

審議結果報告書

令和 4 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 トレプロスト吸入液1.74mg
〔一 般 名〕 トレプロスチニル
〔申 請 者 名〕 持田製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和 4 年 1 月 31 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年11月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] トレプロスト吸入液 1.74 mg
[一 般 名] トレプロスチニル
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年1月31日
[剤形・含量] 1 アンプル (2.9 mL) 中にトレプロスチニル 1.74 mg を含有する吸入液剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量]

通常、成人には、1日4回ネブライザを用いて吸入投与する。1回3吸入（トレプロスチニルとして18 µg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、1回3吸入ずつ、最大9吸入（トレプロスチニルとして54 µg）まで漸増する。3吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を1又は2吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とすること。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和4年9月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] トレプロスト吸入液 1.74 mg
[一 般 名] トレプロスチニル
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年1月31日
[剤形・含量] 1アンプル（2.9 mL）中にトレプロスチニル 1.74 mg を含有する吸入液剤

[申請時の効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはトレプロスチニルとして1日4回（約4時間の間隔）、初回は1回あたり3吸入（18 µg）をネブライザを用いて吸入する。3吸入に対して忍容性が認められない場合は1又は2吸入に減量し、忍容性に応じて3吸入に増量する。忍容性を確認した上で約1～2週間の間隔で1回あたり3吸入ずつ増量して、1日4回、1回あたり9吸入（54 µg）する。忍容性に問題がある場合には、減量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	12
7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	16
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	48
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 United Therapeutics 社により創製された PGI₂ 誘導体である。本薬は PGI₂ と同様、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示すことにより、PAH の病態を改善することが期待される。本剤に先行して本薬の注射剤の開発が行われ、本邦では、2014 年 3 月に「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）」の効能・効果で承認され、2022 年 9 月現在、米国及び欧州を含む 30 以上の国又は地域で承認されている。本剤は本薬の吸入剤であり、携帯型ネブライザ（TD-300）を用いて患者自身が簡便に投与可能な低侵襲性の PGI₂ 製剤として開発された。

本剤は海外では、2009 年 7 月に米国で「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で承認され、2022 年 9 月現在、3 つの国又は地域で承認されている。本邦では、20 年から申請者により本剤の開発が行われ、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果として、製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のトレプロスチニルは、申請者が製造販売している「トレプロスト注射液」の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 アンプル（2.9 mL）あたり、原薬 1.74 mg 含有する吸入液剤である。製剤には、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は溶解・調製、pH 調整・定容、ろ過、無菌ろ過、成型・充填及び包装・表示・保管・試験工程により製造される。また、重要工程としてXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが設定され、重要工程及び包装・表示・保管・試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	40%RH	LDPE 製プラスチックアンプル+アルミラ	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	25%RH 以下	ミネート袋	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、LDPE 製プラスチックアンプルに充填し、アルミラミネート袋で遮光し室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、非臨床薬理試験に関する資料は本薬注射液の初回承認時に評価済みであるが、本薬吸入投与による有効性、並びに心血管系及び呼吸器系の安全性を検討する目的で新たに実施された非臨床薬理試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *Ex vivo* 試験

3.1.1.1 ウサギ摘出灌流肺に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

雌雄ウサギ (各群 4 例以上) から摘出した肺を Krebs-Henseleit 緩衝液で灌流し、トロンボキサン類縁化合物である U46619 (70~160 pmol/kg/min) の持続添加により肺動脈圧を約 25 mmHg まで上昇させた後、換気ガス中に本薬 (75、300 又は 900 ng) ¹⁾ を 10 分間噴霧²⁾ した。その結果、本薬の噴霧を行わない対照群と比べ、肺動脈圧は本薬の用量依存的に低下した。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ラットにおける作用 (CTD 4.2.1.1.2)

麻酔下の雄性ラット (各群 2 例) にトロンボキサン類縁化合物である U44069 (2.5 mg/kg/h) を 15 分間持続静脈内投与し、投与中の肺動脈圧を測定した。その後、本薬 (1.55 mg/mL) をネブライザを用いて 9、17 又は 55 分間吸入投与³⁾ し、本薬の投与終了直後及び投与終了 60 分後に U44069 (2.5 mg/kg/h) を 15 分間持続静脈内投与し、投与中の肺動脈圧を測定した。その結果、本薬はいずれの吸入時間でも投与終了直後及び 60 分後の U44069 による肺動脈圧の上昇抑制が観察された。なお、投与終了 60 分後における抑制の程度は投与終了直後と比較して小さかった。

3.1.2.2 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ウサギにおける作用 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

麻酔下のウサギにトロンボキサン類縁化合物である U46619 (0.5~2 µg/kg/min) を持続静脈内投与して肺動脈圧を約 26 mmHg で安定させた後、本薬 (625 又は 3125 ng) ¹⁾ をネブライザを用いて 10 分間吸入投与し、肺動脈圧、心拍出量、PVR 及び全身動脈圧を測定した。その結果、肺動脈圧は本薬のいずれの用量群でも投与前値と比較して低値であり、PVR は本薬のいずれの用量群でも本薬の吸入を行わない対照群と比較して低値であった。心拍出量は本薬のいずれの用量群でも投与前値と比較して高値を示した。本薬は全身動脈圧に明らかな影響を及ぼさなかった。

¹⁾ 肺内沈着量

²⁾ 灌流と並行して行われた換気を用いる混合ガス (窒素 80.5%、酸素 15%、二酸化炭素 4.5%) 中に噴霧した

³⁾ 推定肺到達用量としてそれぞれ 5.26、10.6 及び 34.1 µg/kg

3.1.2.3 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおける作用（CTD 4.2.1.1.1（参考資料））

ラットにモノクロタリン（60 mg/kg）を単回皮下投与し、28 日後から本薬約 30 ng¹⁾を 1 日 12 回 14 日間吸入投与した。モノクロタリン投与 42 日後における生存率は、本薬の投与を行わない対照群及び本薬群でそれぞれ約 60%及び約 90%であった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 2 のとおりであった。

表 2：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
心 血 管 系	ビーグルイヌ（雌 1 群 4 例）	血圧、心拍数、体温、心電図（テレメトリ法）	0 ^a 、2、20 及び 200 µg/kg 単回投与	静 脈 内 投 与	2 µg/kg 以上：血圧低下、QTcV 間隔短縮 200 µg/kg：体温低下、血圧上昇、心拍数増加、QTcV 間隔延長、PR 間隔短縮、RR 間隔短縮、QRS 間隔延長	4.2.1.3.1
呼吸系	SD ラット（雄 1 群 6 例）	1 回換気量、呼吸数、分時換気量	0 ^a 、299.2、415.7 及び 568.9 µg/kg ^b 単回持続投与	吸 入 投 与	299.2 µg/kg 以上：呼吸数減少、分時換気量減少	4.2.1.3.2

a：クエン酸緩衝液

b：推定肺到達用量の平均値

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の吸入投与による PAH に対する改善効果について

申請者は、本薬の吸入投与による PAH に対する改善効果について、以下のように説明した。摘出灌流肺への噴霧及び種々の肺高血圧症モデル動物への本薬の吸入投与により、肺動脈圧上昇の抑制、肺動脈圧及び PVR の低下、並びに生存率低下の抑制が認められたことから、本薬を吸入投与した場合でも PAH の改善効果が期待できると考える。

機構は、*ex vivo* 試験及び *in vivo* 試験の結果から本薬の吸入投与により本薬の静脈内投与と同様の肺動脈圧の低下作用が示されていることから、本薬を吸入投与した場合でも PAH の改善効果を示すことが期待できると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明した。心血管系に及ぼす本薬の影響について、イヌに本薬 200 µg/kg を静脈内投与した際に血圧上昇が認められた。当該所見は変化の程度が大きかったことから毒性と判断したものの、本薬の薬理作用に起因する血圧低下に対する代償性の交感神経反射と考えており、当該所見が認められなかった用量である 20 µg/kg を静脈内投与したときの本薬の C_{max}（85.7 ng/mL）は臨床最大用量投与時の本薬の C_{max}（1.03 ng/mL）の約 83.2 倍であることから、当該所見が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

呼吸系に及ぼす本薬の影響について、ラットに本薬を吸入投与した安全性薬理試験において最小用量の 299.2 µg/kg から、本薬の皮下投与では認められなかった所見（「トレプロスト注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg」審査報告書（平成 26 年 2 月 5 日）参照）である呼吸数及び分時換気量の減少が認められた。吸入された刺激物質は鼻腔内の神経を刺激することにより呼吸抑制を引き起こすこと

が報告されていること（Bull Math Biol 2008; 70: 555-88）、ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験において吸入濃度 40 µg/L 以上の群で呼吸器に対する局所刺激性による傷害性変化が認められていること（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）等から、当該所見の原因は高濃度の本薬による鼻腔への刺激と考える。臨床における本薬の吸入濃度⁴⁾（75 µg/L）はラットにおいて局所刺激性による傷害性変化が認められた際の本薬の吸入濃度（40 µg/L）よりも高いものの、ヒトでの吸入時間（1 回 1～2 分、1 日 4 回）はラットでの吸入時間（30～240 分）と比較して短いため、吸入部位において本薬が高濃度で長時間曝露されることはないと考え。また、ラットでは鼻部に投与しているのに対し、ヒトでは口から吸入するためラットと比較して鼻腔への本薬の曝露は少ないと考える。以上より、鼻腔への刺激に起因する呼吸機能の低下がヒトで認められる可能性は低く、当該所見が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。心血管系の検討において認められた血圧上昇に関する申請者の説明は妥当であり、臨床上問題となる可能性は低いと判断する。呼吸系の検討において認められた呼吸数及び分時換気量の減少については、本薬投与による鼻腔への刺激と呼吸数への影響の関係を示した成績は提出されておらず、発現機序に関する申請者の説明が妥当とは判断できない。また、呼吸数及び分時換気量の減少はいずれの検討用量でも認められており、臨床最大用量投与時の曝露量との比較では安全域が算出できないことも踏まえると、本薬の呼吸系への影響が臨床上問題となる可能性は低いとは判断できない。したがって、ヒトにおける呼吸器関連の安全性については「7.R.4.2 呼吸器系の局所刺激症状について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、本薬を吸入投与したときの全身循環移行後の分布、代謝及び排泄に関しては本薬注射液の初回承認時に評価済みであるとされ、本薬を吸入投与したときの吸収に関する非臨床薬物動態試験の成績のみが提出された。

ラット及びイヌにおける本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS 法によって測定され、定量下限はともに 0.05 ng/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1、2）

雌雄ラットに本薬を単回吸入投与（吸入時間 15 又は 27 分）したときの本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

⁴⁾ 1 吸入あたりに含まれる本薬 6 µg をネブライザの気体が溜まる部位の体積 80 mL で除して求めた。

表 3：ラットに本薬を単回吸入投与したときの本薬の PK パラメータ ^a

投与量 ^b (μg/kg)	吸入時間 (min)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL/F (mL/h/kg)
0.42	15	雄	0.202	20	—	—	—
		雌	0.205	15	—	—	—
雄		1.10	15	7.3	0.376	8588	
雌		1.42	15	7.3	0.651	4959	
雄		2.49	15	65.8	1.12	5820	
雌		2.14	15	34.4	0.877	7434	
6.8	27	雄	1.43	27	112.2	0.93	7522
		雌	1.62	27	81.6	1.17	6018
雄		6.64	27	52.8	2.63	7783	
雌		5.85	27	66.0	2.42	8472	
70.3		雄	19.63	27	59.4	11.62	6193
		雌	14.28	27	74.4	11.57	6219

雌雄各 12 例、a：平均血漿中濃度推移から算出、b：推定肺到達用量の平均値（推定肺到達用量の平均値＝分時換気量×吸入濃度×吸入時間×肺到達率/100÷体重）、—：算出せず

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2.1、2）

雌雄ラットに本薬を 13 週間反復吸入投与したときの本薬の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4：雌雄ラットに本薬を 13 週間反復吸入投与したときの本薬の PK パラメータ ^a

投与量 ^b ($\mu\text{g/kg/day}$)	吸入時間 (min)	性別	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
7.0	20	雄	1	13.3	54.6	5.40
			30	23.0	36.2	8.72
			80	15.7	39.4	5.92
		雌	1	10.8	56.3	4.88
			30	19.1	29.9	7.18
			80	26.8	30.8	9.75
66.6	30	雄	1	131.4	27.7	63.5
			30	158.4	21.5	75.9
			80	121.5	20.1	67.9
		雌	1	107.1	34.3	45.6
			30	104.2	33.2	47.2
			80	78.6	40.8	40.0
463.5	225	雄	1	185.0	99.6	460
			30	279.0	42.1	615
			80	563.7	69.3	1195
		雌	1	266.3	84.2	608
			30	169.0	31.1	433
			80	212.0	43.2	505

雌雄各 9 例、a：平均血漿中濃度推移から算出、b：推定肺到達用量の平均値（推定肺到達用量の平均値＝分時換気量×吸入濃度×吸入時間×肺到達率/100÷体重）

雌雄イヌに本薬を 13 週間反復吸入投与したときの本薬の PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：雌雄イヌに本薬を 13 週間反復吸入投与したときの本薬の PK パラメータ^a

投与量 ^a ($\mu\text{g/kg/day}$)	吸入時間 (min)	性別	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
107.3	15	雄	3	1	31.8 $\pm$ 23.5	19.3 $\pm$ 1.4	14.7 $\pm$ 7.2
				38	58.8 $\pm$ 40.4	19.2 $\pm$ 2.6	19.0 $\pm$ 6.6
				88	44.6 $\pm$ 19.0	18.0 $\pm$ 3.4	18.8 $\pm$ 6.8
		雌	3	1	18.8 $\pm$ 2.0	17.9 $\pm$ 1.0	10.1 $\pm$ 0.7
				38	65.0 $\pm$ 12.7	21.3 $\pm$ 1.2	21.7 $\pm$ 4.5
				88	54.5 $\pm$ 10.4	20.5 $\pm$ 3.9	21.2 $\pm$ 6.0
322.1	6	雄	3	1	143.6 $\pm$ 59.8	20.3 $\pm$ 1.7	57.7 $\pm$ 22.7
				38	523.7 $\pm$ 253.0	18.5 $\pm$ 2.4	110.7 $\pm$ 31.9
				88	346.7 $\pm$ 53.7	21.0 $\pm$ 2.2	82.0 $\pm$ 17.2
		雌	3	1	143.3 $\pm$ 60.8	24.8 $\pm$ 5.1	57.4 $\pm$ 15.1
				38	340.0 $\pm$ 196.1	23.9 $\pm$ 4.7	93.6 $\pm$ 45.3
				88	337.7 $\pm$ 75.5	25.5 $\pm$ 4.9	80.8 $\pm$ 7.8
1557.9	30	雄	5	1	627.4 $\pm$ 215.1	20.9 $\pm$ 3.7	509.2 $\pm$ 232.9
				38	1326.8 $\pm$ 698.3	21.0 $\pm$ 3.7	647.0 $\pm$ 252.5
				88	1706.4 $\pm$ 1090.7	21.0 $\pm$ 5.0	530.9 $\pm$ 272.8
		雌	5	1	622.2 $\pm$ 200.2	20.9 $\pm$ 4.3	476.3 $\pm$ 201.3
				38	1494.0 $\pm$ 644.4	21.7 $\pm$ 4.4	665.3 $\pm$ 260.9
				88	1169.5 $\pm$ 658.6	22.8 $\pm$ 2.7	412.5 $\pm$ 116.2

平均値 $\pm$ 標準偏差、^a：推定肺到達用量の平均値（推定肺到達用量の平均値＝分時換気量 $\times$ 吸入濃度 $\times$ 吸入時間 $\times$ 肺到達率/100 $\div$ 体重）

4.2 分布

新たな試験成績は提出されていない。

4.3 代謝

新たな試験成績は提出されていない。なお、ヒトの肝及び肺のミクロソーム及びS9を用いた*in vitro*代謝に関する検討から本薬は肺ではほとんど代謝されず、主に肝臓において代謝されることが示されている（「6.2.1.1 *In vitro*代謝」の項参照）。

4.4 排泄

新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の吸入剤を開発するにあたり非臨床薬物動態が適切に評価されており、本剤を臨床使用の際の特段の懸念は、非臨床薬物動態の観点からは示されていないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びがん原性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性が実施された（表 6）。

表 6：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 ^a (µg/kg)	主な所見	概略の致死量 (µg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	65、193、333、667、1009	≥667：努力呼吸、呼吸数増加、衰弱	>1009	4.2.3.1.1
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	560、840、3190、4800	≥3190：皮膚の発赤、活動性低下 4800：体温低下、横臥位、嘔吐、運動失調	>4800	4.2.3.1.2

a：推定肺到達用量の平均値（推定肺到達用量の平均値＝分時換気量×吸入濃度×吸入時間×肺到達率/100÷体重）

5.2 反復投与毒性試験

ラット（1 及び 13 週間）及びイヌ（1 及び 13 週間）を用いた反復吸入投与毒性試験が実施された（表 7）。ラット（1 及び 13 週間）では無毒性量が得られなかった。イヌ（13 週間）の反復吸入投与毒性試験における無毒性量（107.3 µg/kg/日）での本薬の AUC_{0-t} は、18.8 ng・h/mL（雄）及び 21.2 ng・h/mL（雌）であり、本薬を臨床最大用量（216 µg/日）でヒトに吸入投与したときの AUC_{0-t}（3.90 ng・h/mL）と比較して、4.82～5.44 倍であった。本薬投与に起因した変化として、精巣毒性所見（精上皮の変性、精巣の小型化等）、心毒性所見（心筋変性、線維化等）、呼吸器毒性所見（鼻腔及び喉頭の扁平上皮化生、肺出血等）等が認められた。これらの所見のうち、①精巣毒性所見及び②心毒性所見は以下の検討結果から、いずれも臨床使用上の問題はないと申請者は判断した（呼吸器毒性所見については「5.R.1 鼻腔及び喉頭への影響について」及び「5.R.2 肺出血について」の項参照）。

