

MD-711

第2部（モジュール2）  
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

持田製薬株式会社

## 目次

|       |                       |     |
|-------|-----------------------|-----|
| 2.5   | 臨床に関する概括評価.....       | 5   |
| 2.5.1 | 製品開発の根拠.....          | 5   |
| 2.5.2 | 生物薬剤学に関する概括評価.....    | 19  |
| 2.5.3 | 臨床薬理に関する概括評価.....     | 21  |
| 2.5.4 | 有効性の概括評価.....         | 27  |
| 2.5.5 | 安全性の概括評価.....         | 65  |
| 2.5.6 | ベネフィットとリスクに関する結論..... | 148 |
| 2.5.7 | 参考文献.....             | 156 |

## 略号一覧

| 略号                    | 英語表記   | 日本語表記                                    |
|-----------------------|--|--|
| AUC <sub>inf</sub>    | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity  | 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積                 |
| AUC <sub>last</sub>   | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time | 投与後最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積              |
| BMI                   | Body mass index  | 体格指数                                     |
| CAMPHOR               | Cambridge pulmonary hypertension outcome review  | ケンブリッジ肺高血圧症アウトカムレビュー                     |
| CI                    | Cardiac index  | 心係数                                      |
| C <sub>max</sub>      | Maximum plasma concentration   | 最高血漿中濃度                                  |
| CTD                   | Common technical document  | コモン・テクニカル・ドキュメント                         |
| CYP                   | Cytochrome P450  | チトクローム P450                              |
| EMA                   | European medicines agency  | 欧州医薬品庁                                   |
| ERA                   | Endothelin receptor antagonist   | エンドセリン受容体拮抗薬                             |
| FAS                   | Full analysis set  | 最大の解析対象集団                                |
| FDA                   | Food and drug administration   | 食品医薬品局（米国）                               |
| FEV <sub>1</sub>      | Forced expiratory volume in one second   | 1秒量                                      |
| FEV <sub>1</sub> /FVC | Forced expiratory volume % in one second   | 1秒率                                      |
| FVC                   | Forced vital capacity  | 努力肺活量                                    |
| GCP                   | Good clinical practice   | 医薬品の臨床試験の実施の基準                           |
| γ-GTP                 | γ-Glutamyl transpeptidase  | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ                        |
| HPAH                  | Heritable pulmonary arterial hypertension  | 遺伝性肺動脈性肺高血圧症                             |
| IPAH                  | Idiopathic pulmonary arterial hypertension   | 特発性肺動脈性肺高血圧症                             |
| ITT                   | Intention-to-treat   | 治療しようとした全例を対象とする解析                       |
| LC-MS/MS              | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry   | 液体クロマトグラフタンデム型質量分析計                      |
| LDPE                  | Low-density polyethylene   | 低密度ポリエチレン                                |
| LOCF                  | Last observation carried forward   | 欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと |
| mean PAP              | Mean pulmonary arterial pressure   | 平均肺動脈圧                                   |
| MedDRA                | Medical dictionary for regulatory activities   | ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集                  |
| MedDRA/J              | Medical dictionary for regulatory  | ICH（医薬品規制調和国際会                           |

