト群で発現割合が高かった咳嗽及び頭痛について、NYHA/WHO 機能分類クラスⅣで、クラスⅡ及びⅢと比較して発現割合が高かったが、対照群／プラセボ群でも同様の傾向が認められた。咳嗽の発現割合は、イロプロスト群ではクラスⅡ、Ⅲ及びⅣでそれぞれ 36.4%、34.2%及び 42.6%、対照群／プラセボ群ではそれぞれ 20.0%、27.3%及び 29.2%であった。同様に頭痛の発現割合は、イロプロスト群ではそれぞれ 9.1%、26.0%及び 38.3%、対照群／プラセボ群ではそれぞれ 10.0%、26.0%及び 29.2%であった。その他の有害事象についてもイロプロスト群と対照群／プラセボ群で同様の傾向が認められるか、部分集団間での発現割合に大きな違いは認められなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）：全試験期間

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の併合データでは、被験者全体の 192 例中、NYHA/WHO 機能分類クラスⅡが 21 例（10.9%）、クラスⅢが 107 例（55.7%）、クラスⅣが 64 例（33.3%）であった。

いずれかの部分集団で発現割合が 20%以上の有害事象は、潮紅（クラスⅡ 38.1%、クラスⅢ 16.8%、クラスⅣ 23.4%）、浮動性めまい（33.3%、8.4%、6.3%）、咳嗽（33.3%、35.5%、46.9%）、悪心（28.6%、7.5%、25.0%）、末梢性浮腫（28.6%、18.7%、29.7%）、頭痛（28.6%、30.8%、39.1%）、気管支炎（23.8%、13.1%、17.2%）、鼻咽頭炎（23.8%、11.2%、10.9%）、右室不全（14.3%、17.8%、25.0%）であった。

全体として、NYHA/WHO 機能分類別の部分集団で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.6.1.4 PAH の臨床分類

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では PAH の臨床分類として、IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH、その他の PAH の 3 つに分け、有害事象の部分集団解析を行った。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 ME97218）の併合データについては、PAH の臨床分類を PPH、SPH の 2 つに分け、有害事象の部分集団解析を行った。なお、PPH は IPAH と同義であり、SPH は膠原病由来のものが多くを占めると考えられる。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

試験 15503 では、被験者全体の 27 例中、IPAH 又は HPAH が 20 例（74.1%）、結合組織病に伴う PAH が 5 例（18.5%）、その他の PAH が 2 例（7.4%）であった。

TEAE の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 90.0%（18／20 例）、結合組織病に伴う PAH が 100.0%（5／5 例）、その他の PAH が 100.0%（2／2 例）であった。また、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 75.0%（15／20 例）、結合組織病に伴う PAH が 80.0%（4／5 例）、その他の PAH が 50.0%（1／2 例）であった。

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合について、部分集団間に大きな違いは認められなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）：主要投与期

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合データでは、PPH がイロプロスト群で 131 例中 73 例（55.7%）、対照群／プラセボ群で 135 例中 75 例（55.6%）、SPH がイロプロスト群で 58 例（44.3%）、対照群／プラセボ群で 60 例（44.4%）であった。

イロプロスト群において、PPH で SPH と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象はなく、発現割合が 10%以上低かった有害事象は、咳嗽（イロプロスト群：PPH 32.9%、SPH 43.1%、対照群／プラセボ群：PPH 32.0%、SPH 21.7%）、疲労（1.4%、12.1%、10.7%、5.0%）、動悸（1.4%、13.8%、2.7%、5.0%）であった。

PAH の臨床分類別（IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH、その他の PAH：試験 15503 と同様）の部分集団解析を本申請に際して実施した。有害事象の発現割合は、IPAH 又は HPAH ではイロプ

ロスト群で 90.1%（64／71 例）、対照群／プラセボ群で 85.7%（12／14 例）、結合組織病に伴う PAH ではそれぞれ 85.9%（61／71 例）、92.3%（24／26 例）、その他の PAH ではそれぞれ 85.7%（6／7 例）、90.0%（9／10 例）であった。IPAH 又は HPAH 並びに結合組織病に伴う PAH のいずれの部分集団においても全体集団と同様に、イロプロスト群でよくみられた有害事象は咳嗽、頭痛、潮紅であった。IPAH 又は HPAH ではこれらの有害事象の発現割合にイロプロスト群と対照群／プラセボ群で大きな差はなかった（咳嗽：イロプロスト群 33.8%、対照群／プラセボ群 32.4%、頭痛：25.4%、25.4%、潮紅：23.9%、15.5%）。結合組織病に伴う PAH では、これらの有害事象の発現割合は IPAH 又は HPAH に比べて高く、またイロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べて高い傾向がみられたが（咳嗽：42.9%、23.1%、頭痛：35.7%、23.1%、潮紅：35.7%、7.7%）、被験者数が少ないことも影響している可能性がある。その他の PAH では、イロプロスト群で 2 例以上にみられた有害事象は、咳嗽〔イロプロスト群 2 例（28.6%）、プラセボ群 3 例（30.0%）〕、胸痛（2 例、2 例）、頭痛（2 例、2 例）、末梢性浮腫（2 例、1 例）、鼻咽頭炎（2 例、1 例）、筋痙縮（2 例、0 例）であった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）：全試験期間

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 の併合データでは、被験者全体の 192 例中、PPH が 108 例（56.3%）、SPH が 84 例（43.8%）であった。

いずれかの部分集団で発現割合 20%以上の有害事象は、咳嗽（PPH 33.3%、SPH 46.4%）、頭痛（31.5%、35.7%）、潮紅（19.4%、23.8%）、末梢性浮腫（18.5%、29.8%）、右室不全（16.7%、23.8%）であった。全体として、PPH 及び SPH 間で、みられた有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045）において、PAH 被験者集団について本申請に際して実施した追加解析の結果、全体集団と PAH 部分集団で認められた有害事象の種類及びその発現割合に大きな違いは認められなかった

2.5.5.6.1.5 肝機能障害による影響

参照項目：2.7.4.5.1.5

肝機能障害患者を対象としたイロプロスト吸入投与試験は実施していない。除外基準に、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では「肝トランスアミラーゼ値が基準値上限の 3 倍以上、又は重篤な肝障害を有するもの（すなわち急性肝炎、慢性活動性肝炎、又は肝硬変 Child-Pugh B、C）。ボセンタン使用例の場合には、不安定な肝トランスアミラーゼ値（基準値上限の 2 倍）を示すもの」、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）では「高度の肝不全（ビリルビン 3mg/dL 超又は ALT が検査機関の正常域上限の 2 倍超）を有するもの」、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では「高度の肝不全（AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍以上、若しくはビリルビン値が 3mg/dL 以上）を有するもの」、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では「門脈圧亢進症又は慢性肝疾患を有するもの」を含めた。

外国人肝機能障害患者を対象としてイロプロストを静脈内投与した臨床薬理試験（試験 88038）では、肝機能障害によりイロプロストの全身クリアランスは低下し、定常状態の血漿中イロプロスト濃度は、健康被験者と比較して肝機能障害患者で約 2 倍高くなった。

肝機能障害はイロプロストの血漿中濃度上昇に関連すると考えられるため、特にイロプロスト吸入投与の用量調整期間の初期には注意が必要である。

2.5.5.6.1.6 腎機能障害による影響

参照項目：2.7.4.5.1.6、2.7.6.18.1

腎機能障害患者を対象としたイロプロスト吸入投与試験は実施していない。除外基準に、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では「血清クレアチニン値 2.5mg/dL 以上、又は透析を必要とする慢性的な腎障害を有するもの」、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）では「腎不全を有するもの（血清クレアチニン値を用いる Cockcroft-Gault の計算式によりクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満、尿タンパクが 1g/日超、又は腎透析を受けているもの）」、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では「腎透析を受けている患者、又は Cockcroft-Gault の計算式により血清クレアチニン値から算出したクレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下のもの」、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では「慢性腎不全（クレアチニン値 2.5mg/dL 超、又は腎臓透析が必要）を有するもの」を含めた。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の TEAE、並びに試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合データにおいて、ベースラインのクレアチニンクリアランス別（30mL/min 以下、30 超～50mL/min、50 超～80mL/min 以下、80mL/min 超）の有害事象の部分集団解析を実施した。ベースラインのクレアチニンクリアランス別の各部分集団で発現した有害事象の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。なお、クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の被験者はいなかった。