① 精巣毒性所見（精上皮の変性、精巣の小型化等）

下記の点を踏まえると、ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験で認められた精巣毒性所見は、本薬投与時にチューブ式ホルダーで一定の時間（20～225 分）拘束されたことによるストレス、本薬の血管拡張作用及び密閉環境での拘束による精巣温度の上昇に起因するものと想定され、臨床使用で同様の所見が生じる可能性は低い。

- 本薬注射液を用いた毒性試験では同様の精巣毒性所見は認められていないこと
- チューブ式ホルダーによる 2 時間の拘束又は実験的な潜在辜丸による放熱障害は、精細胞のアポトーシスを発現させること（Hum Reprod 1999;14:1806-10、Biol Reprod 1994;51:865-72）
- チューブ式ホルダーによる保定と比較してストレス負荷が低いと想定される懸垂保定で実施したイヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験では認められていないこと

② 心毒性所見（心筋変性、線維化等）

下記の点を踏まえると、ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験で認められた心毒性所見は、本薬の血圧低下作用に対する代償性の心拍数の増加、及び本薬投与時にチューブ式ホルダーで拘束したストレスによる心筋への負荷の増加に起因した可能性が高く、臨床使用で同様の所見が生じる可能性は低い。

- ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験で使用された鼻部吸入曝露法は一般的に拘束によるストレスが大きい方法であり、断続的な拘束ストレスにより増加したカテコールアミンの心拍数や血圧の上昇作用、及び心臓内小血管の収縮作用により心筋壊死を引き起こすことが報告されていること（Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614、Exp Toxic Pathol 1998; 50: 283-93）
- ラット心筋虚血-再灌流傷害モデルにおいて、断続的な拘束ストレスは非拘束よりも心筋梗塞巣を拡大させることが報告されていること（Am J Physiol 1998;274:R470-5）

- チューブ式ホルダーによる保定と比較してストレス負荷が低いと想定される懸垂保定で実施したイヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験において最高用量の 1557.9 µg/kg/日でも心毒性所見は認められていないこと

表 7：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (µg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	1 週	0 ^a 、289、415、 528	全身毒性 ≥289：流涎、網状赤血球の増加、肺重量の増加、 肝臓重量の増加(雌)、胸腺の萎縮及び重量減少(雄) ≥415：平均血小板容積の増加 528：体重増加抑制、血小板数の減少(雄)、胸腺 の萎縮及び重量減少(雌) 局所毒性 ≥289：鼻腔の所見(呼吸上皮の過形成及び扁平上 皮化生、杯細胞の過形成及び肥大(雄))、喉頭の 過形成及び扁平上皮化生、肺の出血、肺の暗赤色部 及び陥凹部(雌)	289 未満	4.2.3.1.1
雌雄ラット (SD)	吸入	13 週 (1 回/日) + 4 週休薬	0 ^a 、7、66.6、 463.5	死亡：7.0(雄 1/15 例)、原因不明 ^b 463.5(雄 2/20 例、雌 2/20 例)、原因不明 ^c 全身毒性 ≥7：体重増加抑制 ^d 、副腎皮質の肥大、心筋変性及 び線維化、精上皮の変性 ≥66.6：摂餌量低下、分時換気量減少、白血球数及 びリンパ球数の減少(雄)、肺重量の増加、副腎重 量の増加、甲状腺重量の増加、胸腺重量の減少、副 腎の肥大及び退色(雌)、精巣の小型化、精巣上体 内の精子減少及び消失 463.5：体温の低下、運動失調、部分閉眼、被毛粗剛、 被毛の赤色化、努力呼吸、活動性の低下、筋緊張の 低下、精巣重量の減少、網状赤血球数の増加、平均 血小板容積の増加、血小板数の減少、副腎の肥大及 び退色(雄)、肝臓の所見(退色、多巣性壊死及び 炎症)、副腎皮質球状層細胞の空胞化、胸腺リンパ 系組織の萎縮及び壊死 局所毒性 ≥7：鼻腔杯細胞の過形成及び肥大、喉頭の扁平上 皮化生、肺の出血、肺の暗赤色部位 ≥66.6：鼻腔の呼吸上皮変性及び再生 463.5：鼻腔の所見(好中球浸潤、呼吸上皮の潰瘍、 嗅上皮の変性及び再生) 回復性あり(心筋変性及び線維化を除く)	7 未満	4.2.3.2.1
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	1 週 (1 回/日)	0 ^a 、530、860、 2990・2280 ^e	全身毒性 ≥530：軟便 ^f 、液状便 ^f 、体重増加抑制 ≥860：嘔吐、流涎、振戦、運動失調、心拍数の増 加 2990・2280：衰弱、心筋変性及び壊死、皮膚の発赤 局所毒性 ≥860：鼻腔呼吸上皮の再生 2990・2280：鼻腔の所見(亜急性炎症及び潰瘍、呼 吸上皮の扁平上皮化生)(雌)	530 未満	4.2.3.1.2
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	13 週 (1 回/日) +	0 ^a 、107.3、 322.1、1557.9	死亡：1557.9(雌 1/15 例)、嘔吐物の誤嚥による窒 息死	107.3	4.2.3.2.2

		4 週休薬		全身毒性 ≧107.3 : 軟便^f、液状便^f ≧322.1 : 嘔吐、脱糞、洞性頻脈、摂餌量減少 1557.9 : 活動性の低下、運動失調、円背位、横臥位、脱水、流涎、振戦、腹側皮膚の赤色化、散瞳、努力呼吸、異常呼吸音、体重増加抑制、血小板数の減少（雄）、平均血小板容積の増加 局所毒性 ≧322.1 : 鼻腔呼吸上皮の変性及び再生、喉頭線毛上皮の変性 1557.9 : 鼻腔の所見（杯細胞の過形成及び肥大、扁平上皮の潰瘍（雄）、呼吸上皮の潰瘍、扁平上皮の変性及び壊死（雌））、肺の出血 回復性あり		
--	--	-------	--	---	--	--

a : クエン酸緩衝液

b : 採血部位付近に出血痕が認められたことから採血の影響により死亡した可能性が高いと申請者は説明した。

c : 雌 1 例は、採血部位付近に出血痕が認められたことから採血の影響により死亡した可能性が高いと申請者は説明した。

d : 本薬 7.0 µg/kg 群で認められた体重増加抑制は、検疫・馴化期間が他の群と比較して 1 週間長くなったことによる、初回投与日の体重の違いに起因して生じた可能性が高く、毒性学的意義は低いと申請者は説明した。

e : 一般状態の悪化により、投与 4 日目から 2280 µg/kg/日に減量した。

f : 本薬注射液の臨床使用に際しても発現が知られている事象であり、注射液の使用時と同様に管理されれば、臨床的に問題にはならないと申請者は説明した。

5.3 がん原性試験

rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた長期発がん性試験が実施された（表 8）。本薬の投与に関連する腫瘍性変化は認められなかった。

表 8：がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	群構成及び結果						非発がん量	添付資料 CTD	
雌雄マウス (トランスジェニック rasH2)	経口 ^b	26 週間	主な病変	用量	(mg/kg/日)					雌：15 mg/kg/日 雄：20 mg/kg/日	4.2.3.4.2.1
					0 ^a /0 ^a	3/5	7.5/10	15/20	陽性対照 ^c		
				匹	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 15		
			腫瘍性病変	匹							
			非腫瘍性病変	尿細管の再生及び変性（雄）							
雌雄ラット (SD)	吸入	2 年	主な病変	用量	(μg/kg/日)					36.90 μg/kg/日	4.2.3.4.1.2
					0 ^d	0 ^e	5.93	12.28	36.90		
				匹	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60		
			腫瘍性病変	なし							
			非腫瘍性病変	尿路上皮の過形成（雌）、膀胱炎（雌）、甲状腺 C 細胞限局性過形成（雌）							
雌雄ラット (SD)	経口	2 年	主な病変	用量	(mg/kg/日)					10 mg/kg/日	4.2.3.4.1.3
					0 ^a	1	3	10			
				匹	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60			
			腫瘍性病変	なし							
			非腫瘍性病変	脾臓の腺房細胞の萎縮							

a：注射用滅菌水

b：トレプロスチニル DEA が用いられ、用量はトレプロスチニル量で記載した。

c：ウレタンを雌雄いずれも 1000 mg/kg/日で投与した。

d：空気

e：クエン酸緩衝液

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 鼻腔及び喉頭への影響について

申請者は、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験で認められた鼻腔及び喉頭の毒性所見（扁平上皮化生等）について、変化の程度が極く軽度又は軽度であること及び他の傷害性変化を伴わないことを踏まえると、ヒトで安全性上問題となる可能性は低いと説明した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明に加えて、鼻腔及び喉頭の所見は回復性が認められていることを踏まえると、当該所見がヒトで安全性上問題となる可能性は低いと判断する。ただし、毒性試験では咽喉刺激感等の患者の主訴に基づく事象に関する検討はできないことから、ヒトにおける鼻腔及び喉頭に対する影響については、「7.R.4.2 呼吸器系の局所刺激症状について」の項で引き続き検討する。

5.R.2 肺出血について

申請者は、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験で認められた肺出血について、以下のように説明した。本薬 7.0 µg/kg 群で認められた肺出血は、マクロファージ集簇は極く軽度又は軽度であり、肺にはこれらの所見に伴う他の炎症性又は変性性的変化は認められなかったことから、発現してから間もない出血である可能性が高く、安楽殺時の手技に起因した出血であると想定され、毒性学的意

義は低いと考える。一方で、66.6 µg/kg 以上の群で認められた肺出血は、炎症及び赤血球食細胞の増加を伴っていたため、本薬に起因した毒性所見である可能性が高い。66.6 µg/kg 群及び 463 µg/kg 群における、本薬の吸入濃度はそれぞれ 44.0 µg/L 及び 40.3 µg/L と類似していることを踏まえると、肺出血は吸入濃度依存的に生じた可能性がある。13 週間反復吸入投与毒性試験の吸入時間 (30～225 分/日) と比較して、臨床使用時の吸入時間 (1～2 分/回、4 回/日) は短いことを踏まえると、当該所見が臨床使用で認められる可能性は高くないと考えるものの、臨床使用時の吸入濃度 (約 75 µg/L) は、ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験で本薬 66.6 µg/kg 以上を投与した際の吸入濃度を上回ることから、ヒトで肺出血が生じるリスクは否定できない。なお、ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、肺出血が認められなかった推定肺到達用量 36.90 µg/kg は、保守的 (肺到達率 100%) なヒト推定肺到達量 (3.60 µg/kg) と比較して 10 倍であり、当該用量における AUC_{0-t} (32.3～38.9 ng・h/mL) 及び C_{max} (39.8～54.0 ng・h/mL) は、本薬を臨床最大用量 (216 µg/日) でヒトに吸入投与したときの AUC_{0-t} (3.90 ng・h/mL) 及び C_{max} (1.32 ng・h/mL) と比較して、それぞれ 8.3～10 倍及び 30～41 倍であった。

機構は、以下のように考える。反復吸入投与毒性試験で認められた肺出血について、吸入濃度を考慮すれば臨床使用での発現が懸念されるという説明は妥当であり、ヒトで同様の所見が認められる可能性は否定できないことから、ヒトでの肺出血リスクについて、「7.R.4.2 呼吸器系の局所刺激症状について」の項で引き続き検討する必要がある。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MD711102 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験) ではいずれも本薬の市販予定製剤が使用された。また、本剤の臨床試験ではネブライザとして、Optineb、TD-100 又は TD-300 が使用されたが、申請者は、これら 3 種類のネブライザ間で構造及び機能は大きく変わらず、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX は類似していたことから、ネブライザの違いが本剤の PK、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えると説明している。

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS 法により測定され、定量下限は 0.01 ng/mL であった。

6.1.1 絶対的 BA 試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験、CTD 5.3.3.1.2 (参考資料)、実施期間 20XXXX 年 XXXX 月)

外国人健康成人を対象に、本薬を吸入投与したときの絶対的 BA を検討する目的で、本薬 18 若しくは 36 µg をネブライザ (Optineb) を用いて単回吸入投与、又は本薬を 15 ng/kg/min で 60 分間持続静脈内投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：3 日間以上)。

本薬を単回吸入又は持続静脈内投与したときの PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を単回吸入又は持続静脈内投与したときの PK パラメータ

投与経路	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	BA ^b (%)
吸入	18 µg	18	0.354±0.137	0.2556±0.08430	0.08	0.53±0.14	61.52±18.26
	36 µg	18	0.698±0.141	0.6115±0.1751	0.17	0.76±0.34	74.05±15.72
静脈内	15 ng/kg/min	18	1.46±0.284	1.427±0.2367	1.00	0.70±0.43	—

a：中央値、b：吸入投与時の用量補正した AUC_{0-∞}／静脈内投与時の用量補正した AUC_{0-∞}

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1)

ヒトの肝及び肺のミクロソーム及びS9に本薬1又は10 µmol/Lを添加し、NADPH又はNADPH及びUDPGA存在下37°Cで60分間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体残存率は、肝ミクロソームでは13.3%～22.7%、肝S9では49.3%～85.2%、肺ミクロソームでは98.8%～104%、肺S9では94.9%～115%であり、本薬は肺ではほとんど代謝されず、主に肝臓で代謝されることが示唆された。

6.2.1.2 シルデナフィル及びボセンタンとの相互作用に関する *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.6.1)

ヒト初代培養肝細胞に本薬 DEA 1 又は 25 ng/mL を添加し、37°Cでインキュベーションしたときの CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 に対する誘導作用を検討した。本薬 DEA の添加により 1/3 例で CYP2C19 活性に軽度の増加が認められたことを除き、本薬 DEA は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 に対する明らかな誘導作用を示さなかった。

ヒト初代培養肝細胞を用いて、本薬 DEA (1 又は 25 ng/mL)、シルデナフィル (500 ng/mL) 及びボセンタン (2000 ng/mL) の代謝に対する各薬剤の影響を検討したところ、本薬 DEA はシルデナフィル及びボセンタンの代謝に影響を及ぼさず、シルデナフィル及びボセンタンは本薬 DEA の代謝に影響を及ぼさなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人における単回投与試験 (MD711101 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20 年 月 ～ 月)

日本人健康成人を対象に、本薬 18 又は 36 µg をネブライザ (TD-100) を用いて単回吸入投与したときの本薬の PK を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：1 日間)。本薬を単回吸入投与したときの PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10：本薬を単回吸入投与したときの PK パラメータ

投与量 (µg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
18	12	0.42633±0.06633	0.33941±0.07531	0.1667	0.4523±0.0955
36	12	0.86983±0.18213	0.70202±0.17909	0.1667	0.5229±0.1382

a：中央値

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711102 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 20 年 月～継続中）

日本人 PAH 患者を対象に、本薬 1 回 6～54 µg をネブライザ（TD-300）を用いて 1 日 4 回 12 週間反復吸入投与したとき、本薬を 1 回量として 54 µg 投与された 12 例における本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11：本薬 1 回 54 µg を吸入投与したときの PK パラメータ

1 回投与量 (µg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
54	12	1.03467±0.54191	1.04735±0.60064 ^b	0.1667	0.7219±0.1115 ^b

a：中央値、b：11 例

6.2.3.2 海外第Ⅳ相試験（RIN-PH-402 試験、CTD 5.3.3.2.1（参考資料）、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本薬をネブライザ（Optineb）を用いて 1 日 4 回 30 日以上吸入投与している外国人 PAH 患者を対象に、任意の 1 日の 1 回目の本薬投与時の PK を検討した。本薬を 1 回量として 54 µg 投与された 11 例における本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本薬 1 回 54 µg を吸入投与したときの PK パラメータ

1 回投与量 (µg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
54	11	1.3572±0.90954	1.504036±1.1892665	0.167	0.715±0.1836

a：中央値

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害被験者の PK（TDE-PH-120 試験、CTD 5.3.3.3.1（参考資料）、実施期間 20 年 月～ 月）

外国人の血液透析を要する末期腎疾患（CL_{cr}：30 mL/min 未満）被験者、及び末期腎疾患被験者と性別、体重及び年齢を対応させた正常腎機能（CL_{cr}：80 mL/min 超）被験者各 8 例に、本薬 DEA（経口剤）1 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13：本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

被験者	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
末期腎疾患被験者（透析後）	8	0.82225±0.413343	3.49888±1.517226	4.50	2.617±1.1557
末期腎疾患被験者（透析前）	8	0.55088±0.280954	3.16191±2.056864	4.04	2.132±1.1075
正常腎機能被験者	8	0.70175±0.153335	4.71263±2.507452	5.54	3.556±1.7024

a：中央値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬の吸入投与時の PK の国内外差について、以下のように説明した。健康成人に本薬 18 又は 36 µg を単回吸入投与した国内外の臨床試験（MD711101 試験及び LRX-TRIUMPH BA.001 試験）で得られた本薬の PK パラメータ（表 9 及び 10）を比較した結果、日本人と外国人で本薬の PK に大きな

差異は認められなかった。また、PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711102 試験）及び海外第Ⅳ相試験（RIN-PH-402 試験）の結果に基づき、本薬 54 µg を吸入投与したときの本薬の PK の国内外差を評価したところ、日本人と外国人で本薬の PK に大きな差異は認められなかった。

以上より、本薬を吸入投与したときの PK に大きな国内外差はないと考えた。

機構は、提出された試験成績を踏まえると、本薬を吸入投与したときの PK に大きな国内外差はないとの申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.2 肝機能障害患者への投与について

肝機能障害患者への投与に関して、既承認の本薬注射液の添付文書では本薬の血中濃度が増加する懸念から、通常の開始用量の半量から投与開始し、慎重に増量する旨規定されている一方で、本剤の添付文書（案）では用量調節等が規定されていなかったことから、機構は、肝機能障害患者への本剤の投与に関する注意喚起の妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬を肝機能障害患者に皮下投与した場合に肝機能正常被験者と比較して本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）が高いことを踏まえ、本剤の海外添付文書と同様に、肝機能障害患者では本剤を慎重に増量する旨注意喚起するが、以下の理由から、開始用量の減量は不要と考えた。