| 略号                | 英語表記   | 日本語表記                           |
|-------------------|--|---------------------------------|
|                   | activities/Japanese version                        | 議) 国際医薬用語集 日本語版                 |
| MLWHF             | Minnesota living with heart failure questionnaire  | ミネソタ心不全質問票                      |
| MTD               | Maximum tolerated dose                             | 最大耐量                            |
| 6MWD              | 6-min walk distance                                | 6分間歩行距離                         |
| 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                      |
| OC                | Observed cases                                     | 欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析を行うこと |
| PAH               | Pulmonary arterial hypertension                    | 肺動脈性肺高血圧症                       |
| PaCO <sub>2</sub> | Arterial partial pressure of carbon dioxide        | 動脈血二酸化炭素分圧                      |
| PaO <sub>2</sub>  | Arterial partial pressure of oxygen                | 動脈血酸素分圧                         |
| PAWP              | Pulmonary artery wedge pressure                    | 肺動脈楔入圧                          |
| PBRER             | Periodic benefit risk evaluation report            | 定期的ベネフィット・リスク評価報告               |
| PDE5              | Phosphodiesterase type-5                           | ホスホジエステラーゼ 5                    |
| PGI <sub>2</sub>  | Prostaglandin I <sub>2</sub>                       | プロスタグランジン I <sub>2</sub>        |
| PIC               | Patient impression of change                       | 患者心象変化                          |
| PMDA              | Pharmaceuticals and medical devices agency         | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構               |
| PPS               | Per protocol set                                   | 治験実施計画書に適合した解析対象集団              |
| PT (基本語)          | Preferred term                                     | MedDRA の 5 階層構造の一つ              |
| 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               | QT correct   | 補正 QT 間隔                        |
| RMP               | Risk management plan                               | 医薬品リスク管理計画                      |
| SaO <sub>2</sub>  | Arterial oxygen saturation                         | 動脈血酸素飽和度                        |
| sGC               | Soluble guanylate cyclase                          | 可溶性グアニル酸シクラーゼ                   |
| SOC (器官別大分類)      | System organ class                                 | MedDRA の 5 階層構造の一つ              |
| SpO <sub>2</sub>  | Percutaneous oxygen saturation                     | 経皮的動脈血酸素飽和度                     |
| T <sub>1/2</sub>  | Elimination half time                              | 消失半減期                           |
| TEAE              | Treatment emergent adverse event                   | 治験薬投与後に発現または悪化した有害事象            |
| T <sub>max</sub>  | Time to maximum plasma concentration               | 最高血漿中濃度到達時間                     |
| TSQM              | Treatment satisfaction questionnaire of medication | 薬物に対する治療満足度質問票                  |
| USP               | United states pharmacopeia                         | 米国薬局方                           |
| WHO               | World health organization                          | 世界保健機関                          |

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

本剤は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤である。トレプロスチニルは米国の United Therapeutics 社（以下、UT 社）によって開発された PGI<sub>2</sub> 誘導体であり、血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。本剤は 2021 年 7 月時点において、米国（2009 年）、イスラエル（2010 年）およびアルゼンチン（2015 年）の 3 カ国で肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬として承認されている。また、トレプロスチニルを有効成分とする注射剤は現在 30 カ国以上で PAH 治療薬として承認されており、国内では、持田製薬株式会社が 2014 年にトレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg として、効能・効果「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）」の適応症で製造販売承認を取得した。

#### 2.5.1.2 目標とする効能・効果

本剤が本申請において対象とする効能・効果は「肺動脈性肺高血圧症」である。

#### 2.5.1.3 疾患または症状、現行の治療および本剤開発の意義

##### 2.5.1.3.1 疾患または症状、現行の治療

PAH は肺動脈内腔の狭窄などにより肺血管抵抗（PVR）が増大し、肺動脈圧が上昇することで、右心負荷が増大して右心不全をきたす疾患であり、安静時に右心カテーテル検査で実測した平均肺動脈圧（mean PAP）が 25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg 以下、かつ PVR が 3 Wood 単位を超える状態と定義されている。肺高血圧症は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称で、PAH は病因・病態から肺高血圧症を 5 つの群に分類した中の第 1 群に該当する。第 1 群には特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症および各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症などが含まれる<sup>1)</sup>。

PAH は希少疾病であり、国内で特定医療費（指定難病）受給者証の交付を受けている PAH 患者は令和元年度で 3,934 人であった<sup>2)</sup>。

PAH の早期には、肺循環系の予備能は減少しても心拍出量は保たれるため無症状であるが、労作時にはそれに見合った心拍出量を駆出することができないため、労作時呼吸困難、易疲労感、胸痛、失神、咳嗽などの自覚症状を認めるようになる。進行するにつれて右心負荷に伴う右室肥大、右室壁肥厚が起こり、それに伴って左室側への心室中隔の扁平化が起こり、左室機能障害も呈するようになる。また、右室の代償不全が起こると、右心不全症状（下肢浮腫、肝うっ血、胸水）も認められる。早期発見が難しく、比較的若い人に発症し、十分な治療がなされないと数年以内に死亡する難病である。

「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」において、PAH と確定診断された場合は速やかに肺血管拡張薬を中心とした薬物治療を開始することが推奨されており、あらゆる内科的治療に反応しない場合は肺移植などの外科的治療が適用される。肺血管拡張薬として