外国人腎機能障害患者を対象としてイロプロストを静脈内単回投与した臨床薬理試験（試験 87015）では、腎機能障害患者のうち非透析患者の薬物動態プロファイルは健康被験者と類似していた。透析患者では、非透析患者と比較してイロプロストの血漿中濃度が高く、AUC の値が大きかった。透析患者の全身クリアランスは、非透析患者及び健康被験者の約 1/3 であった。

臨床試験において、イロプロストの吸入投与を行ったクレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の患者数は限られており、透析患者ではイロプロストの血漿中濃度が高かったため、特にイロプロスト吸入投与の用量調節期間の初期には注意が必要である。

2.5.5.6.1.7 妊娠中及び授乳中の女性への投与（妊娠の可能性がある女性への投与も含む）

参照項目：2.7.4.5.4

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、胎児に手指の先天異常が認められたことから、妊娠中のイロプロストの投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとするべきである。

動物実験（ラット）で静脈内投与時に乳汁中に少量（投与量の 1%未満）移行することが報告されている。イロプロストのヒト乳汁中への移行に関するデータはない。授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。

妊婦又は授乳婦の臨床試験への組み入れは不適格とした。妊娠可能な女性の場合は、妊娠しておらず、妊娠するリスクがない場合に限り、ほとんどのイロプロストの臨床試験に参加可能とした。

2.5.5.6.1.8 小児への投与

小児を対象としたイロプロストの臨床試験は行われていない。

2.5.5.6.2　外因性要因

2.5.5.6.2.1　食事の影響

参照項目：2.7.4.5.2.1

イロプロストは吸入により投与されるため、食事の影響については評価していない。

2.5.5.6.2.2　PAH 特異的治療薬（ERA 及び／又は PDE5 阻害薬）との併用

参照項目：2.7.4.5.2.2

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の主要投与期

試験 15503 は、PAH 特異的治療薬に未治療の患者、ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤で治療されている患者、若しくは ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤併用で治療されている患者を対象とした。被験者全体の 27 例中、未治療が 3 例（11.1%）、ERA のみが 3 例（11.1%）、PDE5 阻害薬のみが 2 例（7.4%）、ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤併用が 19 例（70.4%）であり、大半の被験者で ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤が併用されていた。

被験者全体で発現割合が 10%以上の TEAE は、頭痛（37.0%、10 例）、咳嗽（18.5%、5 例）、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%、3 例）であった。低血圧事象として、低血圧が 1 例（3.7%）、血圧低下が 3 例（11.1%）に認められ、低血圧は 2 剤併用の 1 例、血圧低下は未治療の 1 例及び 2 剤併用の 2 例に認められた。失神の発現はなかった。

PAH 特異的治療薬の併用の有無別の TEAE の発現割合は、未治療が 100.0%（3／3 例）、ERA のみが 100.0%（3／3 例）、PDE5 阻害薬のみが 100.0%（2／2 例）、2 剤併用が 89.5%（17／19 例）であった。2 剤併用以外の部分集団の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。また、各部分集団で発現した TEAE の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の主要投与期

試験 ME98008 及び試験 ME97218 は、PAH 特異的治療薬に未治療の PPH 又は SPH 患者を対象とした。

試験 ME98008 の主要投与期及び試験 ME97218 の併合解析における有害事象の発現割合は、イロプロスト群で 91.6%（120／131 例）、対照群／プラセボ群で 87.4%（118／135 例）であった。

イロプロスト群で発現割合 10%以上の有害事象は咳嗽（イロプロスト群 37.4%、プラセボ群 27.4%）、頭痛（29.0%、25.9%）、潮紅（25.2%、14.8%）、顎痛（13.0%、7.4%）、胸痛（12.2%、7.4%）、悪心（11.5%、10.4%）、末梢性浮腫（11.5%、17.0%）であった。

低血圧の発現割合はイロプロスト群 6.1%（8／131 例）、プラセボ群 5.9%（8／135 例）であった。失神の発現割合はイロプロスト群 8.4%（11／131 例）、プラセボ群で 5.9%（8／135 例）であった。

国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験（試験 C200-002）の主要投与期

試験 C200-002 は、ERA であるボセンタンで治療されている PAH 患者を対象とした。試験 C200-002 の主要投与期における有害事象の発現割合は、イロプロスト群（ボセンタンとイロプロストを併用）で 100.0%（35／35 例）、プラセボ群で 90.6%（29／32 例）であった。

イロプロスト群で発現割合 10%以上の有害事象は、頭痛（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）、胸痛（20.0%、12.5%）、胸部不快感（17.1%、12.5%）、悪心（17.1%、15.6%）、浮動性めまい（14.3%、25.0%）、動悸（11.4%、12.5%）であった。

低血圧の発現割合はイロプロスト群で 5.7%（2／35 例）、プラセボ群で 3.1%（1／32 例）であり、血圧低下の発現割合はイロプロスト群で 2.9%（1／35 例）であり、プラセボ群での発現はなかった。失神の発現割合はイロプロスト群で 2.9%（1／35 例）、プラセボ群で 6.3%（2／32 例）であった。

国外第Ⅲ相製造販売後試験（試験 C200-006）の主要投与期

試験 C200-006 は、PDE5 阻害薬であるシルデナフィル又はシルデナフィルとボセンタンを併用する PAH 患者を対象とした。試験 C200-006 の主要投与期における TEAE の発現割合は、イロプロスト群（シルデナフィル又はシルデナフィルとボセンタンに加えてイロプロストを併用）全体で 87%（46／53 例）、プラセボ群で 100%（14／14 例）であった。

イロプロスト群全体で発現割合 10%以上の TEAE は、頭痛（イロプロスト群 32%、プラセボ群 14%）、咳嗽（26%、14%）、潮紅（17%、7%）、低血圧（13%、7%）及び鼻咽頭炎（11%、7%）であった。

低血圧の発現割合はイロプロスト群全体で 13%（7／53 例）、プラセボ群で 7%（1／14 例）であった。失神の発現割合はイロプロスト群全体で 9%（5／53 例）、プラセボ群では発現はなかった。

まとめ

試験 15503 では、PAH 特異的治療薬に未治療の患者、ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤で治療されている患者、若しくは ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤併用で治療されている患者を対象として実施したが、各部分集団で発現した TEAE の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。また、各試験において発現割合が高かった有害事象の種類についても、試験間で大きな違いは認められなかった。頭痛及び顎痛の発現割合は、ERA であるボセンタンを併用した試験 C200-002 でやや高かったが、その他の有害事象の発現割合はおおむね同程度であった。

低血圧は PAH 特異的治療薬の薬理学的特性から予想される副作用であり、PAH 特異的治療薬を併用する患者を対象とした試験では低血圧事象の発現割合が高い可能性が考えられた。また、失神はイロプロストの効果が消失する時間帯に発現することが想定されることから、PAH 特異的治療薬に未治療の患者を対象とした試験での発現割合が高い可能性が考えられた。異なる試験間の比較であるためデータの解釈には限界があるものの、低血圧事象又は失神の発現割合に、PAH 特異的治療薬の併用の有無による明らかな差はみられなかった。しかしながら、他の PAH 特異的治療薬との併用により低血圧のリスクが高まる可能性があるため、十分な注意が必要である。

2.5.5.6.2.3　抗血栓薬との併用

参照項目：2.7.4.5.2.3

イロプロストは血小板の機能を阻害するため、止血機序に影響を与えるヘパリン又はクマリン系抗凝固薬並びに抗血小板薬との併用は出血リスクを高める可能性がある。

出血性事象の発現割合に、イロプロスト群と対照群／プラセボ群で特に差は認められなかったものの、抗血栓薬（抗凝固薬・抗血小板薬）との併用により出血リスクが高まる可能性があるため、十分な注意が必要である。