- 本剤の開始用量（1 回本薬 18 µg）での本薬の 1 日あたり（1 日 4 回吸入投与）の曝露量（ C_{max} : 0.43 ng/mL、1 日あたりの AUC : 1.31 ng·h/mL）⁵⁾ は、本薬注射液の肝機能障害患者に対する開始用量（0.625 ng/kg/min）で本薬を持続皮下又は静脈内投与したときの本薬の C_{ss} （持続皮下投与 : 0.07 ng/mL、持続静脈内投与 : 0.05 ng/L、以下同順）及び 1 日あたりの AUC（1.62 ng·h/mL、1.29 ng·h/mL）⁶⁾ と比較して、 C_{max} は一過性に高くなるものの、AUC は同程度となると考える。また、肝機能障害患者に本剤を投与した場合に、本薬の C_{max} は肝機能正常患者の 4.40 倍となることが示されているが、肝機能障害患者に本剤を開始用量である 1 回 18 µg で投与したときに想定される本薬の C_{max} （1.88 ng/mL）は、本剤 1 回 84 µg 投与時の忍容性が確認された海外第Ⅰ相試験（RIN-PH-102 試験）での本薬の C_{max} （平均値 : 1.58 ng/mL、範囲 : 0.820～2.773 ng/mL）や QT/QTc 評価試験（RIN-PH-103 試験）での本薬の C_{max} （平均値 : 1.80 ng/mL、範囲 : 0.441～3.589 ng/mL）の範囲内であること。
- 肝機能障害による本薬の肝代謝の低下により、肺局所から全身循環に移行した後の本薬の曝露量が増加すると考えるが、本剤を 1 回用量として 18 µg から開始し、54 µg までの範囲で漸増投与した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711102 試験）において全身性の有害事象の発現割合が本剤の用量増加に伴い増加する傾向は認められなかったこと。
- 2020 年 5 月 22 日～2021 年 5 月 21 日及び 2021 年 5 月 22 日～2022 年 5 月 21 日の各 1 年間の本剤の海外製造販売後の安全性情報において、肝機能障害患者⁷⁾ への本剤の投与により有害事象がそれぞ

⁵⁾ 本剤の国内第Ⅰ相試験（MD711101 試験）の結果から、 C_{max} は 0.43 ng/mL、1 日あたりの AUC は、本剤は間歇投与される薬剤であり、次の投与までに血漿中から消失すると考えられることから、 AUC_{last} （0.32846 ng·h/mL）の 4 倍として 1.31 ng·h/mL と推定

⁶⁾ 本薬注射液の国内第Ⅰ相試験（MD070123N12 試験）の結果から推定

⁷⁾ 病歴として、MedDRA SMQ「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害」、「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」、「肝感染」、「明確にアルコール関連と報告された肝障害」又は「妊娠関連の肝障害」に該当する患者を肝機能障害患者と定義した。

れ 33 例 169 件（重篤 35 件、非重篤 134 件）及び 26 例 99 件（重篤 41 件、非重篤 58 件）報告されているが、報告された重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定されていること。

機構は、以下のように考える。本剤を肝機能障害患者に投与した場合に肝機能正常被験者と比較して本薬の曝露量が高いことを踏まえ、肝機能障害患者では本剤を慎重に増量する旨の注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当と判断する。一方で、申請者が外国人健康成人で本剤の忍容性が確認されている 1 回あたり 84 µg で本剤を吸入投与したときの本薬の C_{max} を基に、肝機能障害患者への投与に際して開始用量の減量は不要としていることについては、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711102 試験）では安全性を考慮して肝機能障害のない PAH 患者に 1 回 18 µg から本剤の投与を開始し、忍容性が確認された患者でのみ増量する規定であったこと（「7.R.7 用法・用量について」の項参照）を踏まえると適切ではないと考える。したがって、肝機能障害患者で国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711102 試験）で示された安全性を担保するために、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711102 試験）の開始用量である 1 回 18 µg で本剤を吸入投与したときの本薬の C_{max} を大きく超えないよう用量調節を行うことが適切と考え、添付文書において、本剤を肝機能障害患者に投与する場合には、肝機能障害の重症度に応じて開始用量を 1 回あたり 6 又は 12 µg に減量することを考慮する旨注意喚起することが妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 14 に示す 5 試験が提出された（PK 及び PD については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 14：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	RIN-PH-102	I	健康成人	40 例	本剤 54、72、78、84 又は 90 µg を単回吸入投与	PK 安全性
評価	国内	MD711101	I	健康成人	12 例	本剤 18 又は 36 µg を単回吸入投与	PK 安全性
	国内	MD711102	Ⅱ / Ⅲ	PAH 患者	17 例	本剤 18 µg 1 日 4 回（4 時間間隔）で開始し、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量し、7 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 18 µg ずつ、最大 54 µg 1 日 4 回まで増量し、計 52 週間吸入投与	有効性 安全性 PK
	海外	LRX-TRIUMPH 001	Ⅲ	PAH 患者	235 例	プラセボ又は本剤 18 µg 1 日 4 回（4 時間間隔）で開始し、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg 1 日 4 回まで減量し、忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6、12 又は 18 µg ずつ、最大 54 µg 1 日 4 回まで増量し、計 12 週間吸入投与	有効性 安全性
	海外	LRX-TRIUMPH 001 の継続投与期	Ⅲ	PAH 患者（LRX-TRIUMPH 001 試験の治験薬投与が完了した被験者）	206 例	本剤 18 µg 1 日 4 回（4 時間間隔）で開始し、忍容性に問題がない場合は、1 回量として 18 µg ずつ、最大 72 µg 1 日 4 回まで増量して吸入投与	安全性 有効性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験、CTD 5.3.3.1.3（参考資料）、実施期間 20 年 月～ 月）

外国人健康成人を対象に、本剤を単回投与したときの PK 及び安全性を検討する目的で、プラセボ又は本剤 54、72、78、84 若しくは 90 µg をネブライザ（Optineb）を用いて単回吸入投与する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された（本剤群：各用量群 6 例、プラセボ群：10 例、計 40 例）。

無作為化された 40 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合及びいずれかの群で 2 例以上に発現した事象は表 15 のとおりであり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。

表 15：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (10 例)	本剤群				
		54 µg (6 例)	72 µg (6 例)	78 µg (6 例)	84 µg (6 例)	90 µg (6 例)
有害事象	20.0 (2)	33.3 (2)	50.0 (3)	33.3 (2)	66.7 (4)	83.3 (5)
頭痛	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (4)
悪心	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
咽喉刺激感	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	33.3 (2)	33.3 (2)	16.7 (1)	33.3 (2)	33.3 (2)
振戦	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	33.3 (2)
多汗症	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
胸部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
胸痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
気道刺激症状	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)

%（発現例数）

7.1.2 国内第 I 相試験（MD711101 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20 年 月～ 月）

日本人健康成人を対象に、本剤を単回投与したときの PK 及び安全性を検討する目的で、本剤 18 又は 36 µg をネブライザ（TD-100）を用いて単回吸入投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（目標被験者数：各群 6 例、計 12 例、休薬期間：2 日間）。

無作為化された 12 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は本剤 36 µg 投与時に 1 例（嘔吐）認められ、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711102 試験、CTD 5.3.5.2.1、2、実施期間 20 年 月～継続中、データカットオフ：20 年 月）

日本人 PAH 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された（目標被験者数：治験薬投与例として 15 例以上（治験薬投与後の PVRI 及び 6MWD のデータを有する被験者を 12 例以上含む）⁸⁾）。

投与開始後 12 週間が主要投与期とされ、本剤 18 µg 1 日 4 回（4 時間間隔）で開始して、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量し、7 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 18 µg ずつ（医師の判断で 6 又は 12 µg ずつ増量することも可能とされた）、最大 54 µg 1 日 4 回まで増量することとされた。本剤の吸入投与はネブライザ（TD-300）を用いることとされた。主要投与期終了後は継続投与期Ⅰ（40 週間）に移行することとされ、その後、被験者が継続投与を希望した場合は継続投与期Ⅱ（本剤が市販されるまでの期間）に移行することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 75 歳以下の PAH 患者（肺高血圧症臨床分類第 1 群のうち、IPAH、HPAH、薬物・毒物誘発性 PAH、並びに結合組織病又は HIV 感染症に伴う PAH に該当）とされた。

- 安静時平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上
- 安静時肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下
- 安静時 PVR が 5 Wood 単位（400 dyn·sec/cm⁵）以上
- 6MWD が 200 m 以上

試験期間を通じてプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（PGI₂誘導体制剤、PGI₂製剤、PGI₂受容体作動薬製剤、以下「PGI₂系薬剤」）の併用、主要投与期のみ強心薬及び免疫抑制剤（静脈内又は皮下投与）の併用は禁止された。また、ERA、PDE-5 阻害薬、sGC 刺激薬、利尿薬、長期酸素療法、カルシウム拮抗薬及び免疫抑制剤（経口投与）については、スクリーニング時の右心カテーテル検査から主要投与期終了まで用法・用量を変更しないこととされた。

主要投与期及び継続投与期の成績は以下のとおりであった。

①主要投与期

登録された 17 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、その全例で有効性に関するデータが収集されたことから、同 17 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。主要投与期中の中止例は 1 例認められ、中止理由は有害事象であった。FAS における、PAH の臨床分類の内訳は、IPAH 又は HPAH が 15 例、結合組織病に伴う PAH が 2 例、ベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、クラスⅡが 11 例、クラスⅢが 6 例であり、クラスⅠ及びクラスⅣの患者は登録されなかった。主要投与期の治験薬の投与期間（中央値（範囲））は 85.0（81～91）日であった。治験薬の 1 回あたりの投与量を 54 µg まで増量した被験者の割合は 76.5%（13/17 例）であり、最大投与量までの増量に要した日数（平均値±標準偏差）は、34.8±21.7 日であった。

⁸⁾ 本剤の効果がイロprostと同程度であると仮定し、イロprostの国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の 12 週間後におけるベースラインからの PVRI 変化率（-22.04±19.99%）（「ベンテイビス吸入液 10 µg」審査報告書（平成 27 年 8 月 10 日））を参考に、12 週間後におけるベースラインからの PVRI 変化率の平均値の両側 95%CI の上限が 0%未満となることを検出力 80%又は 90%で示すための必要被験者数は 9 又は 11 例であったが、日本人 PAH 患者における本剤の安全性の検討が必要であることも考慮して、目標被験者数を治験薬投与例として 15 例以上とした。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 週間後までの PVRI の変化率及び副次評価項目であるベースラインから投与 12 週間後までの PVRI の変化量は表 16 のとおりであった。

表 16：ベースラインから投与 12 週間後までの PVRI の変化率及び変化量（FAS）

PVRI 値 ^a （Wood 単位・m ² ）		ベースラインからの 変化率 ^{a, b} [両側 95%CI] （%）	ベースラインからの 変化量 ^{a, b} [両側 95%CI] （Wood 単位・m ² ）
ベースライン	11.621±2.670（17 例）	-39.43±25.53 [-52.55, -26.30]	-4.675±2.999 [-6.217, -3.133]
投与 12 週間後（LOCF） ^c	6.946±2.946（17 例）		

a：平均値±標準偏差

b：治験薬投与 15 分後及び 30 分後のうち、最も低い値（最良値）を用いた。

c：主要投与期中で中止した 1 例についても投与 12 週間後の観察・検査および評価を完了したため、投与 12 週後の PVRI 値の欠測症例は認められなかった。

また、副次評価項目であるピーク時⁹⁾6MWD（平均値±標準偏差）は、ベースライン時で 487.8±112.4 m、投与 12 週間後（LOCF）で 512.6±116.5 m であり、ベースラインから投与 12 週間後までの変化量は 24.8±34.2 m であった。

安全性について、有害事象は 100.0%（17/17 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（9 例）、咳嗽（8 例）、咽喉刺激感（5 例）、上咽頭炎（4 例）、頭部不快感、ほてり、口腔咽頭不快感及び悪心（各 3 例）、並びに浮動性めまい、口腔咽頭痛、胸痛、血圧低下及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 2 例）であった。

死亡、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（咳嗽・咽喉刺激感）に認められ、いずれの事象も因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

②継続投与期 I

主要投与期を完了した 16 例が継続投与期 I に移行し、全例で治験薬が 1 回以上投与されたことから安全性解析対象集団とされ、その全例で有効性に関するデータが収集されたことから、同 16 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。継続投与期 I の治験薬の投与期間¹⁰⁾（中央値（範囲））は 364.5（352～377）日であった。主要評価期を含め、治験薬の 1 回あたりの投与量を 54 µg まで増量した被験者の割合は 87.5%（14/16 例）であり、最大投与量までの増量に要した日数（平均値±標準偏差）は、36.1±26.9 日であった。

ベースラインから投与 52 週間後までの WHO 機能分類の変化は、改善 31.3%（5/16 例）、不変 68.8%（11/16 例）であり、悪化した被験者は認められなかった。

ピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインからの変化量は、表 17 のとおりであった。

⁹⁾ 治験薬投与 10～60 分後に実施した。

¹⁰⁾ 主要投与期も含む。

表 17：ピーク時⁹⁾ 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (FAS)

	測定値	変化量
ベースライン (16 例) ^a		
平均値±標準偏差	495.4±111.5	—
中央値	526.0	—
投与 24 週間後 (15 例)		
平均値±標準偏差	519.8±124.7	28.1±30.7
中央値	566.0	29.0
投与 32 週間後 (14 例)		
平均値±標準偏差	518.4±114.9	28.2±47.6
中央値	548.0	29.5
投与 40 週間後 (15 例)		
平均値±標準偏差	535.8±125.4	43.4±51.8
中央値	572.0	42.0
投与 52 週間後 (16 例)		
平均値±標準偏差	531.7±123.1	36.3±55.0
中央値	566.0	39.0

a：主要投与期のベースライン時の値

有害事象は 81.3% (13/16 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、発熱 (5 例)、下痢 (4 例) 並びに上咽頭炎、上気道感染、頭痛、浮動性めまい、動悸、ほてり、嘔吐、蕁麻疹及び注射部位疼痛 (各 2 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (肺炎・肺血栓症) に認められ、いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2005 年 6 月～20 年 月)

外国人 PAH 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が海外 31 施設で実施された (目標被験者数：登録被験者数として各群 110 例、計 220 例¹¹⁾)。

投与期間は 12 週間とされ、用法・用量は、プラセボ又は本剤を 18 µg 1 日 4 回 (4 時間間隔) で開始し、忍容性に問題がある場合は、4 週間後までに限り 6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量し、忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6、12 又は 18 µg ずつ、最大 54 µg を 1 日 4 回まで増量することとされた。本剤の吸入投与はネブライザ (Optineb) を用いて行うこととされた。なお、試験期間を通じてボセンタン (用法・用量は 125 mg 1 日 2 回) 又はシルデナフィル (用法・用量は被験者毎に設定) を登録前と同じ用法・用量で併用することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 75 歳以下の PAH 患者 (IPAH、家族性 PAH¹²⁾)、並びに膠原病性血管疾患、HIV 感染症又は食欲抑制剤に伴う PAH に該当) とされた。

- 無作為化前の 3 カ月以上の間、ボセンタン又はシルデナフィルを一定用量で継続している
- 安静時平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上
- 安静時肺毛細血管楔入圧又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- 安静時 PVR が 3 mmHg/L/min 超

¹¹⁾ 原発性肺高血圧症患者を対象としたエボプロステノールの臨床試験 (New Engl J Med 1996; 334:296-301) を参考に、ピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインから 12 週間後までの変化量のプラセボ群との群間差を 35 m、標準偏差を 75 m と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 90% として算出した結果、群間で有意差を検出するために必要な被験者数は 1 群 100 例であった。被験者の脱落率は 10% と想定して、目標被験者数を 1 群 110 例、計 220 例とした。

¹²⁾ 家族性 PAH は HPAH と同義であるため、以降は「HPAH」と記載する。

- 6MWD が 200 m 以上 450 m 以下
- NYHA 心機能分類がⅢ又はⅣ度

試験期間を通じてシルデナフィル以外の PDE 阻害薬及びプロスタノイドの併用、並びに抗凝固薬を除く PAH 治療薬（ERA、カルシウム拮抗薬等）の用量変更及び投与中止は禁止された。

無作為割付けされた 235 例（プラセボ群 120 例、本剤群 115 例、以下同順）が ITT とされ、有効性解析対象集団とされた。また、これら 235 例（120 例、115 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

治験中止例は 23 例（10 例、13 例）に認められ、中止理由の内訳は有害事象 11 例（4 例、7 例）、同意撤回 8 例（5 例、3 例）、PAH 悪化 3 例（0 例、3 例）、死亡 1 例（1 例、0 例）であった。

ITT における、PAH の臨床分類の内訳は、IPAH 又は HPAH が 131 例（67 例、64 例）、膠原病性血管疾患に伴う PAH が 77 例（37 例、40 例）、その他が 27 例（16 例、11 例）、ベースラインでの NYHA 心機能分類の内訳は、クラスⅢが 230 例（118 例、112 例）、クラスⅣが 5 例（2 例、3 例）、併用した肺血管拡張薬の内訳はボセンタン 165 例（88 例、77 例）、シルデナフィル 70 例（32 例、38 例）であった。治験薬の 1 回あたりの投与量を 54 µg まで増量した被験者の割合はプラセボ群で 88.3%（106/120 例）、本剤群で 78.3%（90/115 例）であり、最大投与量までの増量に要した日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 22.0±17.4 日、本剤群で 23.0±18.3 日であった。

有効性について、主要評価項目のピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインから投与 12 週後までの変化量は表 18 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（ $p=0.00044^{13)}$ ）。