は、現在、PAHの発症機序に関連するとされる表 2.5.1-1 に示す3経路を標的とした薬剤が用いられており、IPAHおよびHPAHに対して、各薬剤で適用が推奨されるWHO機能分類（肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類）は表 2.5.1-2 のとおりである<sup>1)</sup>。

表 2.5.1-1 現在国内で上市されている肺血管拡張薬の種類

| 標的経路        | 薬効分類   | 一般名（投与経路）  |
|-------------|--|--|
| プロスタサイクリン経路 | PGI <sub>2</sub> 製剤<br>PGI <sub>2</sub> 誘導体制剤<br>PGI <sub>2</sub> 受容体作動薬 | エポプロステノール（持続静脈内）<br>トレプロスチニル（持続静脈内、持続皮下）<br>セレキシパグ（経口）<br>ベラプロスト（経口）<br>イロプロスト（吸入） |
| エンドセリン経路    | エンドセリン受容体拮抗薬   | ボセンタン（経口）<br>アンブリセンタン（経口）<br>マシテンタン（経口）  |
| 一酸化窒素経路     | ホスホジエステラーゼ5阻害薬   | シルデナフィル（経口）<br>タダラフィル（経口）  |
|             | 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬   | リオシグアト（経口）   |

表 2.5.1-2 IPAHおよびHPAHにおける肺血管拡張薬（WHO機能分類別）の推奨

| 標的経路        | 肺血管拡張薬<br>一般名（投与経路） | 推奨度 <sup>a</sup><br>WHO機能分類 |       |        |       |
|-------------|---------------------|-----------------------------|-------|--------|-------|
|             |                     | クラスI                        | クラスII | クラスIII | クラスIV |
| プロスタサイクリン経路 | エポプロステノール（持続静脈内）    | -                           | -     | I      | I     |
|             | トレプロスチニル（持続静脈内）     | -                           | -     | IIa    | IIb   |
|             | トレプロスチニル（持続皮下）      | -                           | -     | I      | IIb   |
|             | セレキシパグ（経口）          | IIb                         | I     | I      | -     |
|             | ベラプロスト（経口）          | IIb                         | IIb   | IIb    | IIb   |
|             | イロプロスト（吸入）          | -                           | IIb   | I      | IIb   |
| エンドセリン経路    | ボセンタン（経口）           | -                           | I     | I      | IIb   |
|             | アンブリセンタン（経口）        | IIb                         | I     | I      | -     |
|             | マシテンタン（経口）          | -                           | I     | I      | IIb   |
| 一酸化窒素経路     | シルデナフィル（経口）         | -                           | I     | I      | IIb   |
|             | タダラフィル（経口）          | -                           | I     | I      | IIb   |
|             | リオシグアト（経口）          | IIb                         | I     | I      | -     |

a: I（推奨/適応）、IIa（考慮すべき）、IIb（考慮してもよい）

また、「肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）」では、肺血管拡張薬の治療選択を決定する際、予後のリスク分類を行い、低リスク例および中リスク軽症例では、合併症などを考慮して内服あるいは吸入薬を選択し、重症度や改善度に応じて、単剤あるいは併用で投与する。中リスク重症例では、プロスタサイクリン経路を標的とした静注あるいは皮下注剤を優先した初期併用療法を施行する。高リスク例では、プロスタサイクリン経路を標的とし

たエポプロステノール静注を優先させて初期併用療法を施行し、静注にリスクがある、または静注が難しい症例では、皮下注を含む初期併用療法を行う旨が記載されている<sup>1)</sup>。

### 2.5.1.3.2 本剤開発の意義

プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤には注射剤、吸入剤、経口剤があり、本剤はプロスタサイクリン経路を標的とした吸入剤に該当する。注射剤は、持続皮下投与に関連した注入部位局所反応や持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染のリスクを伴うほか、24時間持続投与のため持続注入ポンプを常時携帯する必要があり、患者の行動が制限される<sup>3)</sup>ため、導入のハードルが高い。一方、吸入剤は、携帯型ネブライザを用いた非侵襲的な投与が可能であり、目標臓器である肺に薬剤が直接届くため肺特異性が高く、全身性有害事象の発現リスクが低いとされている<sup>4)</sup>。経口剤については、最も簡便な投与経路であり、本邦において、ベラプロストとセレキシパグがPAH治療薬として承認されているが、ベラプロストは欧米においてPAH治療薬として承認されておらず、推奨度は高くない(表2.5.1-2参照)。セレキシパグについては、長期的な病状悪化および死亡の抑制効果が検証された薬剤であり<sup>1)</sup>、多くのPAH患者に使用されているが、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の中で、有害事象による中止のリスクが高いとの報告もあり、頭痛、下痢、悪心などの全身性有害事象が発現し、中止を余儀なくされるケースがある<sup>5)</sup>。