2.5.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

参照項目：2.7.4.5.8

自動車運転及び機械操作に対する影響を調べるための試験は実施していない。イロプロストの吸入投与による臨床試験では浮動性めまい、失神が報告されていることから、イロプロストは自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。

イロプロストによる精神機能障害を示すエビデンスは報告されていない。

2.5.5.8　薬物依存性、薬物乱用、過量投与

非臨床試験、並びに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、イロプロストの乱用の可能性を示唆するエビデンスは認められなかった。イロプロストが薬物探索行動を誘発することを示唆する、薬理学的な作用機序、並びに神経系又は行動性の徴候及び症状は認められなかった。臨床試験において、イロプロスト投与に関連する薬物乱用又は薬物依存の報告はなかった。

吸入によるイロプロストの過量投与は報告されていない。イロプロストの吸入にはネブライザーを使用し、大量摂取するには吸入時間を延長する必要があることから、偶発的又は企図的な過量投与の機会は限定されると考えられる。イロプロストをより高用量摂取した場合に予想される徴候及び症状は、通常の用量でみられる薬理作用の延長であり、血管拡張、低血圧、悪心及び頭痛などである。

イロプロストを経口投与したときのバイオアベイラビリティは 20%未満であり、国外で実施した試験（試験 ME90068）で 200μg の 1 日 2 回投与の高用量を経口投与した場合でも用量制限毒性はみられなかった。吸入剤では、1 バイアル中に 20μg/2mL のイロプロストが含まれる。そのため、10 バイアルのイロプロスト吸入剤を急性誤飲した場合でも、重大な毒性にはつながらないと考える。

イロプロストに対する特異的な解毒剤はない。過量投与の場合、吸入の中断、観察、対症療法が推奨される。

2.5.5.9　市販後使用経験

国内における製造販売後使用経験はない。

国外における製造販売後使用経験は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までで全世界で流通した吸入溶液のバイアル数量に基づくと、イロプロスト吸入剤の使用患者数はのべ 42,339 例と推定される（患者 1 例がバイアル 7.5 個／日を 6 ヵ月間使用すると仮定）（5.3.6.2 POST MARKETING EXPERIENCE 参照）。

安全性情報は、国外で行われた 1 つの非介入試験とグローバルファーマコビジランスのデータベースに報告された自発データから集積されている（詳細は“2.7.4　臨床的安全性”の 2.7.4.6 項を参照）。非介入試験では新たな安全性に関する措置要請はない。

[redacted]年 [redacted] 月までに報告されたイロプロスト吸入製剤の全ての市販後調査症例（介入臨床試験の症例を除く）は、グローバルファーマコビジランスのデータベースに集積され、解析対象とした。なお、本申請はイロプロストの 10μg/mL 製剤に関するものであるが、市販後使用経験の項においては、米国のみで販売されているイロプロストの 20μg/mL 製剤のデータも含める。

グローバルファーマコビジランスのデータベースに集積されたイロプロストの AE 症例報告は 10,488 例で、合計 27,366 件の AE が報告された。

市販直後より同定されているリスクは低血圧、失神、局所刺激、出血事象であった。これまで集積された AE 症例報告のうち、低血圧に関連する AE は 434 件あり、4 件が致死的であったが、いずれも敗血症性ショック、PAH の進行、小腸閉塞及び徐脈（無脈性電気活動）などイロプロスト以外の要因によると考えられた。失神に関連する AE は 315 件あり、3 件が死亡例であった。1 件目は不整脈に起因するものと認められ、2 件目は急性冠動脈症候群が原因と考えられ、3 件目については失神に関する情報がほとんど入手できなかった。いずれの症例でもイロプロストが失神に関与したとは考えられない。局所刺激に関連する AE は 2,220 件あり、1 例で肺炎による呼吸困難及び気管支痙攣が生じ、死亡に至った。主な報告事象は、咳、咽喉刺激感及び口腔咽頭痛であった。出血性イベントは 609 件報告されており、28 例が致死的であった。このうち、少なくとも 9 例は抗凝固薬を併用しており、抗凝固薬や抗血小板薬との併用には注意が必要である。出血事象の主なものは、鼻出血、喀血及び胃腸出血であった。

その後、製造販売後安全性成績に基づき、新たに同定されたリスクは血小板減少症、頻脈、投薬過誤であった。これまでに集積された AE 症例報告のうち、血小板減少症に関連する AE は 23 件あり、そのうち 1 件が致死的であった。この症例は、血小板減少の既往がある門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症の患者であり、発現後にイロプロスト及びボセンタンを中止したが、血小板数の低下は続き、死亡した。血小板減少症は新たな副作用として CCDS に記載した（5.3.6.5 Justification Document no.057）。頻脈に関連する AE は 268 件あり、そのうち 21 件が致死的であった。主な事象としては、心拍数増加、心房細動及び頻脈などが報告されている。調律異常は肺高血圧症に関連した症状として知られており、疾患の進行による肺性心や右室不全が原因となる可能性が考えられるが、イロプロストの血管拡張作用が、反射性頻脈を引き起こす可能性も考えられる。頻脈は新たな副作用として CCDS に記載した（5.3.6.6　Justification Document no.073）。投薬過誤に関連する AE は 270 件報告されている。主な報告事象名は、投薬欠落及び誤った投与期間であった。死亡例は 1 件であり、疲労のため吸入頻度を 6～9 回／日から 2 回／日に減らし、その後患者は死亡した。投薬過誤については、国外においてリスク管理計画にて同定されている。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに入手した、すべてのイロプロスト吸入剤及び静脈内投与製剤の使用における妊娠症例を安全性データベースより抽出した（5.3.6.4　Justification Document no.052）。妊娠症例は合計 43 件が抽出され、37 件がイロプロスト吸入剤で報告され、6 件がイロプロスト静脈内投与製剤で報告された。吸入剤と静注剤を併用していた症例もあった。妊娠の 8 ヵ月前にイロプロスト吸入剤の投与を中断していた 1 件を評価から除外し、合計 42 件（イロプロスト吸入剤 36 件、イロプロスト静注剤 6 件）について解析した。妊娠中に PAH に対してイロプロストを投与したすべての患者は、妊娠期間中にイロプロストで適切に管理された。妊娠中にイロプロストを投与した母親から生まれた子供に奇形又は指の異常は認められなかった。イロプロスト投与により、妊娠中の母親又はその子供に副作用は認められなかった。

なお、肺血管拡張薬として注意を払わないといけない PVOD は[redacted]年[redacted]月[redacted]日までで 16 例認められ、そのうち 6 例が死亡している。PVOD による死亡は 1 例であり、イロプロストとの因果関係は認められなかった（5.3.6.7　1580_CIOMS_Ⅰ）。

有害事象が報告された 10,448 例のうち 7,037 例は ERA、PDE5 阻害薬、他のプロスタサイクリン系薬剤との併用例であった。そのうち ERA と PDE5 阻害薬両剤との併用は 2302 例、PDE5 阻害薬と他のプロスタサイクリン系薬剤両剤との併用は 46 例、ERA と他のプロスタサイクリン系薬剤両剤との併用は 146 例、ERA、PDE5 阻害薬、他のプロスタサイクリン系薬剤 3 剤との併用は 225 例であった（5.3.6.3　Concomitant PAH Treatments／Table1 参照）。併用薬の組み合わせのそれぞれの区分間で器官別大分類ごとのイベント発現傾向についても、特に傾向は認めておらず、新たな安全性の懸念は特定されなかった（5.3.6.3　Concomitant PAH Treatments／Table 3 参照）。

2.5.5.10　安全性のまとめ

イロプロストの第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果から、重篤な疾患である PAH 患者集団においてイロプロストの安全性が確認され、忍容性も良好であることが示された。報告された有害事象のほとんどは非重篤であった。有害事象の多くがプロスタサイクリン系薬剤で一般的にみられる血管拡張作用あるいは吸入投与による局所症状によると考えられた。