表 18：ピーク時⁹⁾ 6MWD (m) のベースラインから投与 12 週後までの変化量 (ITT)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン		
例数	120	115
平均値±標準偏差	350.5±68.7	346.1±62.9
中央値	361.0	359.0
12 週後 ^{a, b}		
例数	120	115
平均値±標準偏差	349.8±94.4	359.7±90.9
中央値	360.0	366.0
変化量		
例数	120	115
平均値±標準偏差	-0.7±57.4	13.6±76.6
中央値	3.0	21.6
群間差の中央値° [95%CI]	20.0 [8.0, 32.8]	

a：12 週後の吸入直後の測定値を用いて算出した。

b：欠測値について、欠測理由が①死亡、PAH の悪化による治験の中止、症状進行による 6 分間歩行試験の未実施、又は承認済み PAH 治療薬の新たな追加の場合は最悪値を補完、②有効性欠如による治験の中止の場合は背景情報をマッチングさせたプラセボ群の平均値を補完、③それ以外の場合は LOCF による補完を実施した。

c：群間差の中央値は Hodges-Lehmann 法により推定した。

安全性について、有害事象はプラセボ群 83.3%（100/120 例）、本剤群 87.8%（101/115 例）に認められ、いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象は表 19 のとおりであった。

¹³⁾ PAH の臨床分類（IPAH 又は HPAH、膠原病性血管疾患に伴う PAH、HIV 感染症に伴う PAH、食欲抑制剤に伴う PAH、その他）、ベースラインの 6MWD を調整因子としたノンパラメトリック共分散分析

表 19：いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)
咳嗽	29.2 (35)	53.9 (62)
頭痛	21.7 (26)	40.9 (47)
悪心	10.8 (13)	19.1 (22)
浮動性めまい	15.0 (18)	15.7 (18)
潮紅	0.8 (1)	14.8 (17)
咽喉刺激感	8.3 (10)	13.9 (16)
上気道感染	11.7 (14)	8.7 (10)
口腔咽頭痛	5.8 (7)	11.3 (13)
疲労	10.0 (12)	8.7 (10)

%（発現例数）

死亡は、プラセボ群 1 例（突然死）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はプラセボ群 13 例、本剤群 9 例に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は、PAH（2 例、3 例）、失神（1 例、2 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（うっ血性心不全 1 例）、本剤群 4 例（PAH 2 例、下痢・腹痛及び失神各 1 例）に認められ、本剤群において PAH が認められた 1 例は転帰が「回復したが影響が残った」とされたが、その他の事象はいずれも転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.3%（4/120 例）、本剤群 6.1%（7/115 例）に認められ、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は、頭痛（0 例、2 例）及び疲労（1 例、2 例）であった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験の継続投与期、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 20 年 月 ～20 年 月）

外国人 PAH 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 30 施設で実施された。

本試験は、LRX-TRIUMPH 001 試験の長期継続投与試験であり、本剤の用法・用量は、本剤を 18 µg 1 日 4 回（4 時間間隔）で開始し、忍容性に問題がない場合は、1 回量として 18 µg ずつ、最大 72 µg を 1 日 4 回まで増量することとされた。

主な選択基準は、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した被験者のうち、LRX-TRIUMPH 001 試験の選択基準（ボセンタン及びシルデナフィルの投与に関する基準を除く）及び除外基準を満たし、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤以外の PAH 治療薬を投与している患者とされた。

試験期間を通じてプロスタノイドの併用は禁止された。

LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した被験者 212 例のうち、206 例が本試験に組み入れられ、この全例で治験薬が 1 回以上投与されたことから、安全性解析対象集団かつ有効性解析対象集団とされた。治験中止は 59.2%（122/206 例）に認められ、中止理由は有害事象 18.0%（37/206 例）、PAH の悪化 13.6%（28/206 例）及び死亡 10.7%（22/206 例）であった。治験薬の投与期間¹⁴⁾（中央値（範囲））は 118.9（0.1～284.3）週であった。治験薬の 1 回あたりの投与量を 72 µg まで増量した被験者の割合は 42.2%（87/206 例）であり、最大投与量までの増量に要した日数（平均値±標準偏差）は 211.9±293.5 日であった。

¹⁴⁾ LRX-TRIUMPH 001 試験における本剤の投与期間を含む。

LRX-TRIUMPH 001 試験のベースラインから LRX-TRIUMPH 001 試験の長期継続投与試験終了時までの NYHA 機能分類の変化は、改善 26.1% (52/199 例)、不変 61.8% (123/199 例)、悪化 12.1% (24/199 例) であった。ピーク時⁹⁾ 6MWD の LRX-TRIUMPH 001 試験のベースラインからの変化量は、表 20 のとおりであった。

表 20：ピーク時⁹⁾ 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

	ベースライン時 ^a	各評価時点	変化量
6 カ月後 (170 例)			
平均値±標準偏差	354.0±78.5	382.4±85.3	28.3±57.1
中央値	365.2	387.5	27.6
12 カ月後 (152 例)			
平均値±標準偏差	354.3±78.9	385.7±84.4	31.4±57.1
中央値	365.0	390.0	31.0
18 カ月後 (134 例)			
平均値±標準偏差	353.3±81.0	379.1±97.5	25.8±73.2
中央値	364.6	387.0	32.0
24 カ月後 (118 例)			
平均値±標準偏差	354.4±83.0	367.3±111.9	12.9±86.2
中央値	364.6	374.5	18.4
36 カ月後 (63 例)			
平均値±標準偏差	364.1±82.9	377.0±106.8	12.8±70.7
中央値	375.0	394.0	15.0
48 カ月後 (31 例)			
平均値±標準偏差	363.0±74.3	379.5±96.0	16.5±62.4
中央値	393.0	410.0	22.0
60 カ月後 (7 例)			
平均値±標準偏差	322.1±77.3	315.6±103.3	-6.6±89.8
中央値	340.0	280.0	32.0

a：LRX-TRIUMPH 001 試験において、本薬群の患者では LRX-TRIUMPH 001 試験のベースライン時の値、プラセボ群の患者では LRX-TRIUMPH 001 試験の投与 12 週間後の値

有害事象は 95.6% (197/206 例) に認められ、いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21：10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (206 例)
咳嗽	39.3 (81)
頭痛	30.6 (63)
上気道感染	21.8 (45)
悪心	21.8 (45)
PAH	19.4 (40)
呼吸困難	18.4 (38)
上咽頭炎	15.0 (31)
浮動性めまい	15.0 (31)
胸痛	13.6 (28)
下痢	13.1 (27)
嘔吐	13.1 (27)
肺炎	12.6 (26)
気管支炎	12.1 (25)
四肢痛	12.1 (25)
口腔咽頭痛	11.7 (24)
疲労	10.2 (21)

% (例数)

死亡に至った有害事象¹⁵⁾は25例に認められ、複数例に認められた事象はPAH及び敗血症性ショック¹⁶⁾（各4例）、肺炎及び右室不全（各2例）であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は51.5%（106/206例）に認められ、10%以上に認められた事象はPAH（12.6%）であった。投与中止に至った有害事象は24.8%（51/206例）に認められ、複数例に認められた事象はPAH（18例）、咳嗽（6例）、悪心（5例）、頭痛（4例）、肺炎、肺塞栓症及び右室不全（各2例）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、PAH治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）（https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf（最終確認日：2022年9月16日））において、PAHと診断された場合には速やかに肺血管拡張薬を中心とした薬物療法を開始することが推奨されている。現在、本邦では肺血管拡張薬として、プロスタサイクリン経路、エンドセリン経路及び一酸化窒素経路を標的とした薬剤が用いられ、合併症等を考慮して肺血管拡張薬の投与経路を選択し、PAHの重症度、改善度等に応じて単剤療法又は異なる作用機序を有する薬剤の併用療法を選択することとされ、吸入剤は低リスクの軽症患者に初期単剤療法、低リスクの重症患者及び中リスクの軽症患者に初期併用療法として使用することが推奨されている。

第5回肺高血圧症ワールドシンポジウムに基づき作成されたESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドラインにおいて、本剤の単剤療法はWHO機能分類クラスⅢ及びⅣのPAH患者に対してそれぞれ推奨度Ⅰ¹⁷⁾及びⅡb¹⁸⁾、本剤を含む併用療法はシルデナフィル又はボセンタンとの逐次併用療法、及びその他の

¹⁵⁾ 治験薬の投与中止15日後までの集計とした。

¹⁶⁾ 肺炎に伴う敗血症性ショックを含む。

¹⁷⁾ is recommended/is indicated

¹⁸⁾ may be considered

肺血管拡張薬との逐次併用療法がそれぞれ WHO 機能分類クラスⅡ～Ⅳの患者に対して、推奨度Ⅱa¹⁹⁾又はⅡbで推奨されている。本邦の肺高血圧症治療ガイドラインはESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドラインに準拠していることを踏まえると、本邦のPAH治療における本剤の臨床的位置付けもESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドラインと同様と考える。

本剤と他のPGI₂系薬剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験は実施していないものの、エポプロステノール及び本薬注射液は、カテーテル留置による侵襲や中心静脈カテーテル感染のリスクを伴うだけでなく、持続注入ポンプを常時携帯する必要があることから、治療に抵抗感を示す患者が少なくないと考ええる。既承認の吸入剤であるイロprostは、1日に6～9回の吸入が必要であることに加え、吸入準備や洗浄等の管理が煩雑であるから、患者のコンプライアンス低下に繋がる可能性が指摘されている(呼吸 2016; 64: 588-92、Respir Care 2015; 60: 794-802)。経口剤であるセレキシパグについては、ESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドラインにおいて、WHO 機能分類クラスⅡ～Ⅲ及びクラスⅣのPAH患者に対してそれぞれ推奨度Ⅰ及びⅡaで推奨されているものの、頭痛、下痢、悪心等の全身性有害事象による中止例が報告されている(J Clin Med 2019; 8: 481)。以上より、本剤は、既存のPAH治療薬と同様に、新たにPAH治療を行う場合の第一選択薬の1つ、又は異なる作用機序のPAH治療薬との併用療法で用いることが可能な薬剤として、新たな選択肢になるものと考ええる。

既承認のPGI₂系薬剤から本剤、又は本剤から既承認のPGI₂系薬剤への切替えについては、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいて、PAHのリスク評価を定期的に行って治療戦略を見直すことが提言されており(呼吸器ジャーナル 2019; 67: 594-602)、外国人PAH患者を対象に実施された本剤の観察研究(RIN-PH-403試験)においてエポプロステノール若しくは本薬注射液から本剤、又は本剤からエポプロステノール若しくは本薬注射液へ切り替えられた患者がそれぞれ9例及び41例認められ、これらの患者で切替えによる特段の懸念は認められていないことを踏まえると、重症度の変化に応じてPGI₂系薬剤の注射液と本剤を切り替えることが想定される。また、上述のとおり、イロprostはコンプライアンス、セレキシパグは全身性有害事象の懸念があり、MD711102試験及びRIN-PH-403試験においてこれらのPGI₂系薬剤から本剤に切り替えられた患者がそれぞれ7例及び7例認められ、これらの患者で切替えによる特段の懸念は認められていないことから、吸入剤や経口剤からの本剤への切替えも想定される。

機構は、以下のように考える。PAH治療戦略について、近年では、WHO 機能分類クラスⅡの患者に対する早期からの積極的な治療開始が推奨されており(J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60-72)、単剤での治療効果が不十分な症例やクラスⅢ及びⅣの患者には、PGI₂系薬剤、ERA及びPDE-5阻害薬又はsGC刺激薬から作用機序の異なる複数の薬剤を選択して併用することが推奨されている。申請者の説明のとおり、PGI₂系薬剤及び吸入剤のPAH治療薬としての臨床的位置付けは国内外のガイドラインで明確にされており、本邦のPAH治療における本剤の位置付けも、海外のガイドラインと同様になると推察される。

本剤と他のPGI₂系薬剤の有効性及び安全性を厳密に比較することは困難であるが、エポプロステノールや本薬注射液の投与には持続注入ポンプの携帯が必要であることに加え、疼痛やカテーテル刺入部位の感染のリスクがある。また、経口剤であるセレキシパグはクラスⅡ及びⅢの患者に対して本邦の肺高血圧症治療ガイドラインで推奨クラスⅠとなっているが、頭痛、下痢等の全身性有害事象が多く報告さ

¹⁹⁾ should be considered

れていること、吸入剤であるイロプロストは1日の吸入回数が多く、使用するネブライザの管理が煩雑であるためコンプライアンスの維持が困難な患者もいること等を考慮すると、剤形の異なる PGI₂ 系薬剤の中から患者の生活スタイル、製剤の使いやすさ、有害事象等を考慮して、本剤を選択することにより患者の治療に対する忍容性や生活の質が向上する場合があると判断する。

以上より、本剤が本邦の医療現場に提供された場合、本剤は PGI₂ 系薬剤の吸入剤及び経口剤と同様に、PAH 治療の単剤療法、又は ERA 及び PDE-5 阻害薬若しくは sGC 刺激薬との併用療法における新たな PAH 治療の選択肢となるため、臨床的意義があると判断する。

7.R.2 本剤の開発計画について

7.R.2.1 PAH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について

申請者は、PAH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について、以下のように説明した。内因性民族的要因について、2020 年度における本邦の PAH の特定医療費受給者証所持者数は 4230 人であり（令和 2 年度衛生行政報告例、統計表、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数、年齢階級・対象疾患別（<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000032155828&fileKind=1>（最終確認日：2022 年 9 月 16 日）））、同年の本邦の総人口約 1 億 2615 万人（令和 2 年国勢調査 人口等基本集計結果 結果の概要（https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2020/kekka/pdf/outline_01.pdf（最終確認日：2022 年 9 月 16 日）））から算出すると本邦の PAH の罹患率は 100 万人あたり 33.5 人程度と推定される。海外の PAH の罹患率は 100 万人あたり約 12～50 人と報告されており（Circ J 2017; 82: 275-82）、国内外の罹患率に明らかな差はないと考える。また、本邦のレジストリ研究（Circ J 2017; 82: 275-82）及び海外のレジストリ研究（Circulation 2010; 122: 164-72）において、PAH 患者の男女比はそれぞれ 1 : 3.20 及び 1 : 3.67、年齢（平均値±標準偏差）は 43.9±16.9 及び 50.4±16.8 歳、主な PAH の基礎疾患は IPAH 又は HPAH が 55.6%及び 49.4%、結合組織病に伴う PAH が 25.4%及び 23.9%、WHO 機能分類はクラス I が 2.1%及び 8.5%、クラス II が 33.9%及び 37.8%、クラス III が 50.8%及び 48.2%、クラス IV が 13.2%及び 5.5%と報告されており、いずれの項目についても国内外に明らかな差はないと考える。また、本剤投与時の曝露量についても国内外で大きく異ならなかった（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）。したがって、内因性民族的要因は国内外で大きく異なるものと考ええる。

外因性民族的要因について、本邦では海外と比べて肺血行動態の改善を目指すための PAH 治療薬の増量や併用をより積極的に推奨している等の治療アルゴリズムに差異はあるものの、生命予後の改善を期待して治療を行うという目標に違いはなく、診断基準や重症度分類にも大きな違いはないと考える。また、LRX-TRIUMPH 001 試験実施当時の欧米と現在の本邦では、PGI₂ 系薬剤のベラプロスト及びセレキシパグ、ERA のアンブリセンタン及びマシテンタン、PDE-5 阻害薬のタダラフィル、並びに sGC 刺激薬のリオシグアトの承認状況に違いはあるものの、LRX-TRIUMPH 001 試験及び MD711102 試験のいずれも、治験薬投与開始の一定期間前から投与期間終了まで併用する PAH 治療薬の用法・用量を固定することを規定していたことから、PAH 治療薬の承認状況の違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は小さいと考える。

以上を踏まえると、国内外の内因性及び外因性民族的要因について、海外臨床試験成績を利用する上で問題となる違いはないと考えた。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因について、PAH の病態及び本剤投与時の PK に大きな国内外差はないものの、外因性民族的要因に関しては国内外差がないとまでは言えないと考える。ま

た、LRX-TRIUMPH 001 試験及び MD711102 試験の被験者背景には、試験の実施時期の違い、及び本邦では近年 PAH 治療薬の早期からの併用療法の開始や短期間での増量が行われていることにより、組入れ時点で使用されていた PAH 治療薬の種類や数といった違いが認められた。しかしながら、試験組入れ後も使用する ERA、PDE-5 阻害薬及び sGC 刺激薬については、スクリーニング時から試験薬投与期間を通して用法・用量を変更しないよう規定されていたことを踏まえると、PAH 治療薬の使用法の国内外差が本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は可能な限り抑えられているものと判断する。

以上より、国内外の内因性及び外因性民族的要因について、海外臨床試験成績を利用する上で問題となる違いはないと判断する。

7.R.2.2 試験デザイン及び海外の臨床試験成績を利用することの妥当性について

申請者は、MD711102 試験の試験デザイン及び海外試験成績を含む臨床データパッケージの妥当性について、以下のように説明した。

LRX-TRIUMPH 001 試験との比較を可能にするため、MD711102 試験の試験デザインは LRX-TRIUMPH 001 試験を参考に計画したものの、PAH は希少疾患であり、本邦の PAH 患者数が限られる中で本剤の安全性情報を可能な限り多く集積することが重要と考え、プラセボ対照試験ではなく、非盲検非対照試験とした。また、非盲検非対照試験であっても本剤の有効性を適切に評価できるよう主要評価項目は 6MWD よりも客観的な指標である PVRI の変化率とした一方、試験間の有効性を比較するために副次評価項目として LRX-TRIUMPH 001 試験の主要評価項目である 6MWD を含む複数の共通する有効性評価項目を設定した。

選択基準及び併用薬に関する規定については、MD711102 試験開始時点での本邦の肺高血圧症治療ガイドラインの記載、他の PAH 治療薬の承認状況等を踏まえ、LRX-TRIUMPH 001 試験から変更することとした。LRX-TRIUMPH 001 試験では PVR の情報を取得していなかったため、PVR に関する選択基準の変更の影響は不明であったものの、以下の理由から選択基準及び併用薬の規定の変更は本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えないと考えた。