吸入剤は主に安全性の観点で選択されやすい投与経路であるが、現在国内で上市されている吸入剤のイロプロストは、消失半減期が短く1日に6回～9回の頻回な吸入を必要とすることに加え、吸入準備や洗浄などのメンテナンスが煩雑であることから、患者のコンプライアンス低下につながる可能性が指摘されている<sup>3), 4), 10)</sup>。本剤は、消失半減期がイロプロストと比較して長く、1日に必要とする吸入回数は4回である。さらに、本剤の投与に使用するネブライザについても、吸入準備や洗浄などのメンテナンスがイロプロストの投与に使用するネブライザと比較して簡便であることから、吸入に要する一連の時間(総投与時間)が短縮されることが期待される。

以上より、本剤が国内のPAH治療における新たな選択肢としてPAH患者の生活の質の向上に貢献できるものと考えたことから、持田製薬株式会社は本剤の開発に着手した。

### 2.5.1.4 非臨床開発計画

皮下投与および静脈内投与を中心としたトレプロスチニルのPAHに対する薬理試験、薬物動態試験および毒性試験の成績は、トレプロスト注射液の承認申請時に提出済みである。投与経路変更に伴い、薬理試験については、主に吸入投与による効力を裏付ける試験および安全性薬理試験を20■年～20■年■月に追加で実施した。薬物動態試験については、吸入投与による吸収試験、*in vitro*代謝試験および薬物相互作用試験を20■年■月～20■年■月に追加で実施した。また、20■年■月～20■年■月に実施した単回および反復投与毒性試験のトキシコキネティクス試験も併せて評価した。毒性試験については、吸入投与による単回

投与毒性試験、反復投与毒性試験および長期がん原性試験ならびに経口投与による中期および長期がん原性試験を20■年■月～20■年■月に追加で実施した。

### 2.5.1.5 臨床開発計画

UT社は、欧米において本剤をPAH治療薬として承認申請するにあたり、UT社が実施した9の臨床試験（吸入剤5試験、経口剤4試験）および吸入剤の臨床試験に先立って実施された医師主導の臨床試験（いずれも吸入剤）を臨床データパッケージに含めた。

UT社が実施した臨床試験一覧を表2.5.1-3に示した。

表 2.5.1-3 UT社が実施した臨床試験一覧

| 投与経路 | 試験番号                           | 相   | 評価区分 |     |     | 目的                      | 対象                             | 実施時期               |
|------|--------------------------------|-----|------|-----|-----|-------------------------|--------------------------------|--------------------|
|      |                                |     | 薬物動態 | 有効性 | 安全性 |                         |                                |                    |
| 吸入   | LRX-TRIUMPH BA.001 試験          | I   | ○    | -   | ○   | 絶対的生物学的利用率および安全性の検討     | 健康成人                           | 20■年■月             |
|      | RIN-PH-102 試験                  | I   | ○    | -   | ○   | 最大耐用量および安全性の検討          | 健康成人                           | 20■年■月～<br>20■年■月  |
|      | RIN-PH-103 試験                  | I   | ○    | -   | ○   | QTQTc 評価                | 健康成人                           | 20■年■月～<br>20■年■月  |
|      | LRX-TRIUMPH 001 試験             | III | -    | ○   | ○   | 有効性および安全性の検討            | PAH 患者（NYHA 心機能分類 III、IV 度）    | 2005年6月～<br>20■年■月 |
|      | LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験 | III | -    | ○   | ○   | 有効性および安全性の検討            | LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者 | 20■年■月～<br>20■年■月  |
| 経口   | TDE-PH-105 試験                  | I   | ○    | -   | ○   | ボセンタン薬物相互作用の検討          | 健康成人                           | 20■年■月～<br>20■年■月  |
|      | TDE-PH-106 試験                  | I   | ○    | -   | ○   | シルデナフィル薬物相互作用の検討        | 健康成人                           | 20■年■月～<br>20■年■月  |
|      | TDE-PH-109 試験                  | I   | ○    | -   | ○   | CYP2C8/2C9 誘導剤薬物相互作用の検討 | 健康成人                           | 20■年■月             |
|      | TDE-PH-110 試験                  | I   | ○    | -   | ○   | CYP2C8/2C9 阻害剤薬物相互作用の検討 | 健康成人                           | 20■年■月～<br>20■年■月  |