いずれの臨床試験でもよくみられた有害事象は類似しており、頭痛、潮紅などイロプロストの薬理作用である血管拡張作用に起因すると考えられる有害事象、及び咳嗽などの吸入投与に起因する局所刺激症状と考えられる有害事象の発現割合が高かった。また、SAE、高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、イロプロスト群と対照群／プラセボ群で概して同程度であった。国内第Ⅲ相試験（試験 15503）のイロプロスト群におけるこれらの事象の発現割合は、国外試験と同程度又は低かった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）の主要投与期では、イロプロスト群で 2 例、対照群で 2 例に死亡がみられ、死因はすべてうっ血性心不全であった。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では第 16 週までに、イロプロスト群で 3 例、プラセボ群で 7 例が死亡し、膠原病に伴う PH を有する 2 例（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 1 例）を除き、死因はすべて心血管系のイベントによるものであった。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。国内第Ⅲ相試験（試験 15503）、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）及び国外製造販売後第Ⅲ相試験（試験 C200-006）の主要投与期に死亡はみられなかった。

イロプロストの薬理学的特性から特定した注目する有害事象について、イロプロスト投与によるリスクの上昇を、試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析により検討した。イロプロストを含むプロスタサイクリン系薬剤は、血小板凝集を阻害することが知られるが、イロプロスト投与による出血性事象の発現割合の上昇はみられなかった（イロプロスト群 15.3%、対照群／プラセボ群 14.1%）。吸入投与に起因すると考えられる局所刺激症状（特に咳嗽）の発現割合はイロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べて高かったが（44.3%、37.0%、咳嗽は 37.4%、27.4%）、重度の局所刺激症状の発現はまれであった（0.8%、0.7%）。低血圧事象の発現割合はイロプロスト群と対照群／プラセボ群で同程度であったが（7.6%、6.7%）、高度の低血圧事象の発現割合はイロプロスト群で対照群／プラセボ群よりもやや高かった（1.5%、0%）。失神はイロプロスト群の被験者でやや多く認められた（8.4%、5.9%）。なお、失神は試験 C200-002 ではプラセボ群にやや多くみられ（2.9%、6.3%）、試験 C200-006 ではイロプロスト群の被験者で多くみられたが（9%、0%）、被験者数が比較的少なかったこともあり、解釈は難しい。また、失神は PAH 患者において既知の事象であること、そしてイロプロスト吸入後 2～9 時間に発現し、これは血行力学的には効果のトラフ時と推定されることに留意する必要があ

る。頻脈の発現割合にイロプロスト群と対照群／プラセボ群で差はみられなかった（4.6%、3.7%）。血小板減少症はイロプロスト群ではみられず、対照群／プラセボ群では 1 例（0.7%）に認められた。

試験 15503 では上記併合解析に比べ、低血圧事象を除き、イロプロスト投与後の注目する有害事象の発現割合は同程度又は低かった〔出血性事象 11.1%、局所刺激症状 29.6%（咳嗽は 18.5%）、低血圧事象 14.8%、失神、頻脈及び血小板減少症は発現なし〕。すなわち、異なる試験間の比較であるためデータの解釈には限界があるものの、試験 15503 では国外試験に比べ、特にリスクの上昇はみられなかった。

PAH 特異的治療薬との併用時の安全性について、併用を行わなかった試験（試験 ME98008 及び試験 ME97218）、ボセンタン（ERA）を併用した試験（試験 C200-002）、シルデナフィル（PDE5 阻害薬）又はシルデナフィルとボセンタンを併用した試験（試験 C200-006）、ERA 及び PDE5 阻害薬の両方又は一方を併用あるいは併用を行わない患者を対象とした試験（試験 15503）により検討した。比較的よくみられた有害事象である頭痛及び顎痛の発現割合は、試験 C200-002 でやや高かったが、その他の有害事象の発現割合はおおむね同程度であった。異なる試験間の比較であるためデータの解釈には限界があるものの、発現割合が高かった有害事象の種類に、PAH 特異的治療薬の併用の有無による明らかな違いは認められなかった。低血圧は PAH 特異的治療薬の薬理学的特性から予想される副作用であり、PAH 特異的治療薬を併用する患者を対象とした試験では低血圧事象の発現割合が高い可能性が考えられた。試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析における低血圧事象の発現割合は、イロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べてやや高かったものの、大きな差はみられなかった。また、低血圧事象の発現割合に、PAH 特異的治療薬の併用の有無による明らかな差はみられなかった。試験 15503 では PAH 特異的治療薬の併用の有無別の部分集団解析を行った。2 剤併用以外の部分集団の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、各部分集団で発現した TEAE の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。

長期継続時にみられた有害事象の種類及び発現割合に、主要投与期と大きな違いは認められなかった。また、治験薬に関連すると考えられる死亡もみられなかった。

臨床検査値について、いずれの試験でも各パラメータの平均値に対照群／プラセボ群と比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。大きな異常値を示した被験者の割合は低く、イロプロスト群及び対照群／プラセボ群で同程度であった。イロプロスト群の被験者で薬物性肝障害の基準である Hy’s law に該当する被験者はいなかった。

血液ガスについては、いずれの試験でも各パラメータの平均値に臨床的に意味のある変化は認められず、試験 ME98008 及び試験 ME97218 での各パラメータの平均値は、イロプロスト群と対照群／プラセボ群で同様であった。同様に、肺機能検査についても、いずれの試験でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、胸部 X 線検査では、いずれの試験でもベースライン（スクリーニング）に多くの被験者で異常所見が認められた。

試験 15503 でイロプロスト吸入直後に血圧（収縮期及び拡張期血圧）の低下傾向が認められたが、吸入後 15 分で吸入前のレベルにまで回復した。試験 ME98008 及び試験 ME97218 でも同様に、イロプロスト吸入直後に血圧の低下傾向が認められた。

イロプロストの国内での製造販売後使用経験はない。国外では [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのイロプロストの推定使用患者数はのべ 42,339 例であった。臨床試験及び国外での製造販売後使用経験より特定されたリスクは、失神、局所刺激症状、低血圧事象、出血性事象、血小板減少症、頻脈、

投薬過誤であった。また、PAH 特異的治療薬との併用（ERA、PDE5 阻害薬又は他のプロスタサイクリン系薬剤との併用）の有無による、イベント発現頻度の重要な不均衡は認められなかった。

長期投与を含む広範なデータから、PAH 患者におけるイロプロスト吸入投与（1 回用量 2.5 又は 5.0μg を 1 日 6～9 回吸入）の安全性及び良好な忍容性が示された。よくみられた有害事象はイロプロストの薬理作用から予測されるものであった。日本人 PAH 患者でも同様に、イロプロスト吸入投与の安全性及び良好な忍容性が示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）における有効性主要評価項目は、（1）第 12 週の 6 分間歩行距離がベースラインと比較して 10%以上改善すること、（2）第 12 週の NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善すること、（3）第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められないこと、の 3 つの基準をすべて満たす被験者（複合エンドポイントに基づいたレスポンダー）の割合とした。

この複合エンドポイントの 1 つの構成要素である 6 分間歩行距離は、現在までに承認されている PAH 特異的治療薬の第Ⅲ相試験の多くで主要評価項目として用いられており PAH 患者において疾患の重症度（NYHA/WHO 機能分類）と相関することが知られている[25,31,32]。また、欧米での PAH レジストリーである REVEAL レジストリー及び French レジストリーからは、6 分間歩行距離が生命予後の予測因子であることが示されており、現在でも生命予後を予測する重要な指標と考えられている[26,27]。このように重要な評価項目の 1 つである 6 分間歩行距離に加え、NYHA/WHO 機能分類、及び臨床的悪化と死亡を加味し、より厳格な有効性評価を実施した。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、この複合エンドポイントにおいて、全体集団におけるレスポンダーの割合（第 12 週）は、イロプロスト群で 16.8%（17／101 例）、プラセボ群で 4.9%（5／102 例）であり、イロプロスト群の優越性が検証された（p＝0.007、PH の分類及び NYHA/WHO 機能分類を層とした Mantel-Haenszel 検定）。