- ・ WHO 機能分類に関する選択基準の変更については、PVR 及び併用薬に関する選択基準の変更を踏まえると、MD711102 試験は PAH 治療薬を 1 又は 2 剤投与しても十分な治療効果が得られない重症度の高い患者が組み入れられると想定されたことから、LRX-TRIUMPH 001 試験と同じ基準を設定しなくても、LRX-TRIUMPH 001 試験と同様にクラスⅢの患者が大部分を占めると見込まれたこと
- ・ 6MWD に関する選択基準の変更については、LRX-TRIUMPH 001 試験の部分集団解析からベースラインの 6MWD の違いは本剤の有効性評価に大きな影響は与えないことが明らかになっていたこと（表 22）
- ・ 併用薬については、いずれの試験でも本剤の治療効果に及ぼす影響を抑えるように用量の変更等を制限したこと

MD711102 試験では試験計画時の想定と異なり、結果的に WHO 機能分類クラスⅡの患者が 64.7%（11/17 例）組み入れられたものの、部分集団解析の結果、WHO 機能分類がクラスⅡ及びⅢの集団でピーク時⁹⁾ 6MWD の変化量に大きな違いはみられなかったことから（表 33）、試験間のベースライン時の WHO 機能分類の違いが本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。また、MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験の患者背景を比較した結果、選択基準を変更した項目以外では、男性及び IPAH 又は HPAH の割合が LRX-TRIUMPH 001 試験より MD711102 試験で高く、体重が LRX-TRIUMPH 001 試

験より MD711102 試験で低かったものの、性別で本剤のピーク時⁹⁾ 6MWD の変化量に異なる傾向は認められていないこと、PAH の基礎疾患（IPAH/HPAH、結合組織病に伴う PAH、その他の PAH）及び体重（60 kg 以上、60 kg 未満）の部分集団間ではピーク時⁹⁾ 6MWD の変化量に差は認められているものの、いずれの部分集団でもピーク時⁹⁾ 6MWD の改善が認められていることから、MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験の患者背景の違いは本剤の有効性評価に影響を及ぼすものではないと考える（表 22）。

表 22：MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH001 試験における被験者背景別のピーク時⁹⁾ 6MWD（m）のベースラインから投与 12 週後までの変化量（FAS）

		MD711102 試験 (17 例)	LRX-TRIUMPH 001 試験	
			プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)
全体集団	例数	17	120	115
	変化量			
	平均値±標準偏差	24.8±34.2	−0.7±57.4	13.6±76.6
	中央値	34.0	3.0	21.6
ベースラインの 6MWD ^a				
360 m 未満	例数	2	56	54
	変化量			
	平均値±標準偏差	−21, 84 ^b	−5.5±56.4	26.7±57.6
	中央値	31.5	1.5	28.5
360 m 以上	例数	15	55	47
	変化量			
	平均値±標準偏差	23.9±30.6	11.6±45.4	28.1±37.3
	中央値	34.0	6.0	20.0
併用した PAH 治療薬の数 ^a				
0 剤	例数	1	0	0
	変化量			
	平均値±標準偏差	−21 ^b	—	—
	中央値	−21.0	—	—
1 剤	例数	3	111	101
	変化量			
	平均値±標準偏差	31.7±10.2	3.0±51.7	27.4±49.0
	中央値	36.0	5.0	27.0
2 剤	例数	13	0	0
	変化量			
	平均値±標準偏差	26.7±36.8	—	—
	中央値	34.0	—	—
性別 ^a				
男性	例数	7	21	20
	変化量			
	平均値±標準偏差	24.4±43.4	15.7±48.2	34.7±50.5
	中央値	35.0	6.0	28.8
女性	例数	10	90	81
	変化量			
	平均値±標準偏差	25.0±28.7	0.1±52.3	25.6±48.7
	中央値	31.5	3.0	27.0
体重 ^a				
60 kg 未満	例数	10	26	17
	変化量			
	平均値±標準偏差	26.9±28.9	5.6±58.4	47.9±35.4
	中央値	35.0	7.5	54.0
60 kg 以上	例数	7	85	84
	変化量			

	平均値±標準偏差	21.7±43.0	2.2±49.9	23.2±50.4
	中央値	24.0	4.0	20.8
PAH の基礎疾患 ^a				
IPAH 又は HPAH	例数	15	63	57
	変化量			
	平均値±標準偏差	27.2±34.3	2.3±52.2	28.7±52.0
	中央値	35.0	6.0	33.0
結合組織病に伴う PAH ^c	例数	2	33	34
	変化量			
	平均値±標準偏差	-21, 34 ^b	-4.3±49.1	13.2±34.5
	中央値	6.5	-1.2	6.0
その他の PAH	例数	0	15	10
	変化量			
	平均値±標準偏差	—	21.9±54.1	67.9±53.5
	中央値	—	5.0	62.5

a：欠測補完なし

b：個別値

c：LRX-TRIUMPH 001 試験は膠原病性血管疾患に伴う PAH

有効性の比較について、MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験のピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインから投与 12 週後までの変化量は表 22 のとおりであり、MD711102 試験では、LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群と比較して 10 m 以上高値であった。当該差異は LRX-TRIUMPH 001 試験では MD711102 試験と異なり、投与 12 週後の 6MWD に欠測値が認められ、保守的な補完が行われた（「7.2.2 海外第Ⅲ相試験」の項参照）ためと考えた。実際、欠測値を補完しなかった場合の LRX-TRIUMPH 001 試験における本剤群（101 例）の変化量は、平均値±標準偏差が 27.4±49.0 m、中央値が 27.0 m であり、MD711102 試験の結果と大きく異ならなかった。

また、安全性についても、全般的な有害事象の発現状況は、吸入投与による局所刺激や血管拡張作用に関連する有害事象が多く、その発現割合に MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験の間で大きな違いは認められなかった（「7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」及び「7.2.2 海外第Ⅲ相試験」項参照）。

以上を踏まえ、国内外の内因性及び外因性民族的要因について大きな違いはないこと（「7.R.2.1 PAH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について」の項参照）、MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験の試験デザイン及び被験者背景の違いが有効性評価に及ぼした影響は限定的と判断できること、並びに 12 週時におけるピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインからの変化量は MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群で大きく異なることから、海外臨床試験成績も利用して日本人での有効性及び安全性を説明することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外における本剤の有効性及び安全性の類似性を検討する目的で MD711102 試験が実施されたことを踏まえると、MD711102 試験の試験デザインは LRX-TRIUMPH 001 試験とできる限り同一とすることが適切と考える。しかしながら、両試験の実施時期が■年以上異なっており、その間に、PAH 患者を対象とした臨床試験の主要評価項目として 6MWD が用いられなくなったこと（「7.R.3 有効性について」の項参照）、肺血行動態評価のための右心カテーテル検査の実施状況に関する国内外の医療環境の違い、使用可能な PAH 治療薬の数や種類等の医療環境が変化したこと等を MD711102 試験のデザインに反映したことは妥当と判断する。また、申請者の説明を踏まえると、MD711102 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ない。当該試験は非盲検非対照試験として実施されたものの、申請者が説明するように試験登録前から使用している PAH 治療薬の有効性評価への

影響を可能な限り抑制する方策が採られていることに加え、主要評価項目とされた PVRI は客観的な指標であること等を考慮すると、本剤の有効性について一定の評価は可能であると判断する。国内外の臨床試験に登録された患者背景の比較においては、MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験のベースラインの 6MWD、併用薬の数、性別、体重及び PAH の基礎疾患において差異が認められたものの(表 22)、申請者の説明を踏まえると、これらの患者背景の違いによる本薬の有効性評価への影響は大きくはないと判断する。さらに、国内外の第Ⅲ相試験で共通の有効性評価項目であるピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインからの変化量については、両試験で同様に改善傾向が認められている。

以上の検討に加え、内因性及び外因性民族的要因に関する検討(「7.R.2.1 PAH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について」の項参照)、並びに国内外の臨床試験における本剤群の用量分布及び安全性の成績に大きな違いが認められなかったこと(「7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」、「7.2.2 海外第Ⅲ相試験」及び「7.R.4 安全性について」の項参照)も考慮すると、海外臨床試験の成績も参考に日本人 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

7.R.3 有効性について

申請者は、LRX-TRIUMPH 001 試験及び MD711102 試験の主要評価項目の妥当性、並びに各試験で認められた本剤の有効性の臨床的意義について、以下のように説明した。LRX-TRIUMPH 001 試験では、主要評価項目をピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインから投与 12 週間後までの変化量とした。LRX-TRIUMPH 001 試験の計画時点では運動耐容能の指標である 6MWD は、PAH 患者の予後を予測する重要な指標と考えられており(Circulation 2010; 122: 156-63、Circulation 2010; 122: 164-72)、現在までに承認されている多くの PAH 治療薬の第Ⅲ相試験で主要評価項目とされていた。LRX-TRIUMPH 001 試験において、ベースラインから投与 12 週間後までのピーク時⁹⁾ 6MWD の変化量はプラセボ群と比較して本剤群で有意に大きく、プラセボ群との群間差の中央値[95%CI]は 20.0 [8.0, 32.8] m であった(「7.2.2 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。MD711102 試験の副次評価項目としてピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインから投与 12 週間後までの変化量を評価した結果、日本人 PAH 患者においても本剤投与により同様にピーク時⁹⁾ 6MWD の改善傾向が認められ(表 22)、その変化量は他の PAH 治療薬の臨床試験成績と大きな相違はなかった。以上から、本剤は 6MWD の改善について臨床的意義のある有効性を示したと考える。

MD711102 試験では、主要評価項目をベースラインから投与 12 週間後までの PVRI の変化率とした。血行動態パラメータである PVR は、PAH 患者の予後と相関すると報告されており(Circulation 2010; 122: 164-72)、PVR を体表面積で補正した PVRI とともに PAH 治療薬の効果判定に用いられている。MD711102 試験において、ベースラインから投与 12 週間後までの PVRI の変化率(平均値±標準偏差)は -39.43±25.53%であり、両側 95%CI の上限が 0 を下回った(「7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項参照)。本剤と臨床的位置付けが類似する既承認の PAH 治療薬であるイロプロスト及びセレキシパクの国内臨床試験における PVRI のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであり、間接的な比較であることに加え、試験デザイン等の違いにより比較に限界はあるものの、本剤投与時の有効性の大きさは既承認の PGI₂系薬剤と大きく異ならないと考える。

以上を踏まえると、日本人 PAH 患者においても本剤投与により臨床的に意義のある有効性が期待できると考える。

表 23：本剤及び PGI₂ 系薬剤の国内臨床試験における
PVRI (Wood 単位・m²) のベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤 MD711102 試験 (17 例)	イロプロスト 15503 試験 ^a (21 例)	セレキシパグ AC-065A201 試験 ^b (33 例)
ベースライン時			
平均値±標準偏差	11.62±2.67	11.59±5.53	13.46±4.88
中央値	11.34	9.97	12.76
評価時期 ^c			
平均値±標準偏差	6.95±2.95 ^d	9.16±5.06 ^d	11.02±5.07
中央値	6.70 ^d	8.51 ^d	10.32
変化量			
平均値±標準偏差	-4.68±3.00 ^d	-2.43±2.24 ^d	-2.44±2.28
中央値	-4.49 ^d	-1.64 ^d	-2.32

a：「ベンテイビス吸入液 10 µg」審査報告書（平成 27 年 8 月 10 日）

b：「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）

c：本剤及びイロプロストは投与 12 週間後、セレキシパグは投与 16 週間後

d：12 週時の治験薬投与後に複数回測定して最良値を用いた。

機構は、以下のように考える。PAH 治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、6MWD は、PAH の重症度や生命予後と相関があるとの報告 (Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-92) があり、2004 年に改訂された ACC ガイドライン (J Am Coll Cardiol 2004; 43: 48S-55S) において、PAH 治療薬の臨床試験の主要評価項目として推奨されていたことから、これまで国内外で承認された PAH 治療薬の臨床試験の多くで主要評価項目として 6MWD が用いられてきた。そのような状況で実施された LRX-TRIUMPH 001 試験において主要評価項目を 6MWD としたことは妥当である。

一方、第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウムではエンドポイントとして臨床転帰の重要性が提唱され、PAH 治療薬の有効性は臨床的悪化に至るまでの時間を評価することが推奨されており (J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107)、さらに第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいても、PAH 治療薬の第Ⅲ相試験は無作為化試験とし、エンドポイントは morbidity/mortality イベントとする必要があると議論された (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D82-91)。しかしながら、PAH は希少疾患であり、本邦のみで morbidity/mortality イベントを主要評価項目とした検証試験を実施できる可能性はほとんどないことから、MD711102 試験では PAH 患者の予後と関連し (Circulation 2010; 122: 164-72)、かつ客観的なパラメータである PVRI のベースラインからの変化率を主要評価項目としたことは妥当である。

MD711102 試験におけるベースラインから投与 12 週間後までの PVRI の変化率及び変化量 [95%CI] は、それぞれ -39.43±25.53 [-52.55, -26.30] % 及び -4.675±2.999 [-6.217, -3.133] Wood 単位・m² と血行動態改善効果が示され、また、MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験の成績の比較にあたっては、両試験の実施時期の違い等を考慮する必要がある（「7.R.2.2 試験デザイン及び海外の臨床試験成績を利用することの妥当性について」の項参照）が、ベースラインから本剤投与 12 週間後までのピーク時⁹⁾ 6MWD 変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 24.8±34.2 m、13.6±76.6 m であり、いずれも改善傾向が認められ、明確な試験間差はみられなかった。以上より、日本人 PAH 患者において臨床的に意義のある本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.4 安全性について

本申請において提出された臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、本剤では本薬注射液で認められた全身性の有害事象に加え、呼吸器系の局所刺激症状の発現が認められているものの、

適切な注意喚起を実施することで管理可能であり、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.4.1 血管拡張作用による事象について

申請者は、本薬の血管拡張作用により想定される低血圧事象²⁰⁾及び失神関連事象²¹⁾について、以下のように説明した。本剤及び本薬注射液の臨床試験における低血圧事象及び失神関連事象の発現状況は、表 24 のとおりであり、本剤において本薬注射液と比較して発現割合が著しく高い傾向は認められなかった。全身曝露の観点からも、本剤 54 µg を 1 日 4 回吸入投与したときの C_{max} (平均値±標準偏差) は 1.03467±0.54191 ng/mL (表 11) であり、本薬注射液の国内臨床試験における C_{ss} (平均値±標準偏差) (皮下投与時 : 2.6231±3.13635 ng/mL (投与量の平均値 : 21.8598 ng/kg/min) 、静脈内投与時 : 4.2416±2.76893 ng/mL (投与量の平均値 : 33.5112 ng/kg/min)) と比較して低く、本剤投与時に本薬注射液投与時よりも低血圧事象及び失神関連事象の発現が増加する懸念は示されていない。

一方で、本剤投与時の低血圧事象の発現割合は海外臨床試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験及び非盲検長期継続投与試験) と比較して、国内臨床試験 (MD711102 試験) で高い傾向が認められた。国内外の臨床試験では治験薬投与後の血圧の測定頻度が異なり、LRX-TRIUMPH 001 試験では投与 1 日目の初回投与時の投与前及び投与後 15～30 分の 2 時点で血圧を測定する規定であった一方で、MD711102 試験では投与 1 日目の 4 回の投与それぞれにおいて投与前 30 分以内及び投与後 10～30 分以内の 2 時点ずつの合計 8 時点で血圧を測定する規定であった。実際、MD711102 試験で低血圧事象が認められた 3 例のうち、2 例は投与 1 日目に、1 例は投与 168 日目に発現し、LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群の 2 例は投与 2 又は 3 日目に発現したことから、MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験の血圧測定頻度の違いが影響した可能性がある。なお、MD711102 試験において 1 日目に低血圧事象が発現した 2 例はいずれも因果関係は否定されなかったが、非重篤であり、自覚症状もなく休薬等することなく回復し、その他の 1 例は、非重篤で因果関係は否定された。また、LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群の 2 例で投与 2 又は 3 日目に因果関係が否定されない低血圧事象が発現したものの、いずれも非重篤であり、非盲検長期継続投与試験の 6 例で投与 135～514 日目に発現し、1 例のみ重篤と判断されたが、いずれの症例も因果関係は否定された。

²⁰⁾ MedDRA PT 名に「血圧低下」又は「低血圧」を含む事象

²¹⁾ MedDRA PT 「失神」

表 24：本剤及び本薬注射液における低血圧事象及び失神関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤			本薬注射液		
	国内試験	海外試験		国内試験	海外試験	
	102 試験 ^a (17 例)	001 試験 ^b (115 例)	001 試験 ^b (長期) (206 例)	23P21 試験 (33 例)	P01:04/05 試験併合 (236 例)	P01:06 試験 (860 例)
低血圧事象						
有害事象	17.6 (3)	1.7 (2)	2.9 (6)	9.1 (3)	4.2 (10)	6.7 (58)
因果関係が否定できない有害事象	11.8 (2)	1.7 (2)	0 (0)	9.1 (3)	3.4 (8)	3.8 (33)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	6.1 (2)	0 (0)	1.9 (16)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失神関連事象						
有害事象	0 (0)	6.1 (7)	8.3 (17)	6.1 (2)	3.0 (7)	9.1 (78)
因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	1.7 (2)	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)	1.7 (15)
重篤な有害事象	0 (0)	1.7 (2)	3.4 (7)	3.0 (1)	1.3 (3)	4.4 (38)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（発現例数）

a：MD711102 試験

b：LRX-TRIUMPH 001 試験

以上より、本剤は血管拡張作用を有し、臨床試験において低血圧事象が認められたことから、低血圧の発現、降圧作用を有する薬剤との併用、及び本剤の薬理作用により病態の増悪が懸念される基礎疾患に関しては、本薬注射液と同様に注意喚起する必要があると考える。しかしながら、本薬注射液の添付文書で禁忌に設定されている右心不全の急性増悪時の患者、重篤な左心機能障害を有する患者及び重篤な低血圧患者については、上記のとおり本剤の低血圧リスクは本薬注射液よりは低いと考えられること、本薬注射液の禁忌に該当する患者への本剤の投与経験は限られているものの、MD711102 試験では右心不全合併患者が 1 例、LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群では右心不全合併患者が 1 例、うっ血性心不全合併患者が 2 例に認められ、いずれの患者も重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったこと等から、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項等で適切な注意喚起を行えば、既承認の類薬であるイロプロスト及びセレキシパグの添付文書並びに本剤の海外の添付文書と同様、禁忌に設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。MD711102 試験における本剤投与時の低血圧事象の発現割合が LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群及び LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験と比較して高かったことに関して、申請者は MD711102 試験では、LRX-TRIUMPH 001 試験より本剤投与 1 日目における血圧の測定回数が多く、低血圧事象を検出する機会が多かったためであり、血圧低下の副作用が発現した被験者においても自覚症状を呈することなく回復したと説明しているが、低血圧を発現した場合にはめまいや立ちくらみ等を伴わずに突発的に失神、転倒する可能性もあるため、軽視できない。