本邦における本剤の開発を検討するにあたり、持田製薬株式会社は、20■年より PMDA と治験相談（2.5.1.6 項参照）を実施し、20■年から国内の被験者を対象とした臨床試験を開始した。本申請に際し持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験は、以下の2試験である。

- 健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（MD711101 試験）  
試験期間：20■年■月～20■年■月  
目的：本剤を単回吸入投与した場合の薬物動態および安全性の検討
- PAH 患者を対象とした第 II/III 相試験（MD711102 試験）  
試験期間：20■年■月～  
目的：本剤の有効性、安全性および薬物動態の検討



[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] これらについて、PMDA に相談した。

<PMDA の助言>

- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

以上の助言を踏まえ、 [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted text block]

2.5.1.6.1.2 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]、PMDA に相談した。

<PMDA の助言>

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- ✓ [Redacted]
- ✓ [Redacted]

以上の助言を踏まえ、[Redacted]とした。また、[Redacted]

■、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（オーファン以外）において再度相談した（2.5.1.6.3.1 項参照）。

2.5.1.6.1.3

■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■

<PMDA の助言>

- ・ ■  
■
- ・ ■  
■  
■
- ・ ■  
■  
■
- ・ ■  
■
- ・ ■  
■  
■  
■  
■
- ・ ■  
■  
■

以上の助言を踏まえ、■  
■  
■  
■とした。

■、医薬品追加相談（オーファン以外）において再度相談し（2.5.1.6.2 項参照）、■

、医薬品第II相試験終了後相談（オーファン以外）において再度相談した（2.5.1.6.3.2項参照）。

#### 2.5.1.6.1.4 について

、PMDAに相談した。

#### <PMDAの助言>

- ・

以上の助言を踏まえ、とした。

#### 2.5.1.6.2 医薬品追加相談（オーファン以外）

、治験相談を実施した。

#### <PMDAの助言>

- ・

以上の助言を踏まえ、とした。

2.5.1.6.3 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（オーファン以外）

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]について、治験相談を実施した。

2.5.1.6.3.1

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]、PMDA に相談した。

<PMDA の助言>

- [Redacted]  
[Redacted]

以上の助言を踏まえ、[Redacted]  
[Redacted]した。

2.5.1.6.3.2

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]、PMDA に相談した。

<PMDA の助言>

- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]
- ✓ [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

- ✓ [Redacted]

以上の助言を踏まえ、 [Redacted] [Redacted] した。

- [Redacted]
- [Redacted]

また、 [Redacted] [Redacted] した。

2.5.1.6.3.3 [Redacted]  
[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] につ

いて、PMDA に相談した。

<PMDA の助言>

- [Redacted]

以上の助言を踏まえ、 [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]