複合エンドポイントを構成する各項目においても、ベースラインと比較して 6 分間歩行距離が 10%以上改善した被験者の割合（イロプロスト群 37.6%、プラセボ群 25.5%）及び NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者の割合（24.8%、12.7%）はイロプロスト群で高く、イロプロストの投与による運動耐容能、及び NYHA/WHO 機能分類の改善が示唆された。また、第 12 週までに PH の臨床的悪化が認められた被験者の割合（5.0%、8.8%）及び第 12 週までに死亡した被験者の割合（1.0%、3.9%）は、いずれもプラセボ群で高かった。

6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、イロプロスト群ではプラセボ群と比較して改善を示し、第 12 週（吸入後）における変化量の平均値は、全体集団のイロプロスト群で 22.202m、プラセボ群で－3.319m であった。なお、PAH 部分集団では、イロプロスト群で 31.258m、プラセボ群で－8.778m であった。このような PAH 部分集団のイロプロスト群における増加量は、Benza らが PAH 患者を対象とした短期試験において予後を予測する重要な閾値として報告した 20m[33]を超えている。更に、Mathai らが未治療又は ERA であるボセンタンで既に治療を受けている PAH 患者を対象としたタダラフィルの試験において臨床的に最小限の重要な差として報告した 33m[34]と同程度である。

有効性副次評価項目では、特に重要と考えられる PVR（PVRI）を含めた血行力学的パラメータ（PVR、PAPmean、心拍出量）及びガス交換（SVO_2）において、第 12 週の吸入前（トラフ時）及

び吸入後（ピーク）の両時点でベースラインと比較して改善が認められた。これらのパラメータはすべて、イロプロストによる血行力学的変化のベネフィットを一貫して示すものであった。

複合エンドポイント、6 分間歩行距離、及び有効性副次評価項目で特に重要と考えられる PVR については、NYHA/WHO 機能分類別（クラスⅢ又はⅣ）及び病型別（PPH、SPH、現行の病型分類に一致する PAH）の部分集団解析を行ったが、いずれの部分集団においても一貫して有効性を示した。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）は PAH 特異的治療薬に未治療の被験者を対象としたが、このような有効性は、PAH 特異的治療薬が併用された国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、ERA のボセンタンに併用）においても示された。

また、日本人 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、約 70%の被験者が ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤を既に併用していた。国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、PVR のベースラインから最終来院までの変化量の最良値は－124.31dyn･sec･cm^{-5}（平均値）と改善が認められた。また、6 分間歩行距離は最終来院において平均値で 36.0m 延長、中央値で 39.0m 延長し、NYHA/WHO 機能分類が最終来院までに改善した被験者の割合は 61.9%（13／21 例）であった。このように各試験での PAH 特異的治療薬の併用状況が異なるものの、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では国外試験での結果と同様に、PAH 治療薬に重要な有効性評価項目において、イロプロスト 12 週間投与の有効性が一貫して示された。

イロプロスト吸入後の薬物動態／薬力学プロファイルは持続注入と異なっており、臨床データベースでも反跳はみられなかったことから、イロプロスト吸入投与では反跳に関する懸念はない。プロスタサイクリンの全身投与では急激な投与中止又は退薬は避ける必要があることから、これはイロプロスト吸入のベネフィットである。

イロプロストの長期投与における有効性も、併用薬の違いに関わらず複数の長期投与試験において認められ、12 週間のイロプロスト投与で認められた初期の有益な変化が、その後の長期継続投与を通して持続された。国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、日本人 PAH 患者において長期投与（52 週間）後に、主要投与期（12 週間）後に認められていた 6 分間歩行距離及び NYHA/WHO 機能分類の改善が維持されていた。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）でも、イロプロスト群で NYHA/WHO 機能分類及び 6 分間歩行距離の改善が持続した。また、主要投与期に対照群に割付けられ、長期継続投与期移行時にイロプロスト吸入に切替えた被験者においても、初期での変化が同様に認められ、治療効果は長期間持続した。国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）及び国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002、ボセンタンに併用）においても、長期投与における有効性は同様であった。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）及び国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）の主要投与期において、臨床的悪化及び死亡がイロプロスト群でプラセボ群に比べ少なかったことは特筆すべき傾向であり、臨床的なハードエンドポイントにおいてもイロプロストが有効であることを示唆する。更に、国外第Ⅲ相長期投与試験（試験 303045）では、d’Alonzo の生存率予測（NIH が実施した registry 試験による比較調査；1991 年）[10] を用いて、PPH グループの生存率を、治療介入を行わなかった患者と比較した。1 年ごとの PPH グループの生存率及びその 95%信頼区間の下限は、d’Alonzo 式により算出された予測値を終始上回っており、5 年間のフォローアップ終了時点での生存率は予測値を 26%上回っていた。

この他、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、QOL 指標においても、イロプロストの吸入による QOL の改善が期待できる結果が得られている。

以上、PAH 患者の病型や NYHA/WHO 機能分類（クラスⅢ又はⅣ）、PAH 特異的治療の併用の有無に関わらず、臨床的悪化や死亡を含む複合エンドポイント及び 6 分間歩行距離や PVR（PVRI）といった重要な評価項目において一貫して改善が認められたことから、PAH 患者に対するイロプロストのベネフィットが示された。

2.5.6.2 限界／不確実性

有効性を検討する上での主な問題は、本疾患の希少性のために多くの被験者を組入れられないことにある。解析した部分集団で被験者数が少ない場合、外れ値、欠測値、及び本疾患の不安定性を反映する一時的な数値の変化による影響が認められた。

また、国内外でイロプロストの開発時期が異なったため、併用できる PAH 特異的治療薬が異なる背景で試験が実施された。このため、有効性を主に評価した国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、PAH 特異的治療薬に未治療な PH 患者を、製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では、既に ERA による治療を受けている PAH 患者を対象とした。一方、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、未治療及び ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤、若しくは ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療を受けている PAH 患者を対象としたが、近年の併用療法の発達とその国内での使用拡大から、被験者の 70%以上が ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療を受けていた。併用できる PAH 特異的治療薬の違いにより、PVR などのベースライン特性が試験間でやや異なっているため、その点に留意して試験結果を比較する必要がある。

なお、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）に組入れられた日本人患者数は非常に少ないが、日本人及び白人の健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（試験 15266）では薬物動態の評価結果は日本人被験者と白人被験者で同程度であった。病態生理的観点からも異なる反応は予測されず、国内試験と、国外試験では共に、イロプロストの好ましい有効性を示唆する成績が得られた。

PH 治療薬のベネフィットの最も確かな指標は、臨床的悪化、すなわち PH の進行（6 分間歩行距離の悪化と併せた PH に起因する NYHA/WHO 機能分類の持続的悪化など）、及び死亡などの臨床的なハードエンドポイントの発現までの期間である[31)]。これらを完全に評価するには、イロプロストを含めた多くの PAH を対象とした二重盲検比較試験では期間が短く、評価には不十分である。しかし、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の期間（12 週間）では、臨床的悪化及び死亡に関して、イロプロスト群でプラセボ群より好ましい結果であった。

2.5.6.3 リスク

PAH 患者は一般的に複数の合併症に罹患し、日常生活の質は低く、入院を繰り返し、疾患の悪化に伴い多くの臓器が障害される。患者の多くは心代償不全から死に至る。イロプロストの国内外の第Ⅱ／Ⅲ相試験の結果から、この重篤な状態の患者集団においてイロプロストは安全で、忍容性も良好であることが示された。有害事象の多くがプロスタサイクリン系薬剤で一般的にみられる血管拡張作用あるいは吸入投与による局所症状と考えられた。