本薬は血管拡張作用を有しており、本薬注射液や他の肺血管拡張薬と同様、臨床試験において低血圧に関連する有害事象が認められていることから、そのリスクを適切に管理する必要がある。低血圧に関するリスクについては、本薬注射液と同様に、添付文書において降圧作用を有する薬剤を併用注意とした上で、低血圧の患者、及び本薬の血管拡張作用により病態が増悪する可能性のある特定の要因（体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経障害等）を有する患者では慎重に投与する旨を注意喚起することにより一定の管理が可能と判断する。本薬注射液では禁忌に設定されている右心不全の急性増悪時の患者、重篤な左心機能障害を有する患者及び重篤な低血圧患者については、本剤投与時の全身曝露量は本

薬注射液投与時と比較して低く、本剤の低血圧の発現リスクは本薬注射液より低いと想定されることや、本剤の海外での添付文書でこれらの患者は禁忌とされておらず、本薬の血管拡張作用により想定されるリスクが日本人で外国人と比べて大きく増加するほどの懸念は示されていないこと等も考慮して、本剤については禁忌とする必要性は低いと判断する。本薬の血管拡張作用及び低血圧に関連する注意喚起の内容については専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

7.R.4.2 呼吸器系の局所刺激症状について

申請者は、本剤投与時の局所性有害事象²²⁾について以下のように説明した。国内外の臨床試験において、いずれかの群で2%以上に認められた局所性有害事象の発現状況は表25のとおりであり、発現割合に大きな国内外差は認められず、重篤な事象、投与中止に至った事象の発現状況にも大きな国内外差は認められなかった。

²²⁾ MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及びMedDRA HLGT「口腔内軟部組織疾患」

表 25：本剤における局所刺激症状に関連する主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	102 試験 ^a (12 週間)	001 試験 ^b (12 週間)		102 試験 ^a (52 週間) (17 例)	001 試験 ^b (長期) (206 例)
	本剤 (17 例)	プラセボ (120 例)	本剤 (115 例)		
局所性有害事象					
有害事象	88.2 (15)	45.0 (54)	71.3 (82)	88.2 (15)	70.4 (145)
咳嗽	47.1 (8)	29.2 (35)	53.9 (62)	47.1 (8)	39.3 (81)
咽喉刺激感	29.4 (5)	8.3 (10)	13.9 (16)	29.4 (5)	9.7 (20)
口腔咽頭痛	11.8 (2)	5.8 (7)	11.3 (13)	17.6 (3)	11.7 (24)
口腔咽頭不快感	17.6 (3)	0 (0)	0 (0)	17.6 (3)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	8.3 (10)	7.8 (9)	0 (0)	18.4 (38)
咯血	5.9 (1)	0 (0)	2.6 (3)	5.9 (1)	1.5 (3)
鼻閉	5.9 (1)	2.5 (3)	0 (0)	5.9 (1)	4.9 (10)
鼻出血	0 (0)	1.7 (2)	5.2 (6)	0 (0)	3.9 (8)
口腔内不快感	5.9 (1)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	0 (0)
肺出血	5.9 (1)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	0.5 (1)
喘息	5.9 (1)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	0.5 (1)
PAH	0 (0)	1.7 (2)	2.6 (3)	0 (0)	19.4 (40)
発声障害	0 (0)	4.2 (5)	0 (0)	0 (0)	3.4 (7)
咽喉乾燥	0 (0)	2.5 (3)	1.7 (2)	0 (0)	1.0 (2)
湿性咳嗽	0 (0)	2.5 (3)	0.9 (1)	0 (0)	1.9 (4)
口内炎	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)	1.9 (4)
喘鳴	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)	3.4 (7)
喀痰増加	0 (0)	2.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
肺血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	1.7 (2 ^c)	2.6 (3 ^d)	5.9 (1 ^e)	22.3 (46 ^f)
投与中止に至った有害事象	5.9 (1 ^g)	2.5 (3 ^h)	4.3 (5 ⁱ)	5.9 (1 ^g)	15.5 (32 ^j)

%（発現例数）

a：MD711102 試験

b：LRX-TRIUMPH 001 試験

c：PAH 2 例

d：PAH 3 例

e：肺血栓症 1 例

f：2 例以上認められた事象は、PAH 26 例、呼吸困難 8 例、慢性閉塞性肺疾患及び肺塞栓症各 3 例、並びに咯血及び低酸素症各 2 例であった。

g：咳嗽・咽喉刺激感 1 例

h：咳嗽、呼吸困難及び咽喉刺激感各 1 例

i：咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、咯血及び喘鳴各 1 例

j：2 例以上認められた事象は、PAH 18 例、咳嗽 6 例及び肺塞栓症 2 例であった。

国内外の臨床試験における局所性有害事象の発現時期及び発現時の投与量の分布は表 26 のとおりであり、いずれの試験においても投与初期での発現が多く認められ、投与量の増加による局所性有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

表 26：本剤における局所刺激症状に関連する主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	102 試験 ^a (52 週間)	001 試験 ^b (12 週間)	
	本剤 (17 例)	プラセボ (120 例)	本剤 (115 例)
発現時期別			
6 週以内	82.4 (14/17)	30.8 (37/120)	62.6 (72/115)
6 週超 12 週以内	17.6 (3/17)	17.1 (19/111)	15.7 (17/108)
12 週超 24 週以内	6.3 (1/16)	—	—
24 週超 52 週以内	12.5 (2/16)	—	—
投与量別 ^c			
6～18 µg	76.5 (13/17)	15.0 (18/120)	41.7 (48/115)
24～36 µg	5.9 (1/17)	10.3 (12/117)	21.4 (24/112)
42～54 µg	33.3 (5/15)	23.1 (25/108)	20.8 (20/96)

%（発現例数/対象患者数）、—：算出していない

a：MD711102 試験

b：LRX-TRIUMPH 001 試験

c：投与 12 週間後までの有害事象

機構は、本剤の海外添付文書及び本剤と同じ PGI₂ 系製剤の吸入剤であるイロprostの添付文書において気管支痙攣が注意喚起されていることを踏まえ、本剤による気管支痙攣の発現リスク、及び気管支反応性を亢進する疾患を合併している患者において特にリスクが高まる傾向がないか説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。PAH 患者を対象とした本剤の臨床試験のうち、MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験及び RIN-PH-401 試験²³⁾ では気管支痙攣は認められなかった。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では気管支痙攣が 0.5%（1/206 例）で認められたものの、当該事象は非重篤であり治験薬との因果関係が否定された。RIN-PH-403 試験²⁴⁾ では本剤群の 1.1%（7/666 例）で気管支痙攣が認められ、7 例のうち 1 例は重篤であったが、治験薬との因果関係が否定され、残りの非重篤の 6 例のうち、4 例では因果関係が否定されなかったものの大部分の事象の転帰は回復であった。また、海外製造販売後において重篤な気管支痙攣の副作用が 5 例報告され、そのうち 4 例では本剤との因果関係の評価が困難であり、残り 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。

PAH 患者対象の国内外の臨床試験において、気管支反応性を亢進する疾患²⁵⁾を合併する患者の組入れ状況は表 27 のとおりであった。

²³⁾ イロprostで治療されている患者を対象に、イロprostから本剤へ切り替えたときの安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験

²⁴⁾ PAH 患者を対象に本剤を投与したときの口腔・鼻咽頭及び肺関連の有害事象の種類及び発現割合を検討することを目的とした非盲検非投与群対照観察研究。

²⁵⁾ MedDRA HLT「気管支痙攣および閉塞」

表 27：気管支反応性を亢進する疾患を合併する患者の臨床試験における組入れ状況

	国内試験	海外試験					
	102 試験 ^a (17 例)	001 試験 ^b		001 試験 ^b (長期) (206 例)	401 試験 ^c (73 例)	403 試験 ^d	
		プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)			本剤 非投与群 (667 例)	本剤 投与群 (666 例)
合併する患者の割合	5.9 (1)	13.3 (16)	12.2 (14)	13.6 (28)	17.8 (13)	16.3 (109)	17.1 (114)
喘息	5.9 (1)	6.7 (8)	5.2 (6)	6.8 (14)	9.6 (7)	7.9 (53)	6.2 (41)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0)	5.8 (7)	6.1 (7)	6.3 (13)	6.8 (5)	6.1 (41)	8.7 (58)
閉塞性気道障害	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0.4 (3)	0.5 (3)
気管支痙攣	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
喘鳴	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.5 (1)	2.7 (2)	2.1 (14)	2.4 (16)
気管支閉塞	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支反応性亢進	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (3)	0.4 (3)	1.1 (7)
慢性気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.9 (6)
運動誘発性喘息	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)

% (例数)

a：MD711102 試験

b：LRX-TRIUMPH 001 試験

c：RIN-PH-401 試験、既往歴も含む。

d：RIN-PH-403 試験

このうち、RIN-PH-403 試験では気管支反応性を亢進する疾患を合併する患者において気管支痙攣が認められたものの、他の試験では当該患者集団において認められなかった。RIN-PH-403 試験の本剤群における気管支痙攣の発現割合は、気管支反応性を亢進する疾患を有する患者、有さない患者でそれぞれ 1.8% (2/114 例)、0.9% (5/552 例) であり、気管支反応性を亢進する疾患の有無で大きく異ならなかった。また、海外製造販売後において重篤な気管支痙攣の副作用が報告された 5 例についても、合併症及び既往歴に気管支反応性を亢進する疾患を有する患者はいなかった。

以上のように、国内外の臨床試験において、本剤の長期間の投与又は増量により局所性有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群ではプラセボ群と比べて局所性有害事象の発現頻度が高かったものの、軽度又は中等度の事象が多く、大部分の症例で投与継続が可能であった。LRX-TRIUMPH 001 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において因果関係が否定できない重篤な事象は認められたものの、それぞれ 2 例 (LRX-TRIUMPH 001 試験：PAH 2 例、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験：呼吸困難・咳嗽、咯血各 1 例) と少なかった。加えて、MD711102 試験で認められた事象は因果関係が否定された 1 例 (肺血栓症) を除いて非重篤であったことから、局所性有害事象のうち発現割合が高い事象について「その他の副作用」の項で注意喚起することが適切と判断した。気管支痙攣については、MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験及び RIN-PH-401 試験では本剤と因果関係のある事象は認められず、RIN-PH-403 試験において本剤と因果関係が否定されなかった気管支痙攣が認められたが、当該症例は非重篤であり、大部分の事象の転帰は回復であったことから、現時点で添付文書での注意喚起は不要と判断した。一方、本剤と同じ PGI₂ 製剤の吸入剤であるイロprostにおいて気管支痙攣が添付文書で注意喚起されていることを踏まえて、本剤では気管支痙攣を重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後も通常の医薬品安全性監視活動を通じて発現状況を確認する。

機構は、以下のように考える。本剤は吸入剤であることから、咳嗽や咽頭刺激感等の気道、口腔咽頭に対する局所刺激に関連する有害事象を惹起するため、臨床使用にあたり適切に注意する必要がある。MD711102 試験で認められた、因果関係が否定されなかった局所性有害事象はいずれも非重篤であり重症度が重度の事象は認められず、治験薬の投与中止に至った 1 例（咳嗽・咽喉刺激感）も含め、いずれの事象も投与中止により回復した。LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群において、因果関係が否定されず、治験薬の投与中止に至った事象は 4 例（咳嗽、口腔咽頭痛、喀血及び喘鳴各 1 例）、重篤な事象は 2 例（PAH²⁶⁾ 2 例）認められ、これらの事象の転帰について、重篤な PAH の 1 例は「回復したが影響が残った」とされたが、その他の事象は回復であった。

以上を踏まえ、本剤の有効性（「7.R.3 有効性について」の項参照）も考慮すると、本剤投与による局所性有害事象のリスクは臨床的に重大ではなく許容できると考えるが、本剤の投与により局所性有害事象が増加するリスク因子は特定されなかったことを踏まえると、局所性有害事象のうち発現割合が高い事象を添付文書の「その他の副作用」の項で情報提供する申請者の対応は妥当と判断する。また、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後における気管支痙攣の発現状況に関する申請者の説明を踏まえると、気管支痙攣について医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに設定した上で製造販売後に情報収集するとの申請者の対応は妥当と判断する。以上の判断の妥当性、注意喚起の詳細及び情報収集の方法等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 その他の安全性について

申請者は、本薬注射液で特定されているリスクのうち、血管拡張作用による事象以外の全身性のリスクについて、以下のように説明した。本剤及び本薬注射液の臨床試験における、血管拡張作用による事象を除く本薬に特徴的な全身性のリスクの全有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は、表 28 のとおりであり、本薬注射液と比較して本剤で発現割合が著しく高い事象は認められなかった。したがって、これらのリスクについては本薬注射液と同様の注意喚起及び情報提供を行うことが妥当と考える。

²⁶⁾ 医師記載名はいずれも「PAH の悪化」

表 28：本剤及び本薬注射液における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤			本薬注射液		
	国内試験	海外試験		国内試験	海外試験	
	102 試験 ^a (17 例)	001 試験 ^b (115 例)	001 試験 ^b (長期) (206 例)	23P21 試験 (33 例)	P01:04/05 試験併合 (236 例)	P01:06 試験 (860 例)
出血性事象 ^c						
有害事象	5.9 (1)	12.2 (14)	18.9 (39)	42.4 (14)	43.6 (103)	44.7 (384)
因果関係が否定できない有害事象	5.9 (1)	4.3 (5)	1.0 (2)	30.3 (10)	24.2 (57)	22.1 (190)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	6.3 (13)	0 (0)	4.2 (10)	5.1 (44)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.9 (1)	1.0 (2)	0 (0)	0.8 (2)	0.3 (3)
血小板減少関連事象 ^d						
有害事象	0 (0)	0 (0)	3.9 (8)	12.1 (4)	1.3 (3)	1.3 (11)
因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0.4 (1)	0.7 (6)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0.4 (1)	0.3 (3)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
好中球減少関連事象 ^e						
有害事象	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能亢進症関連事象 ^f						
有害事象	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)
因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（発現例数）

a：MD711102 試験

b：LRX-TRIUMPH 001 試験

c：MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」「出血関連臨床検査用語」「消化管の出血」

d：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」「造血障害による 2 種以上の血球減少症」

e：MedDRA HLT「好中球減少症」並びに MedDRA PT 名に「好中球」及び「減少」又は「顆粒球」及び「減少」を含む事象

f：MedDRA SMQ「甲状腺機能亢進症」

機構は、以下のように考える。血管拡張作用による事象以外の本薬注射剤でリスクとされている出血性事象、血小板減少関連事象、好中球減少関連事象及び甲状腺機能亢進症関連事象について、本剤及び本薬注射液の臨床試験における発現状況からは、本薬注射液と比較して本剤で発現割合が著しく高い事象は認められていないと判断でき、本薬注射液と同様の注意喚起及び情報提供を行うことが妥当と判断するが、これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 吸入手技及びネブライザについて

機構は、海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験）の本剤 72 µg 群において、他の被験者と比較して本薬の C_{max} が著しく低い被験者が認められ、その原因がネブライザの不適切な使用であったと申請者が説明していることを踏まえ、製造販売後に本剤を使用する際に用いる TD-300 ネブライザの適正な使用のための方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。MD711102 試験では、海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験）とは異なるネブライザ TD-300 を使用し、その使用にあたって、被験者登録時に、実施医療機関から被験者に対して吸入手技やネブライザの取扱いに関するトレーニングを実施し、来院時に、実施医療機関から被

験者に対して吸入手技やネブライザの取扱いに関する確認を実施した。MD711102 試験において本薬の血漿中濃度が著しく低い被験者は認められず、ネブライザの不具合は 6 例 15 件（電源が入らない、液晶パネル表示不良、液晶画面の表示不良等）に認められたが、不具合との関連が否定できない有害事象は認められなかった。なお、各被験者に予備のネブライザを交付し、不具合が認められた場合に使用するように指導していたため、本剤の投与は継続可能であった。

本剤の製造販売後においても、MD711102 試験と同様に、患者に対し予備を含めて 2 台の TD-300 ネブライザを交付し、不具合が発生した場合でも、本剤の投与継続が可能となるようにする。また、ネブライザの適正な使用のために、添付文書及び取扱説明書に加え、患者向けのマニュアル及び医療従事者向けの手引きを作成し、ネブライザの使用方法、適切な吸入方法、使用時の注意事項等を情報提供する。