表 2.5.1-5 臨床データパッケージ

| 試験番号<br>(国内/海外)<br>資料番号<br>資料区分                                      | 相      | 評価区分 |     |     | 試験デザイン                                      | 対象   | 用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間  |
|--|--------|------|-----|-----|---|--|---|
|  |        | 薬物動態 | 有効性 | 安全性 |   |  |   |
| MD711101 試験<br>(国内)<br>5.3.3.1.1<br>評価                               | I      | ○    | -   | ○   | 単一施設、無作為化、<br>非盲検、2 期クロスオ<br>ーバー試験          | 健康成人   | MD-711 :<br>TD-100 ネブライザを用いて、1 回 3 吸入<br>または 6 吸入を第 I 期および第 II 期にそ<br>れぞれ単回吸入投与   |
| LRX-TRIUMPH<br>BA.001 試験<br>(海外)<br>5.3.3.1.2<br>参考                  | I      | ○    | -   | ○   | 単一施設、無作為化、<br>非盲検、3 期クロスオ<br>ーバー試験          | 健康成人   | MD-711 :<br>Optineb ネブライザを用いて、1 回 3 吸入<br>または 6 吸入を第 I 期、第 II 期または第<br>III 期にそれぞれ単回吸入投与<br>トレプロスチニル注射剤 :<br>トレプロスチニルとして 15 ng/kg/min で第<br>I 期、第 II 期または第 III 期に 60 分間静脈<br>内投与 |
| RIN-PH-102 試験<br>(海外)<br>5.3.3.1.3<br>参考                             | I      | ○    | -   | ○   | 単一施設、無作為化、<br>二重盲検、プラセボ対<br>照、最大耐量検討試験      | 健康成人   | MD-711 またはプラセボ :<br>Optineb ネブライザを用いて、1 回 9 吸入、<br>12 吸入、15 吸入、13 吸入または 14 吸入<br>を各コホートにそれぞれ単回吸入投与  |
| TDE-PH-120 試<br>験<br>(海外)<br>5.3.3.3.1<br>参考                         | I      | ○    | -   | ○   | 単一施設、非盲検試験                                  | 腎機能障害<br>患者<br>健康成人                          | トレプロスチニル経口剤 :<br>トレプロスチニルとして 1 回 1 mg を単回<br>経口投与 (腎機能障害患者は、血液透析前<br>後にそれぞれ単回経口投与)  |
| MD711102 試験<br>(国内)<br>5.3.5.2.2<br>評価                               | II/III | ○    | ○   | ○   | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験                         | PAH 患者                                       | MD-711 :<br>TD-300 ネブライザを用いて、1 回 1~9 吸<br>入を 1 日 4 回、52 週間 (被験者が継続投<br>与を希望する場合、MD-711 の製造販売承<br>認時まで) 吸入投与 <sup>b</sup>  |
| LRX-TRIUMPH<br>001 試験<br>(海外)<br>5.3.5.1.1<br>評価                     | III    | -    | ○   | ○   | 多施設共同、無作為<br>化、二重盲検、プラセ<br>ボ対照、並行群間比較<br>試験 | PAH 患者 <sup>c</sup>                          | MD-711 またはプラセボ :<br>Optineb ネブライザを用いて、1 回 1~9 吸<br>入を 1 日 4 回、12 週間吸入投与   |
| LRX-TRIUMPH<br>001 試験の非盲<br>検長期継続投与<br>試験<br>(海外)<br>5.3.5.1.2<br>評価 | III    | -    | ○   | ○   | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験                         | LRX-<br>TRIUMPH<br>001 試験を完<br>了した PAH<br>患者 | MD-711 :<br>Optineb ネブライザを用いて、1 回 3~12 吸<br>入を 1 日 4 回、MD-711 の承認時まで (結<br>果として平均 2.3 年間、最長 5.4 年間 <sup>d</sup> ) 吸<br>入投与  |
| RIN-PH-401 試験<br>(海外)<br>5.3.5.2.3<br>参考                             | IV     | -    | ○   | ○   | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験                         | イロプロス<br>トで治療さ<br>れている<br>PAH 患者             | MD-711 :<br>Optineb ネブライザを用いて、1 回 3~12 吸<br>入を 1 日 4 回、24 ヶ月間 (結果として平<br>均 32 週間、最長 56 週間) 吸入投与   |
| RIN-PH-402 試験<br>(海外)<br>5.3.3.2.1<br>参考                             | IV     | ○    | -   | -   | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験                         | RIN-PH-401<br>試験に参加<br>中の PAH 患<br>者         | Optineb ネブライザを用いて、RIN-PH-401<br>試験で MD-711 を 30 日以上吸入投与して<br>いる一部の被験者を対象とし、任意の 1 日<br>の 1 回目の投与時に薬物動態を検討した。   |