いずれの試験においても、よくみられた有害事象は類似しており、頭痛や潮紅などイロプロストの薬理作用である血管拡張作用に起因すると考えられる有害事象、及び咳嗽などの吸入投与に起因する局所刺激症状と考えられる有害事象の発現割合が高かった。また、SAE、高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、イロプロスト群と対照群／プラセボ群で概して同程度であった。被験者数が限られるものの、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）のイロプロスト群におけるこれらの有害事象の発現割合は、国外試験と同程度又は低かった。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の主要投与期にみられた死亡は、イロプロスト群 3 例に対して対照群／プラセボ群では 6 例であった。イロプロスト群

の 2 例の死亡は、PAH の進行によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。長期継続投与期では、治験薬に起因すると考えられる死亡はなかった。

臨床試験及び国外での製造販売後使用経験より特定されたイロプロストのリスクは、局所刺激症状、失神、出血性事象、低血圧事象、血小板減少症、頻脈、投薬過誤である。

国外試験の併合解析の結果から、局所刺激症状として、特に咳嗽の発現割合が高かった。咳嗽はイロプロストの吸入投与により生じる局所作用のリスクと考えられるが、主要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な局所刺激症状の発現割合は低かった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、重症度が高度及び重篤な局所刺激症状は発現しなかった。しかしながら、製造販売後の報告では、気管支痙攣を発症し、死亡（死因は肺炎）に至った 1 例が報告されており、イロプロスト吸入に対する局所刺激症状には、注意を払う必要がある。

失神は PAH においてよくみられる症状の 1 つである。国外試験の併合解析の結果から、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間で発現割合に明らかな差はみられなかったが、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、重篤及び高度の失神の割合はイロプロスト群で高かった。しかしながら、イロプロスト群でみられた失神は、直前の吸入後 2～9 時間で発現しており、これは血行力学的には効果のトラフ時であると推定される。イロプロストを含むプロスタサイクリン系薬剤は、全身性の血管拡張及び低血圧を誘発することが知られているが、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、イロプロストの吸入中又は吸入直後での失神は報告されなかった。

イロプロストを含むプロスタサイクリン系薬剤は、血小板凝集を阻害することが知られ、この作用機序から、出血性事象をリスクとして考慮する必要がある。国外試験の併合解析の結果から、主要投与期及び全試験期間において、出血性事象の発現割合及び重症度が高度、又は重篤な出血性事象の発現割合は低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、重症度が高度及び重篤な出血性事象は発現しなかった。しかしながら、製造販売後報告では致死的な出血性事象の転帰も報告されており、イロプロストの作用機序から、特に抗凝固薬や抗血小板薬との併用には、潜在的リスクとして注意する必要がある。

イロプロストの血管拡張作用により、全身血圧を低下させる低血圧事象がリスクとなる可能性がある。国外試験の併合解析の結果から、主要投与期及び全試験期間において、低血圧事象の発現割合に明らかな差はなく、重症度が高度、又は重篤な低血圧事象の発現割合も低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、重症度が高度及び重篤な低血圧事象は発現しなかった。しかしながら、イロプロストの作用機序から低血圧事象には十分注意を払う必要がある。なお、2.5μｇ より開始し、忍容性に問題がない場合に 5.0μｇ に増量するというイロプロストの用量調整法が、良好な安全性プロファイルをもたらした可能性がある。

血小板減少症は、臨床試験においてイロプロスト群では認められなかったものの、製造販売後の報告で死亡に至った報告があること、そして他のプロスタサイクリン系薬剤においても見られることから、イロプロストにおいてもリスクであると考えた。

頻脈も同様に、臨床試験においてはプラセボ群より発現頻度が明らかに高くなる傾向は認めなかった。しかしながら、製造販売後の報告において致死的な報告があること、またイロプロストの作用機序である血管拡張作用から、反応性の頻脈を誘発する可能性は否定できない。

投薬過誤も同様に製造販売後に報告されている。過小投与は有効性が不十分となるリスクがある。イロプロストの過量投与は、過剰な薬理作用を発現する可能性がある一方で、忍容性に応じて吸入することから、被験者が投与中止すると考えられ、かつ半減期は 20～30 分と短いことから作用が長時間持続することは考えにくい。なお、投薬過誤は国外のリスク管理計画において、リスクに同定されている。

また、イロプロストは肺血管拡張薬の 1 つであることから、PVOD のリスクを考慮する必要がある。肺血管拡張薬には、作用機序の観点から、PH の分類クラスに属し、PAH との鑑別が難しい PVOD 及び／又は PCH を顕在化させる可能性がある[35,36]。この両疾患の臨床像は PAH と共通点が多いが差異も存在し、再改訂版肺高血圧症臨床分類では第 1'群に位置づけられている。PCH と PVOD 間では組織像に多くの類似点があり、同一疾患の異なった表現型とする考え方もある[5]。その臨床症状は、肺水腫を伴い、突然で生命を脅かす可能性のある事象として現れる。イロプロスト吸入の臨床試験では、剖検にて原疾患が PCH であったと報告された症例が 1 例存在した〔国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）患者番号 28〕。また、製造販売後の報告（[redacted] 年 [redacted] 月まで）では累計 16 例の PVOD が報告されている。他の PAH 特異的治療薬と同様に、PVOD の顕在化はイロプロストのリスクと考えられるため、投与開始後に急激な肺水腫の悪化及び／又は発現がみられた場合には、PVOD の可能性を考慮し、イロプロストの投与を中止するべきである。

なお、イロプロストは吸入により肺内のより換気が良い場所に優先的に送達されるため、吸入投与では全身投与でみられる換気／潅流のミスマッチによる逆効果がおこるリスクは低いと考えられる。実際に、イロプロスト吸入の国内外の第Ⅲ相試験では、血液ガスの平均値の変化は報告されなかった。これに加え、肺機能検査及び胸部画像検査においても、明らかな変化は認められていない。

以上、長期投与を含む広範なデータから、イロプロスト吸入投与（1 回用量 2.5 又は 5.0μg を 1 日 6～9 回吸入）の PAH 被験者に対する良好な安全性及び忍容性が示された。日本人 PAH 被験者でもイロプロスト吸入投与の良好な安全性及び忍容性が示され、よくみられた有害事象は国外試験と同様に、イロプロストの薬理作用から予測されるものであった。

2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関するまとめ

PAH は根治療法のない致命的な疾患であり、個々の患者の生活に影響を及ぼすだけでなく、介護者や社会に対する負担も増加させる。そのため、PAH に対する効果的で忍容性が高く、投与方法が簡単な治療方法には、未だに高いニーズがある。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）で示されたように、イロプロストは、PAH 患者の運動耐容能を改善させるだけでなく、血行力学的パラメータ、NYHA/WHO 機能分類、臨床的悪化までの期間及び生活の質も改善すると共に、優れた安全性及び忍容性を示した薬剤である。

また、治療に携わる多くの医師が、病状の進行を遅らせる目的で PAH 特異的治療薬の併用療法を行っている。この併用療法の科学的根拠として、複数の異なった、相補的な病態生理学経路を標的とするという概念については明確であるがデータは依然乏しい。イロプロスト吸入投与の有効性は PAH 特異的治療薬で未治療な患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）で認められただけではなく、ERA と併用した国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）、並びに ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤と併用した患者が多く組入れられた国内第Ⅲ相試験（試験 15503）で得られたデータから、イロプロストと他の PAH 特異的治療薬との併用の有用性が示されている。

データには限界があるものの、イロプロストが投与された患者では、死亡、SAE 及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボが投与された患者よりも一貫して低かった。また、長期投与中の有効性の減弱は示唆されなかった。

日本人被験者数は限られているが、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、国外試験と同様の一貫した有効性が示され、かつ安全性においても国外試験と比較して特に問題になる事象は認められていない。このため、国外試験でみられた良好なベネフィットーリスク比は日本人集団にも期待できると考えられる。

有効性の消失及びタキフィラキシーを示すエビデンスは認められなかった。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の第 12 週でみられた血行力学的変化は、投与開始時の血行力学的変化と同様であった。