機構は、以下のように考える。MD711102 試験において、本剤の吸入開始前に本剤の吸入手技やネブライザの取扱いに関するトレーニングを実施し、被験者の理解度を確認したことに意義があったことは十分に推定できることから、申請者は、本剤の製造販売後においても、動画等を用いて同様の効果が得られるトレーニングが実施できる資材等を用意する必要がある。また、ネブライザの適正な使用のために、TD-300 ネブライザの添付文書及び取扱説明書に加え、患者向けのマニュアルや医療従事者向けの手引き等を用いて適切な吸入方法、使用時の注意事項等を情報提供し、ネブライザの不具合が発生した際にも本剤の投与を継続できるよう患者に対し予備を含めて 2 台のネブライザを交付することとした申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.6 本薬の投与対象及び効能・効果について

7.R.6.1 基礎疾患について

申請者は、本剤の投与対象を PAH の基礎疾患によらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について、以下のように説明した。

国内外の臨床試験における PAH の基礎疾患別の有効性は表 29 及び表 30 のとおりであった。MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群の IPAH 又は HPAH 及び結合組織病に伴う PAH において、PVRI 及びピーク時⁹⁾ 6MWD のベースラインから投与 12 週後までの変化量は改善傾向が示された。また、薬物・毒物誘発性 PAH 及び HIV 感染症に伴う PAH は、例数は限られているものの LRX-TRIUMPH 001 試験で組み入れられ、本剤群の 6MWD の変化量が評価可能であったそれぞれ 4 例中 4 例及び 4 例中 3 例でピーク時⁹⁾ 6MWD の変化量が 0 m を上回った。

表 29：MD711102 試験における基礎疾患別のベースラインから
投与 12 週間後までの PVRI の変化量及び変化率（FAS）

		MD711102 試験 (17 例)
IPAH 又は HPAH	例数	15
	変化量 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	−4.616±3.106
	中央値	−4.490
	変化率 ^{b, c}	
	平均値±標準偏差	−38.75±26.94
結合組織病に伴う PAH	中央値	−36.96
	例数	2
	変化量 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	−7.17, −3.06 ^d
	中央値	−5.115
	変化率 ^{b, c}	
	平均値±標準偏差	−54.7, −34.3 ^d
	中央値	−44.52

a：Wood 単位・m²

b：治験薬投与 15 分後及び 30 分後のうち、最も低い値（最良値）を用いた。

c：%

d：個別値

表 30：MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験における基礎疾患別の
ピーク時⁹⁾ 6MWD (m) のベースラインから投与 12 週間後までの変化量（FAS）

		MD711102 試験 (17 例)	LRX-TRIUMPH 001 試験	
			プラセボ群 (120 例 ^a)	本剤群 (115 例 ^b)
IPAH 又は HPAH	例数	15	63	57
	変化量			
	平均値±標準偏差	27.2±34.3	2.3±52.2	28.7±52.0
	中央値	35.0	6.0	33.0
結合組織病 に伴う PAH ^c	例数	2	33	34
	変化量			
	平均値±標準偏差	−21, 34 ^d	−4.3±49.1	13.2±34.5
	中央値	6.5	−1.2	6.0
薬物・毒物 誘発性 PAH ^e	例数	0	8	4
	変化量			
	平均値±標準偏差	—	12.4±50.1	91.8±58.7
	中央値	—	−3.0	112.5
HIV 感染症 に伴う PAH	例数	0	6	4
	変化量			
	平均値±標準偏差	—	38.5±64.1	29.3±33.3
	中央値	—	33.5	37.0

a：動脈管開存に伴う PAH を 1 例含む

b：先天性心疾患に伴う PAH 及び遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴う PAH を各 1 例含む

c：LRX-TRIUMPH 001 試験は膠原病性血管疾患に伴う PAH

d：個別値

e：LRX-TRIUMPH 001 試験は食欲抑制剤に伴う PAH

国内外の臨床試験における PAH の基礎疾患別の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、いずれの基礎疾患でも大きく異ならなかった。

表 31：MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験において認められた
基礎疾患別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

		MD711102 試験 ^a (17 例)	LRX-TRIUMPH 001 試験	
			プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)
IPAH 又は HPAH	例数	15	67	64
	有害事象	100.0 (15)	79.1 (53)	87.5 (56)
	因果関係が否定できない有害事象	100.0 (15)	49.3 (33)	73.4 (47)
	死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	0 (0)	9.0 (6)	7.8 (5)
	投与中止に至った有害事象	6.7 (1)	3.0 (2)	4.7 (3)
結合組織病 に伴う PAH ^b	例数	2	37	40
	有害事象	100.0 (2)	94.6 (35)	87.5 (35)
	因果関係が否定できない有害事象	100.0 (2)	67.6 (25)	80.0 (32)
	死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	0 (0)	10.8 (4)	7.5 (3)
	投与中止に至った有害事象	0 (0)	5.4 (2)	7.5 (3)
薬物・毒物 誘発性 PAH ^c	例数	0	9	5
	有害事象	—	88.9 (8)	80.0 (4)
	因果関係が否定できない有害事象	—	55.6 (5)	60.0 (3)
	死亡	—	11.1 (1)	0 (0)
	重篤な有害事象	—	33.3 (3)	0 (0)
	投与中止に至った有害事象	—	0 (0)	20.0 (1)
HIV 感染症 に伴う PAH	例数	0	6	4
	有害事象	—	66.7 (4)	100.0 (4)
	因果関係が否定できない有害事象	—	33.3 (2)	100.0 (4)
	死亡	—	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	—	0 (0)	0 (0)
	投与中止に至った有害事象	—	0 (0)	0 (0)
その他	例数	0	1 ^e	2 ^d
	有害事象	—	0 (0)	100.0 (2)
	因果関係が否定できない有害事象	—	0 (0)	100.0 (2)
	死亡	—	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	—	0 (0)	50.0 (1)
	投与中止に至った有害事象	—	0 (0)	0 (0)

%（発現例数）

a：投与 12 週後までの有害事象

b：LRX-TRIUMPH 001 試験は膠原病性血管疾患に伴う PAH

c：LRX-TRIUMPH 001 試験は食欲抑制剤に伴う PAH

d：動脈管開存に伴う PAH

e：先天性心疾患に伴う PAH 及び遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴う PAH 各 1 例

以上より、IPAH 又は HPAH 及び結合組織病に伴う PAH では本剤の有効性が示され、安全性についても基礎疾患間で明らかに異なる傾向は認められなかった。その他の基礎疾患を原因とする PAH においても有効性及び安全性に特段の懸念は認められなかった。加えて、肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年

改訂版)では、薬物・毒物誘発性 PAH を除き、いずれの基礎疾患においても、IPAH 又は HPAH の治療指針に準じることが推奨されており、薬物・毒性誘発性 PAH においても、関連薬剤の投与を中止しても PAH の病態が改善しない場合は、肺血管拡張薬による治療が必要とされている。これらを踏まえると、本剤の投与対象を基礎疾患によらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで示されたニース分類 (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34-41) においては、第 1 群の PAH の基礎疾患は多岐にわたっており、MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験で得られた試験成績から全ての病因による PAH に対する本剤の有効性及び安全性が示されたとは言えないが、PAH が希少疾病であり、臨床試験に組み入れられた基礎疾患以外の疾患に起因する PAH の患者数はさらに少ないため、これら全ての基礎疾患の患者での臨床試験成績を得ることができないことはやむを得ない。しかしながら、MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験では、第 1 群の PAH の主な基礎疾患である IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH、薬物・毒物誘発性 PAH 及び HIV 感染症に伴う PAH に対する本剤の有効性及び安全性は同様であることが示唆されている。さらに、最新の治療アルゴリズムをはじめとする国内外のガイドラインにおいて、第 1 群の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず同様の治療効果が期待できるとの考えに基づくものと推察される。加えて、本薬注射液をはじめ既承認の PGI₂ 系薬剤が基礎疾患によらず PAH 全般に対して使用されており、臨床上大きな問題が認められていないことも考慮すると、本剤の効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることが妥当であると判断する。

7.R.6.2 WHO 機能分類について

申請者は、本剤の投与対象を WHO 機能分類によらず、全ての PAH 患者とすることの妥当性について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における WHO 機能分類別の有効性は表 32 及び表 33 のとおりであった。

表 32 : MD711102 試験における WHO 機能分類別のベースラインから
投与 12 週間後までの PVRI の変化量及び変化率 (FAS)

		MD711102 試験 (17 例)
クラス II	例数	11
	変化量 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	-4.933±2.928
	中央値	-4.490
	変化率 ^{b, c}	
	平均値±標準偏差	-42.41±25.36
	中央値	-36.96
クラス III	例数	6
	変化量 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	-4.202±3.351
	中央値	-4.480
	変化率 ^{b, c}	
	平均値±標準偏差	-33.96±27.27
	中央値	-39.76

a : Wood 単位・m²

b : 治験薬投与 15 分後及び 30 分後のうち、最も低い値 (最良値) を用いた。

c : %

表 33 : MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験における WHO 機能分類別のピーク時⁹⁾ 6MWD (m) のベースラインから投与 12 週後までの変化量 (FAS)

		MD711102 試験 (17 例)	LRX-TRIUMPH 001 試験	
			プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)
クラス II	例数	11	0	0
	変化量			
	平均値±標準偏差	24.2±39.4	—	—
	中央値	35.0	—	—
クラス III	例数	6	109	98
	変化量			
	平均値±標準偏差	25.8±25.2	3.2±52.2	26.3±48.2
	中央値	31.5	5.0	27.0
クラス IV	例数	0	2	3
	変化量			
	平均値±標準偏差	—	−17, 7 ^a	62.3±74.2
	中央値	—	−5.0	74.0

a : 個別値

クラス II 及び III の患者について、本剤投与により PVRI 及びピーク時⁹⁾ 6MWD の改善が示された。クラス IV の患者については被験者数が限られたものの、LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群に組み入れられた 3 例中 2 例でピーク時⁹⁾ 6MWD の変化量は 0 m を上回り、プラセボ群と比較しても改善が認められた。

また、WHO 機能分類別の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 : MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験において認められた WHO 機能分類別の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

		MD711102 試験 (17 例)	LRX-TRIUMPH 001 試験	
			プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)
クラス II	例数	11	0	0
	有害事象	100.0 (11)	—	—
	因果関係が否定できない有害事象	100.0 (11)	—	—
	死亡	0 (0)	—	—
	重篤な有害事象	0 (0)	—	—
	投与中止に至った有害事象	0 (0)	—	—
クラス III	例数	6	118	112
	有害事象	100.0 (6)	83.1 (98)	87.5 (98)
	因果関係が否定できない有害事象	100.0 (6)	54.2 (64)	76.8 (86)
	死亡	0 (0)	0.8 (1)	0
	重篤な有害事象	0 (0)	11.0 (13)	7.1 (8)
	投与中止に至った有害事象	16.7 (1)	3.4 (4)	6.3 (7)
クラス IV	例数	0	2	3
	有害事象	—	100 (2)	100 (3)
	因果関係が否定できない有害事象	—	50.0 (1)	66.7 (2)
	死亡	—	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	—	0 (0)	33.3 (1)
	投与中止に至った有害事象	—	0 (0)	0 (0)

% (発現例数)

クラスⅡ及びⅢの有害事象発現状況について、クラス間に明らかに異なる傾向は認められなかった。クラスⅣについては被験者数が限られたものの、LRX-TRIUMPH 001 試験のクラスⅢ及びⅣではクラス間で明らかに異なる傾向は認められなかった。また、クラスⅣの本剤群において、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象（右心不全）が認められた1例についても本剤との因果関係は否定され、投与中止には至らず、転帰は回復であった。

これらの臨床成績から、クラスⅡ及びⅢの患者に対する本剤の有効性及び安全性は示されたと考える。クラスⅣの患者については、MD711102 試験には組み入れられず、LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群に組み入れられた被験者も3例と限られたものの、プラセボ群と比較してピーク時⁹⁾ 6MWD の改善傾向が示されており、安全性についてもクラスⅡ及びⅢと問題となる差異は認められなかった。クラスⅣの患者に対する治療は、エポプロステノール又は本薬注射液の投与が優先されるものの、中心静脈カテーテルの留置や点滴ポンプの携帯を必要とする持続注射による治療に抵抗を示す患者も少なくないと考え、及び海外では本剤がクラスⅣの患者にも推奨されていること（ESC/ERS 肺高血圧診断・治療ガイドライン）を踏まえると、本邦でも本剤をクラスⅣの患者に対する治療の選択肢の1つとして提供することが適切と考える。クラスⅠの患者については、MD711102 試験では組入れ可能な試験デザインとなっていたものの、クラスⅠの患者は自覚症状がなく、受診に至らないことが多いこと等から組み入れることは困難であった。PAH は致死性の疾患であり、低リスク（クラスⅠ～Ⅱ）であっても平均肺動脈圧が高い患者については PAH 治療薬を考慮すべきとされていること（肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版））を踏まえると、本剤を本邦のクラスⅠの患者に対する選択肢の1つとして提供することが適切と考える。

以上から、本剤の投与対象を WHO 機能分類クラスによらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることは妥当と考える。しかしながら、評価資料である MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験にクラスⅠの被験者が組み入れられなかったことを踏まえ、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項で、WHO 機能分類クラスⅠにおける有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験に組み入れられた患者の多くは WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢであり、これらの試験の成績より、WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの患者に対する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断できる。

WHO 機能分類クラスⅣの患者については、LRX-TRIUMPH 001 試験に5例（プラセボ群2例、本剤群3例）組み入れられたのみであったが、クラスⅣの患者は重症であり、既に PAH 治療薬が開始されていることや、早期からの多剤併用療法が推奨される医療実態のある状況下では、他の PAH 治療薬の併用が制限される臨床試験の選択基準に適合する症例に限られること等から、臨床試験に組み入れられにくいことは当然であり、少数例の成績から判断せざるを得ない。LRX-TRIUMPH 001 試験において、クラスⅣの被験者のピーク時⁹⁾ 6MWD の12週時におけるベースラインからの被験者別の変化量は、プラセボ群（2例）で-17 及び 7 m、本剤群（3例）で-17、74 及び 130 m であり、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められていること、他の PGI₂ 系薬剤において当該患者への投与が制限されていないことから、クラスⅣの患者を有効性の観点から本剤の投与対象とすることは妥当と判断する。なお、クラスⅣの本剤群の1例において重篤な有害事象として右室不全がみられたものの、本剤との因果関係は否定され、投与中止には至らず回復したこと、クラスⅢとクラスⅣで有害事象の発現に明らかに異なる傾向はみられなかったこと等を踏まえると、クラスⅣの患者を本剤の投与対象とすることは安全性の観点から可能であると判断する。

WHO 機能分類クラス I の患者については、MD711102 試験では組入れ可能とされたが、結果的には組み入れられなかった。クラス I の患者は自覚症状がなく受診に至らないことが多いことに加えて、専門医以外では PAH の確定診断が難しいことから、結果的に試験への組入れがなかったことはやむを得ない。しかしながら、PAH は致死的で進行性の疾患であり、第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、早期からの積極的な治療開始が推奨されていること、国内のガイドラインにおいて吸入剤は低リスクの患者の単剤又は併用治療の選択肢として使用が推奨されていること、治療や病態の変化により患者の WHO 機能分類クラスが変動すること等を考慮すると、比較的軽症であるクラス I の患者から、クラス II 及び III で有効性が示されている本剤を選択できる機会を奪わないことが妥当と判断する。

以上より、最新の PAH に関するガイドラインを参考にした上で本剤の適用の可否を判断すること、並びに WHO 機能分類クラス I の患者に対する有効性及び安全性は確立していないことを明記した上で、本剤の投与対象を WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすることが適切と考えるが、本剤の効能・効果、並びにクラス I の患者に対する有効性及び安全性に関する添付文書上の注意喚起の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 用法・用量について

7.R.7.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠、及びその妥当性について以下のように説明した。海外で実施された 3 つの医師主導試験（Pulm Pharmacol Ther 2008; 21: 824-32、J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1433-7 等）での用法・用量、並びにその用法・用量における有効性及び安全性の結果を踏まえて、LRX-TRIUMPH 001 試験では、これらの医師主導試験で有効性が確認された最小用量である 18 µg/回を開始用量とし、忍容性が確認された最大用量である 54 µg/回を最大用量とした。いずれの医師主導試験でも本剤の用量を漸増するデザインではなかったものの、安全性を考慮して、有効性が確認された最小用量から投与開始し、忍容性を確認しながら 18 µg ずつ漸増することとした。なお、医師主導試験（J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1672-81）において、本剤 18 µg/回未満（トレプロスチニル 4 µg/mL 溶液を霧化し、6 分間持続吸入投与：本剤 1～2 吸入/回に相当）に相当する用量でも血行動態の改善が認められたことから、忍容性に応じて 6 µg/回まで減量可能とした。上記の検討に基づき設定した用法・用量で実施した LRX-TRIUMPH 001 試験の結果、主要評価項目のピーク時⁹⁾ 6MWD について本剤のプラセボに対する有意な改善効果が認められた（「7.2.2 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

健康成人を対象とした MD711101 試験と LRX-TRIUMPH BA.001 試験の結果、本剤 18 又は 36 µg を単回投与したときの本薬の PK に国内外で大きな違いはないと考えた（「6.6.2 健康成人における検討」の項参照）。また、内因性及び外因性民族的要因の国内外差は少ないと考えたことを踏まえ、MD711102 試験の用法・用量は、LRX-TRIUMPH 001 試験と同一の用法・用量である 1 回 18 µg、1 日 4 回吸入で開始し、忍容性に問題がある場合は 6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量、忍容性に問題がない場合は、最大 54 µg を 1 日 4 回まで増量することとした。その結果、主要評価項目である投与 12 週間後における PVRI についてベースラインと比較して改善が認められ、設定された用量の範囲で臨床的に意義のある有効性が認められた。また、発現した有害事象は局所性有害事象を除き、本薬注射液から予測される事象であった。