表 2.5.1-5 臨床データパッケージ (続き)

| 試験番号<br>(国内/海外)<br>資料番号<br>資料区分          | 相  | 評価区分 |     |     | 試験デザイン                    | 対象     | 用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間   |
|--|----|------|-----|-----|---------------------------|--------|--|
|  |    | 薬物動態 | 有効性 | 安全性 |                           |        |  |
| RIN-PH-403 試験<br>(海外)<br>5.3.5.2.4<br>参考 | IV | -    | -   | ○   | 多施設共同、前向き、<br>非投与群対照、観察研究 | PAH 患者 | MD-711 を含む PAH に対する治療薬：<br>規定せず <sup>e</sup> 、累積曝露として 1,000 観察人年（結果として、MD-711 群では平均 75 週間、最長 188 週間、MD-711 非投与群では平均 86 週間、最長 188 週間）吸入投与 |
| RIN-PH-404 試験<br>(海外)<br>5.3.6.1<br>参考   | IV | -    | -   | -   | 多施設共同、前向き、<br>観察研究        | PAH 患者 | MD-711：<br>規定せず <sup>f</sup> 、24 週間吸入投与  |

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg

b：有効性および安全性の評価期間は 52 週間とした。

c：LRX-TRIUMPH 001 試験では、NYHA 心機能分類 III 度または IV 度の PAH 患者を対象とした。その他の試験では、NYHA 心機能分類/WHO 機能分類は不問とした。

d：LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む。

e：MD-711 の投与には Optineb ネブライザを用いた。

f：MD-711 の投与には、12.7% (9/71 例) の被験者が Optineb ネブライザ、84.5% (60/71 例) の被験者が TD-100 ネブライザを用いた。2.8% (2/71 例) の被験者が用いたネブライザは不明であった。

#### 2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守

本申請に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) を遵守した。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 製剤開発の経緯

MD-711 は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤である。トレプロスチニルは米国の United Therapeutics 社によって開発された PGI<sub>2</sub> 誘導体であり、血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。組成および性状は、クエン酸ナトリウム水和物、XXXXXXXXXX、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウム、XXXXXXXXXX または XXXXXXXXXX を含む、無色～微黄色澄明の水溶性吸入液剤である。ネジ切りキャップ一体成型の LDPE 製プラスチックアンプルに充填されており、専用ネブライザを用いて吸入する。MD-711 の臨床試験では 3 種類のネブライザ (Optineb、TD-100、TD-300) が使用されたが (2.7.1.1.1 項 表 2.7.1-1 参照)、市販後では TD-300 の使用を規定する予定である (1.8.1 項 添付文書 (案) 7.2 項参照)。TD-100 は主に操作性と利便性の向上を目的として Optineb を改良したものであり、TD-300 は TD-100 にディスプレイの表示内容やバッテリーパックの内蔵化等の改良を加えたものである。これら 3 種類のネブライザ間で構造および機能は大きく変わらず、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX および XXXXXXXXXX は類似していたことから (3.2.P.2.6 項参照)、ネブライザの違いが MD-711 の薬物動態、有効性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。TD-100 および TD-300 は、一般医療機器 (クラス I) の超音波ネブライザに該当し、医療機器届出番号は 13B1X10195N00004 および 13B1X10195N00005 である。一般医療機器の届出は、いずれも京西テクノス株式会社が行った。Optineb については、国内での一般医療機器の届出は実施していない。

臨床データパッケージは、健康成人を対象とした試験では、国内第 I 相試験 (MD711101 試験) の 1 試験を評価資料、海外第 I 相 BA 試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験) および海外第 I 相試験 (RIN-PH-102 試験) の 2 試験を参考資料とした。

PAH 患者を対象とした試験では、国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験)、海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験) およびその非盲検長期継続投与試験) の 3 試験を評価資料、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-401 試験)、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-402 試験)、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-403 試験) および海外第 IV 相試験 (RIN-PH-404 試験) の 4 試験を参考資料とした。また、特別な集団を対象とした試験として、腎機能障害患者および健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (TDE-PH-120 試験) の 1 試験を参考資料とした。MD711102 試験は、本申請時点で継続中であり、本申請資料においては、20XXXX 年 XXXX 月 XXXX 日 (すべての被験者において 52 週時の評価が完了した日) のカットオフデータに基づき評価した。

MD-711 の成分・含量を表 2.5.2-1 に、臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧を表 2.5.2-2 に示した。