イロプロストの吸入投与は、プロスタサイクリン療法でみられる全身性の副作用の発現を最小化しつつ臨床的有効性を示す。吸入によりイロプロストは肺内のより換気が良い場所に優先的に送達されるため、吸入投与では全身投与でみられる換気／潅流のミスマッチによる逆効果がなく、有益である。このイロプロスト吸入による治療効果は、臨床的に報告[37]されており、国内外第Ⅲ相試験で血液ガスの平均値の変化を認めなかったことからも裏付けられた。特に強皮症などの結合組織疾患に関連する PAH 患者では安静時の低酸素血症がみられることがあり、プロスタサイクリンの全身投与では、PVR が低下する一方で、低酸素血症が悪化することがある。吸入療法は肺循環抵抗を低減し、酸素化レベルの維持を可能とする実用的な代替方法である。

イロプロストの間歇投与では血清中薬物濃度の変動がある。しかし、持続注入投与と比較して吸入投与では、活動量の多い日中に吸入し、活動量の少ない夜間に休薬するなど各患者の日常生活に合わせた投与が可能である。これはイロプロスト吸入剤で耐薬性及びタキフィラキシーが報告されていない重要な理由の 1 つである。薬物が検出されない期間があるにもかかわらず、夜間休薬後である朝の最初のイロプロスト吸入前においても臨床的有効性が認められた。これは 6 分間歩行距離、血行力学的効果、及び複合エンドポイントとして評価された臨床的評価項目により示された。

吸入投与は、皮下及び中心静脈カテーテルに関連する疾患の罹患率を著しく低下させる。疼痛、血栓症、感染症及び敗血症は、鎮痛療法の併用又は入院を必要とするカテーテル関連合併症であり、場合によっては死亡に至る。カテーテルが使用できない又は使用を拒否する PAH 患者にとって、イロプロスト吸入剤は有効な治療方法となり得る。

安全性の面では、イロプロストは臨床試験の対象となったリスク患者において、既知の薬理作用及び吸入に伴う局所刺激に基づく有害事象はあったものの、安全で忍容性の高い薬剤であることが示された。

1 年以上のイロプロスト投与を受けた国内外の被験者の安全性データから、長期投与での稀な又は予測されない SAE が発現する可能性は非常に低いことが確認された。肝トランスアミナーゼの増加は稀であり、対照群／プラセボ群と比較して発現割合は同程度であった。

2.5μg より開始し、忍容性に問題がない場合 5.0μg に増量するという用量調整に従ってイロプロストの投与を受けた患者とプラセボ投与を受けた患者を比較することによって、ベネフィットーリスク比を評価した。主として本剤の臨床開発プログラムから得られたデータに基づき、更に生命を脅かす本疾患の重篤性を勘案した場合、イロプロストの PAH 患者に対するベネフィットはリスクを大きく上回ると考える。

以上より、イロプロストの吸入による投与は、他の PGI_2 持続注入による全身投与とは異なる治療効果を示し、大きな潜在的ベネフィットが期待される。イロプロストの使用の簡便さ及び良好な忍容性プロファイルから、イロプロストは新規に PAH と診断された患者に対して、プロスタサイクリン系薬剤を必要とする場合の治療薬となり得る。また他の PAH 特異的治療薬である ERA

や PDE5 阻害薬との併用においても、有効性及び良好な忍容性、安全性が期待される薬剤である。PAH 患者にとって吸入によるイロプロスト投与は、この重症な疾患に対する重要な治療法の一つである。

イロプロストの臨床的位置づけ

国外では、2013 年 12 月にイロプロスト（吸入）を含んだ WHO の肺高血圧症ワールドシンポジウムによる最新の推奨治療アルゴリズム（図 2.5.6-1）が公表されている[38)]。国内ガイドライン〔肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[5)]〕にも記載されているように、PAH の疾患の希少性から、PAH 特異的治療薬の国内のみでの大規模試験の成績はなく、日本人に関する独自の PH 治療ガイドラインを作成することは困難であることから、欧米の PH ガイドラインを基本に作成することが記述されている。

WHO の最新の推奨治療アルゴリズムでは、初期治療において WHO 機能分類クラスⅢに対して ClassⅠの推奨がされており、新たに PAH 治療を行う場合には第一選択薬の一つとして位置づけられている。WHO 機能分類クラスⅣに対しては静注のエポプロステノールが ClassⅠで推奨されおり、イロプロストは、他の ERA、PDE5 阻害薬、エポプロステノール以外のプロスタサイクリン系薬剤と同様に ClassⅡa の推奨となっている。また、併用療法では本剤を含むプロスタサイクリン系薬剤を他の 2 系統の PAH 薬と組み合わせることが推奨されている。国内におけるイロプロストの位置づけも、この海外ガイドラインとほぼ同様の位置づけとなることが想定される。

実際、イロプロストの有用性は、国外第Ⅲ相比較試験（試験 ME97218）で、PAH 特異的治療薬に未治療な PAH 被験者において、PAH の病型分類やベースラインでの WHO 機能分類（クラスⅢ又はⅣ）に関わらず認められた。また併用療法に関しては、ERA（ボセンタン）との併用については国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）において PAH 特異的治療薬への併用効果を期待できる有効性を示し、かつ安全性も良好であった。更に、日本人 PAH 被験者を対象とし、ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤併用の既治療の被験者が約 70%と多く組み入れられた国内第Ⅲ相試験（試験 15503）でも、ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤に併用した部分集団を含め、同様に良好な有効性、安全性プロファイルを示している。

以上、新規の吸入 PAH 治療薬であるイロプロストは、臨床試験における有効性評価に用いた複数のパラメータにおいて、プラセボに比較して改善を示し、その効果は、PAH の病型分類、ベースラインでの NYHA/WHO 機能分類、既存の PAH 特異的治療薬に関する未治療／既治療によらず一貫していた。プロスタサイクリン療法でみられる全身性の副作用の発現を最小化しつつ、臨床的有効性を示す可能性を持ち、新たに PAH 治療を行う場合の第一選択薬となりうる薬剤と考えられる。加えて、異なる作用機序の PAH 特異的治療薬との併用により、追加的な効果が示されており、新たな組み合わせによる併用療法として用いることも可能である。