以上より、MD711102 試験での用法・用量を日本人に適用することは妥当と判断し、申請用法・用量を「通常、成人にはトレプロスチニルとして 1 日 4 回（約 4 時間の間隔）、初回は 1 回あたり 3 吸入（18 µg）をネブライザを用いて吸入する。3 吸入に対して忍容性が認められない場合は 1 又は 2 吸入に減量し、忍容性に応じて 3 吸入に増量する。忍容性を確認した上で約 1～2 週間の間隔で 1 回あたり 3 吸

入ずつ増量して、1日4回、1回あたり9吸入(54 µg)する。忍容性に問題がある場合には、減量する。」と設定した。

機構は、以下のように考える。PAHの薬物治療においては、患者の忍容性、安全性、臨床症状等を考慮して最大の効果が得られる用量で治療することが一般的である。国内外の内因性及び外因性の民族的要因に関する検討結果を踏まえ、MD711102試験では、LRX-TRIUMPH 001試験と同様に、開始用量は本剤1回あたり18 µg、1日4回(4時間間隔)とされた。国内外の第Ⅲ相試験では、増量方法は、1回あたり18 µgずつ(医師の判断で6又は12 µgずつ増量することも可能)とされ、忍容性以外に明確な増量又は減量基準は設定されなかったが、治験責任医師の判断により個々の患者の状態に応じた増量又は減量が行われており、安全性上特段の大きな問題は認められなかった。実臨床においても、本剤の増量は、肺高血圧症治療の知識や経験のある医師の下で、患者の状態や併用薬の投与状況を考慮しながら行われると考えられること等から、添付文書において、忍容性に問題がないと判断した場合は増量し、忍容性に問題があると判断した場合は減量することを規定した上で、医師が個々の患者の状態に応じて一定の範囲内で用量調節することが適切と判断する。

MD711102試験において認められた有効性及び安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤の推奨用法・用量は、MD711102試験の用法・用量の規定どおり、1回18 µg、1日4回(4時間間隔)の吸入で開始し、忍容性に問題がない場合には1回あたり6~18 µgずつ増量し、最大吸入量は1回54 µgまでとすることが妥当と判断する。

以上の検討及び「6.R.2 肝機能障害患者への投与について」における検討より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項の記載については、以下のとおりとすることが適切と判断する。用法・用量等の具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

通常、成人には、初回は1回3吸入(トレプロスチニルとして18 µg)をネブライザを用いて1日4回吸入投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、1回3吸入ずつ、最大9吸入(トレプロスチニルとして54 µg)まで漸増する。3吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を1又は2吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1回の最小量は1吸入とすること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部は申請者案からの変更箇所)

- ・吸入間隔は約4時間あけること。
- ・本剤の吸入にはTD-300ネブライザを使用すること。
- ・肝障害のある患者においては、肝障害の重症度に応じて1回あたり1又は2吸入から投与を開始し、慎重に増量すること。

7.R.7.2 本剤と他のPGI₂系薬剤の切替えについて

申請者は、本剤と他のPGI₂系薬剤との切替えについて、以下のように説明した。本剤とイロprost又はPGI₂系薬剤の経口剤の臨床的位置付け及び想定される投与対象の重症度は同様であることから、各薬剤の有効性及び安全性を踏まえた切替えが考慮され得る。また、PGI₂系薬剤の注射液と本剤の投与対象にも重複する集団が存在することから、PAHの重症度の変化に応じて本剤との切替えが考慮され得る。

しかしながら、以下の点を踏まえれば、本剤と他の PGI₂ 系薬剤とのいずれの切替えの場合も特別な注意喚起は不要と考える。

- ・ イロプロストで治療されている PAH 患者を対象とした RIN-PH-401 試験において、イロプロストから本剤 18 µg 1 日 4 回投与に切り替えたときの有害事象の種類及び発現割合に他の臨床試験との差異は認められず、切替え後にピーク時 6MWD の改善傾向が認められたこと
- ・ MD711102 試験において試験中止後に本剤からセレキシパグに切り替えられた患者 (1 例) について、本剤投与 581 日後に本剤の投与 (1 回 9 吸入投与) を中止し、同日にセレキシパグに切り替えられたが、切替え後に有害事象は認められなかったこと
- ・ 呼吸器関連有害事象の発現状況を検討した観察研究 (RIN-PH-403 試験) において、他の PGI₂ 系薬剤から本剤への切替えが 14 例、本剤から他の PGI₂ 系薬剤への切替えが 44 例に認められたが、これらの患者における呼吸器関連有害事象の発現状況について全体と異なる傾向は認められていないこと

機構は、以下のように考える。実臨床において、本剤又は他の PGI₂ 系薬剤投与後の患者の状態の変化に応じて経口薬を含む既承認の PGI₂ 系薬剤から本剤への切替え、又は本剤から本薬注射液を含む他の PGI₂ 系薬剤への切替えは想定される。現時点で本剤と他の PGI₂ 系薬剤を切り替えた際の有効性及び安全性に関する情報は限られているものの、提示された臨床試験等における切替え時の有害事象の発現状況を踏まえると、現時点で特別な注意喚起は不要との申請者の判断は妥当と考える。一方で、本剤と他の PGI₂ 系薬剤を切り替えた際の安全性情報は限られていることから製造販売後においては日本人 PAH 患者において既承認の PGI₂ 系薬剤から本剤に切り替えたときの安全性について情報収集を行うとともに、得られた情報を医療現場へ提供する必要がある。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下における出血、血圧低下・失神の発現状況を評価することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。また、本調査で収集される事象の発現率について詳細な検討が可能となるよう対照群を設定する。

なお、出血及び血圧低下・失神以外の安全性検討事項については、気管支痙攣も含めて、臨床試験での発現割合が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で安全性情報を収集・評価する。

機構は、本剤の使用実態下における出血及び血圧低下・失神の発現状況を適切な対照群と比較する製造販売後データベース調査を実施するとの申請者の方針は妥当と考えるが、製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号)に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断することが適切と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は肺動脈性肺高血圧症の治療に新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 11 月 2 日

申請品目

〔販 売 名〕	トレプロスト吸入液 1.74 mg
〔一 般 名〕	トレプロスチニル
〔申 請 者〕	持田製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 4 年 1 月 31 日

〔略語等一覧〕
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

専門委員より、本剤は既承認の PGI₂ 系薬剤の吸入剤と比較して、1 日あたりの投与回数が少なく、1 回の投与あたりの吸入時間が短いことや、使用するネブライザの管理が容易であることが特徴として挙げられるとの意見が出され、審査報告 (1) 「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示された機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

専門委員より、MD711102 試験の主要評価項目である本剤投与 12 週間後の PVRI での評価に最良値を用いたことについて、非盲検非対照試験であることから、本剤の有効性を過大評価した可能性を精査する必要がある旨の意見が出された。機構は、以下のように説明した。MD711102 試験の PVRI の評価について、持続的な低下が得られていることも検討できるよう、投与 12 週間後の吸入前（トラフ）、吸入 15 分後及び 30 分後にも PVRI のデータが取得されていた（表 35）。吸入前のトラフ値でもベースラインからの低下が認められ、また間接的な比較であることに加え、試験デザイン等の違いにより比較に限界はあるものの、本剤投与時の有効性の大きさは既承認の PGI₂ 系薬剤と大きく異ならないと推定できる。以上の説明も踏まえ、国内外の臨床試験成績から臨床的に意義のある本剤の有効性が示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。

表 35：本剤及び PGI₂ 系薬剤の国内臨床試験における
PVRI (Wood 単位・m²) のベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤 MD711102 試験 (17 例)		イロプロスト 15503 試験 ^a (21 例)	セレキシパグ AC-065A201 試験 ^b (33 例)
	投与前	投与後最良値 ^c	投与後最良値 ^c	
ベースライン時				
平均値±標準偏差	11.62±2.67		11.59±5.53	13.46±4.88
中央値	11.34		9.97	12.76
評価時期 ^d				
平均値±標準偏差	9.27±3.10	6.95±2.95	9.16±5.06	11.02±5.07
中央値	9.14	6.70	8.51	10.32
変化量				
平均値±標準偏差	−2.36±3.00	−4.68±3.00	−2.43±2.24	−2.44±2.28
中央値	−2.04	−4.49	−1.64	−2.32

a：「ベンテイビス吸入液 10 µg」審査報告書（平成 27 年 8 月 10 日）

b：「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）

c：12 週時の治験薬投与後に複数回測定して最良値を用いた。

d：本剤及びイロプロストは投与 12 週間後、セレキシパグは投与 16 週間後

1.3 安全性について

①血管拡張作用による事象について

本薬注射液と同様に、添付文書において降圧作用を有する薬剤を併用注意とした上で、低血圧の患者、及び本薬の血管拡張作用により病態が増悪する可能性のある特定の要因を有する患者では慎重に投与する旨を注意喚起する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、本薬注射液では禁忌に設定されている右心不全の急性増悪時の患者、重篤な左心機能障害を有する患者及び重篤な低血圧患者について、本剤については禁忌としない機構の判断は、専門委員に支持された。

②呼吸器系の局所刺激症状について

MD711102 試験及び LRX-TRIUMPH 001 試験で認められた局所性有害事象のうち発現割合が高い事象を添付文書で注意喚起すること、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後における気管支痙攣の発現状況を踏まえ、気管支痙攣について医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに設定した上で製造販売後に情報収集するとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 肝機能障害患者への投与について

本剤を肝機能障害患者に投与した場合に肝機能正常被験者と比較して本薬の曝露量が高いことを踏まえ、肝機能障害患者では肝機能障害の重症度に応じて開始用量を 1 回あたり 6 又は 12 µg に減量し、慎重に増量する旨注意喚起するとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書の用法・用量に関連する注意において、肝機能障害の重症度に応じて開始用量を 1 回あたり 6 又は 12 µg に減量し、慎重に増量する旨注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

本剤の効能・効果を WHO 機能分類や基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能とした機構の判断、並びに WHO 機能分類についてクラス I における有効性及び安全性は確立していない

旨並びに基礎疾患について IPAH、HPAH 及び結合組織病に伴う PAH 以外の PAH における有効性及び安全性は確立していない旨注意喚起する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

上記の議論を踏まえ、機構は、効能・効果及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

〔効能・効果〕

肺動脈性肺高血圧症

〔効能・効果に関連する注意〕

- 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない。
- 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

1.6 用法・用量について

MD711102 試験における用法・用量の規定どおり、1 回 18 µg、1 日 4 回（4 時間間隔）の吸入で開始し、忍容性に問題がない場合には 1 回あたり 6～18 µg ずつ増量し、最大吸入量は 1 回 54 µg までとすることが妥当との判断を含め、審査報告（1）「7.R.7 用法・用量について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

上記の議論を踏まえ、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

〔用法・用量〕

通常、成人には、1 日 4 回ネブライザを用いて吸入投与する。1 回 3 吸入（トレプロスチニルとして 18 µg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、1 回 3 吸入ずつ、最大 9 吸入（トレプロスチニルとして 54 µg）まで漸増する。3 吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を 1 又は 2 吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

〔用法・用量に関連する注意〕

- 吸入間隔は約 4 時間あけること。
- 本剤の吸入には TD-300 ネブライザを使用すること。
- 肝障害のある患者においては、重症度に応じて 1 回 1 又は 2 吸入から投与を開始し、慎重に増量すること。

1.7 小児への投与について

複数の専門委員より、小児の PAH に対する本剤の医療ニーズは高い旨の意見が出されたことから、機構は、国内外における小児の PAH 患者に対する本剤の開発予定について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、

回答した。

機構は、専門委員の意見を踏まえ以下のように考える。IPAH や先天性心疾患に伴う PAH、フォンタン手術を含めた開心術後の PAH 等、小児の PAH 患者は存在し、成人に準じた治療アルゴリズムで治療が行われている（肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版））。現時点で小児の適応を有する PGI₂ 系薬剤は持続静注製剤であるエポプロステノールのみであり、持続静注により低下する患者の QOL を考慮すると、比較的軽症から中等症の患者及びエポプロステノール導入前の小児患者では、吸入薬である本剤の医療ニーズは高い。治療を行わない場合の小児の IPAH の予後は成人よりも悪いものの、治療を行った場合には成人よりも治療効果が高いとされ（J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1573-619、Circulation 2009; 119: 2250-94）、実際に大部分の患者に PAH 治療薬が投与されていた PAH 患者を対象としたレジストリ（平均年齢 50 歳）における 5 年生存率は 57%であったが、同時期に報告された小児の PAH 患者を対象としたコホート研究での 5 年生存率は 62～90%であった（Chest 2012; 142: 448-56、J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2159-69）。PAH の治療はほぼ永続的であり、小児では成人に比してさらに長期間の投与が必要となること、実臨床では成人で承認された後の時間の経過につれ、小児への適応外使用が増加して小児患者を対象とした臨床試験への被験者の組入れが困難となる実態があること等も踏まえ、小児を対象とした適切な計画の臨床試験を速やかに立案・実施し、小児の用法・用量について検討することが望ましい。

1.8 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、適切な情報収集の方法等の詳細を引き続き検討する。

表 36：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染〔注射液〕 ・持続皮下投与に関連した注入部位局所反応〔注射液〕 ・出血 ・血圧低下、失神 ・肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 ・甲状腺機能亢進症	・血小板減少、好中球減少 ・気管支痙攣〔吸入液〕	・小児等への投与 ・腎機能障害患者〔注射液〕 ・肝機能障害患者 ・本剤の投与経路を変更した患者〔注射液〕 ・エポプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエポプロステノールへの切替え〔注射液〕 ・特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者 ・長期投与時の安全性（特に持続皮下投与時）〔注射液〕
有効性に関する検討事項		
・12週間投与時の有効性（WHO 機能分類の改善率）〔注射液〕 ・長期投与時の有効性（生存期間の測定）〔注射液〕		

下線部：本申請での追記箇所

表 37：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査〔注射液〕 ・市販直後調査〔吸入液〕 ・製造販売後データベース調査（出血、血圧低下・失神）〔吸入液〕	・医療従事者向資材（トレプロスト持続静脈内投与・持続皮下投与医療従事者向け手引き）、患者向資材（トレプロスト持続皮下投与療法マニュアル、及びトレプロスト持続皮下投与療法マニュアル追補版、トレプロスト持続皮下投与療法マニュアル追補版Ⅱ、トレプロスト持続皮下投与療法マニュアル（TOP-8200R 版）、トレプロスト持続静脈内投与療法マニュアル）の作成、配布 ・市販直後調査〔吸入液〕による情報提供

下線部：本剤に関連する活動

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前					訂正後														
7	表 5	本薬の PK パラメータ ^a					本薬の PK パラメータ														
11	表 8	<table><tr><td>雌雄マウス （トランス ジェニック rasH2）</td><td>経口 ^b</td><td>26 週 間</td><td>腫瘍性病 変</td><td>匹</td></tr></table>					雌雄マウス （トランス ジェニック rasH2）	経口 ^b	26 週 間	腫瘍性病 変	匹	<table><tr><td>雌雄マウス （トランス ジェニック rasH2）</td><td>経口 ^b</td><td>26 週 間</td><td>腫瘍性病 変</td><td>なし（陽性 対照群を 除く）</td></tr></table>					雌雄マウス （トランス ジェニック rasH2）	経口 ^b	26 週 間	腫瘍性病 変	なし（陽性 対照群を 除く）
		雌雄マウス （トランス ジェニック rasH2）	経口 ^b	26 週 間	腫瘍性病 変	匹															
雌雄マウス （トランス ジェニック rasH2）	経口 ^b	26 週 間	腫瘍性病 変	なし（陽性 対照群を 除く）																	
<table><tr><td>雌雄ラット（SD）</td><td>経口</td></tr></table>					雌雄ラット（SD）	経口	<table><tr><td>雌雄ラット（SD）</td><td>経口 ^b</td></tr></table>					雌雄ラット（SD）	経口 ^b								
雌雄ラット（SD）	経口																				
雌雄ラット（SD）	経口 ^b																				
12	10	C _{max} （39.8～54.0 ng・h/mL）					C _{max} （39.8～54.0 ng/mL）														
12	12	C _{max} （1.32 ng・h/mL）					C _{max} （1.32 ng/mL）														
42	表 31	<table><tr><td>その他</td><td>例数</td><td>0</td><td>1^c</td><td>2^d</td></tr></table>					その他	例数	0	1 ^c	2 ^d	<table><tr><td>その他</td><td>例数</td><td>0</td><td>1^d</td><td>2^e</td></tr></table>					その他	例数	0	1 ^d	2 ^e
その他	例数	0	1 ^c	2 ^d																	
その他	例数	0	1 ^d	2 ^e																	

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1.1 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・試験に係る一部の治験に関する記録を適切に保存していなかった。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

〔効能・効果〕

肺動脈性肺高血圧症

〔用法・用量〕

通常、成人には、1 日 4 回ネブライザを用いて吸入投与する。1 回 3 吸入（トレプロスチニルとして 18 µg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、1 回 3 吸入ずつ、最大 9 吸入（トレプロスチニルとして 54 µg）まで漸増する。3 吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を 1 又は 2 吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{ss}	Plasma concentration at steady state	定常状態の血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DEA	Diethanolamine	ジエタノールアミン
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンセドリン受容体拮抗薬
ERS	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESC	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ESC/ERS 肺高 血圧症診断・治 療ガイドライン	2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (Eur Heart J. 2016; 37: 67-119)	—
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイ ドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
LDPE	Low Density Polyethylene	低密度ポリエチレン
LOCF	Last observation carried forward	—
LRCF	Last rank carried forward	—
MedDRA HLGT	MedDRA high level group terms	ICH 国際医薬用語集 高位グループ
MedDRA HLT	MedDRA High level Term	ICH 国際医薬用語集 高位用語
MedDRA PT	MedDRA preferred term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MedDRA SMQ	MedDRA standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
MedDRA SOC	MedDRA system organ class	ICH 国際医薬用語集 器官別大分類
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離

NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	プロスタグランジン I ₂
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcV	Van de Water corrected QT interval	Van de Water 補正法により補正した QTc 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	—
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	Uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
WHO	World health organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	トレプロスト吸入液
本薬	—	トレプロスチニル