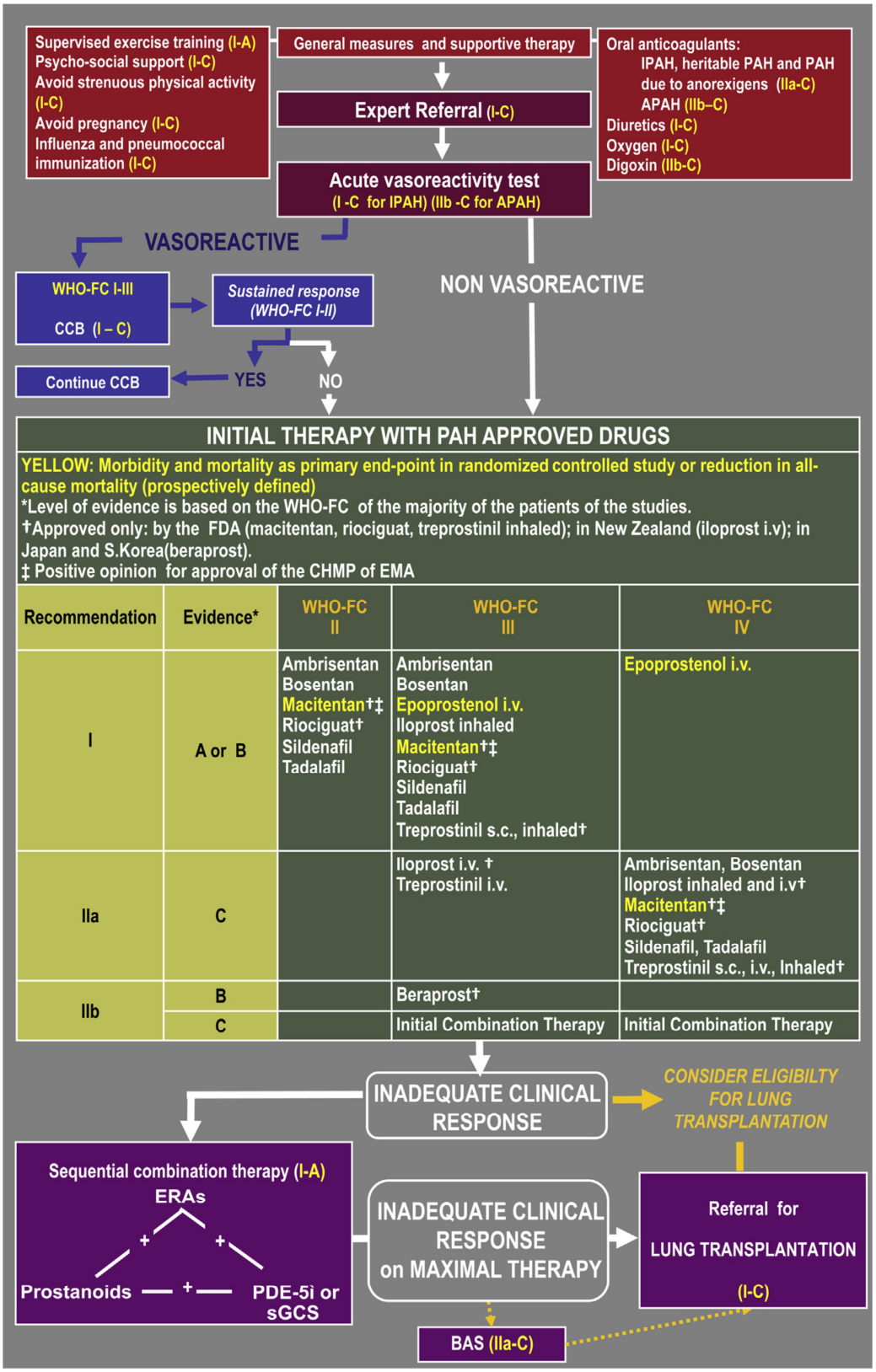


図 2.5.6-1　エビデンスに基づく治療手順（肺高血圧症ワールドシンポジウム　2013 年）

以上から、イロプロストは PAH 患者にリスクを上回るベネフィットを提供する吸入可能なプロスタサイクリン系薬剤であり、PAH 患者に新たな治療選択肢を提供できると判断し、申請効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とし、以下の推奨用法用量で申請を行うこととした。

推奨用法・用量

このベネフィットーリスク比を最大限にするものとして、国内外の第Ⅲ相臨床試験結果をもとに、以下の推奨用法・用量を本剤の申請用法・用量として設定することとした。

通常、成人にはイロプロストとして初回は 1 回 2.5μg を吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0μg に増量して 1 日 6～9 回吸入する。1 回 5.0μg に忍容性がない場合には、1 回 2.5μg に減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。

(2) 吸入間隔は少なくとも 2 時間以上あけること。

(3) 本剤の吸入に適したネブライザを使用すること。

(4) 肝障害のある患者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、1 回 2.5μg を 3～4 時間の間隔（1 日 6 回相当）で吸入し、患者の状態を観察しながら徐々に吸入間隔を短くすること。1 回 5.0μg に増量する際には 3～4 時間の間隔で吸入し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を短くすること。［「薬物動態」及び「慎重投与」の項参照］

(5) 透析を受けている腎不全患者又は腎障害のある患者（クレアチニン・クリアランス 30mL/min 以下）では、排泄が遅延するおそれがあるので、1 回 2.5μg を 3～4 時間の間隔（1 日 6 回相当）で吸入し、患者の状態を観察しながら徐々に吸入間隔を短くすること。1 回 5.0μg に増量する際には 3～4 時間の間隔で吸入し、患者の状態を観察しながら吸入間隔を短くすること。［「薬物動態」及び「慎重投与」の項参照］

参考文献

1)　http://www.nanbyou.or.jp/entry/253〔難病情報センターホームページ：「肺動脈性肺高血圧症（公費対象）」〕（5.4.1 参照）

2)　Simonneau G et al., J Am Coll Cardiol. 2004:43S:5S-12S（5.4.2 参照）

3)　中野赳ら 日本循環器学会等の合同研究班：肺高血圧症治療ガイドライン（2006 年改訂版）（5.4.3 参照）

4)　Simonneau G et al., J Am Coll Cardiol. 2009: 54S:S43-S54（5.4.4 参照）

5)中西宣文ら 日本循環器学会等の合同研究班：肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）（5.4.5 参照）

6)　http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356〔難病情報センターホームページ：「特定疾患医療受給者証交付件数」〕（5.4.6 参照）

7)　No authors. Chest. 1994:105:37S-41S（5.4.7 参照）

8)　Humbert M et al., Am J Respir Crit Care Med. 2006:173:1023-1030（5.4.8 参照）

9)　Badesch DB et al., Chest. 2010:137:376-387（5.4.9 参照）

10) D'Alonzo GE et al., Ann Intern Med. 1991:115:343-349（5.4.10 参照）

11) 中西宣文. 疫学と予後. 新目でみる循環器病シリーズ 16　肺循環器障害　2007:45-49（5.4.11 参照）

12) Humbert M et al., Eur Respir J. 2010:36:549-555（5.4.12 参照）

13) Benza RL et al., Chest. 2012:142:448-456（5.4.13 参照）

14) 東条毅ら. 膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査　厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班、混合性結合組織病分科会、平成 10 年度　研究報告書、1999：3-6（5.4.14 参照）

15) 深谷修作ら. Heart View 2004:8:747-752（5.4.15 参照）

16) 佐久間聖仁. 各種疾患による肺動脈性肺高血圧症. 新目でみる循環器病シリーズ 16　肺循環器障害　2007:98-109（5.4.16 参照）

17) 中西宣文. Heart View 2006:10:862-865（5.4.17 参照）

18) Rubin LJ. Am J Cardiol. 1995:75:51A-54A（5.4.18 参照）

19) Christman BW et al., N Engl J Med. 1992:327(2):70-75（5.4.19 参照）

20) Tuder RM et al., Am J Respir Crit Care Med. 1999:159:1925-1932（5.4.20 参照）

21) Barst RJ et al., N Engl J Med. 1996:334(5):296-301（5.4.21 参照）

22) Barst RJ et al., J Am Coll Cardiol. 2003:41:2119-2125（5.4.22 参照）

23) Badesch DB et al., Chest. 2007:131:1917-1928 (5.4.23 参照)

24) Galie N et al., Eur Heart J. 2009:30:2493-2537 (5.4.24 参照)

25) Miyamoto S et al., Am J Respir Crit Care Med. 2000:161(2 Pt 1):487-492 (5.4.25 参照)

26) Benza RL et al., Circulation. 2010:122(2):164-172 (5.4.26 参照)

27) Humbert M et al., Circulation 2010:122(2):156-163 (5.4.27 参照)

28)CLINICAL EXPERT REPORT for ILORIMON. April 2000、バイエル薬品社内資料 (5.4.28 参照)

29) Textual Summary of Intravenous and Oral Application of Iloprost for Pulmonary Hypertension. November 2001、バイエル薬品社内資料 (5.4.29 参照)

30) Olschewski H et al., Ann Intern Med. 1996:124(9):820-824 (5.4.30 参照)

31) McLaughlin VV et al., J Am Coll Cardiol. 2009:54(1 Suppl):S97-107 (5.4.31 参照)

32) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the Clinical Investigations of Medicinal Products for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EMEA/CHMP/EWP/356954/2008): European Medicines Agency 2009. (5.4.32 参照)

33) Benza RL et al., J Heart Lung Transplant. 2011:30(9):982-989 (5.4.33 参照)

34) Mathai SC et al., Am J Respir Crit Care Med. 2012:186(5):428-433 (5.4.34 参照)

35) Montani D et al., Respir Med 2010:104 Suppl 1:S23-32 (5.4.35 参照)

36) Montani D et al., Medicine 2008:87(4):220-233 (5.4.36 参照)

37) Olschewski H et al., Am J Respir Crit Care Med. 1999: 160:600-607 (5.4.37 参照)

38) Galie N et al., J Am Coll Cardiol 2013:62:D60–72 (5.4.38 参照)