臨床試験に用いた MD-711 の製剤の処方はいずれの Lot においても同一であった (2.3.P.2.2.1 項参照)。

表 2.5.2-1 MD-711 の成分・含量

| 名称               | 配合目的 | 含量<br>(mg/mL) | 含量 <sup>a</sup><br>(1日最大投与量、 $\mu$ g) |
|------------------|------|---------------|---------------------------------------|
| トレプロスチニル         | 有効成分 | 0.6           | 216                                   |
| クエン酸ナトリウム<br>水和物 | ■    | ■             | ■                                     |
| ■                | ■    | ■             | ■                                     |
| 水酸化ナトリウム         | ■    | ■             | ■                                     |
| 水酸化ナトリウム         | ■    | ■             | ■                                     |
| 塩化ナトリウム          | ■    | ■             | ■                                     |
| ■または■            | ■    | ■             | ■                                     |

アンプル 1 本中に表 2.7.1-2 から成る溶液 2.9 mL を含む

a: 申請用法・用量において、有効成分は最大で 1 回あたり 6  $\mu$ g $\times$ 9 吸入を 1 日 4 回投与される。

表 2.5.2-2 臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧

| 試験番号<br>(資料番号)                                    | Lot No.             |
|---|---------------------|
| MD711101 試験<br>(5.3.3.1.1)                        | ■                   |
| LRX-TRIUMPH BA.001 試験<br>(5.3.3.1.2)              | ■                   |
| RIN-PH-102 試験<br>(5.3.3.1.3)                      | ■                   |
| MD711102 試験<br>(5.3.5.2.2)                        | ■、■                 |
| LRX-TRIUMPH.001 試験<br>(5.3.5.1.1)                 | ■、■、■、■             |
| LRX-TRIUMPH.001 試験の<br>非盲検長期継続投与試験<br>(5.3.5.1.2) | ■、■、■、■、<br>■、■、■、■ |
| RIN-PH-401 試験<br>(5.3.5.2.3)                      | ■、■                 |
| RIN-PH-402 試験<br>(5.3.3.2.1)                      | ■、■                 |

RIN-PH-403 試験 (5.3.5.2.4) および RIN-PH-404 試験 (5.3.6.1) は、  
■、■、TDE-PH-120 試験 (5.3.3.3.1) はトレプロスチニル経口剤  
(Lot No. ■) を使用した。

### 2.5.2.2 分析法

臨床試験において血漿中トレプロスチニル濃度は、試料を■抽出した後、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定した (2.7.1.1.2 項参照)。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1 臨床薬理評価を実施した試験の概観

MD-711 の臨床薬理は、薬物動態としてトレプロスチニルの血漿中濃度を評価した。臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.3-1 および表 2.5.3-2 に示した。

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（MD711101 試験）、海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）および海外第 I 相試験（RIN-PH-102 試験）において、血漿中トレプロスチニル濃度推移および薬物動態パラメータについて評価した。

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）および海外第 IV 相試験（RIN-PH-401 試験）の被験者で薬物動態を解析した海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）において、血漿中トレプロスチニル濃度推移および薬物動態パラメータを評価した。また、特別な集団を対象とした試験として、腎機能障害患者（末期腎不全患者）および健康成人を対象とした海外第 I 相試験（TDE-PH-120 試験）において、血漿中トレプロスチニル濃度推移、薬物動態パラメータを評価した。

なお、特別な集団（性別、年齢別、肝機能障害の有無）を対象とした試験および薬物相互作用試験は、トレプロスチニル注射剤の申請時に試験成績を提出し、評価済みである（トレプロスチニル注射剤申請資料 [1.13.1.3.11 2.5.3 および 2.7.2 項] 参照）。

表 2.5.3-1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧  
(健康成人を対象とした試験)

| 試験番号<br>(国内/海外)<br>資料番号<br>資料区分                     | 相 | 試験デザイン                             | 対象   | 用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間   | 薬物動態解析対象例数                           |
|---|---|------------------------------------|------|--|--------------------------------------|
| MD711101 試験<br>(国内)<br>5.3.3.1.1<br>評価              | I | 単一施設、無作為化、<br>非盲検、2期クロスオーバー試験      | 健康成人 | MD-711 :<br>1回 18 µg (3 吸入) または 36 µg (6 吸入) を第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回吸入投与  | 12 例                                 |
| LRX-TRIUMPH<br>BA.001 試験<br>(海外)<br>5.3.3.1.2<br>参考 | I | 単一施設、無作為化、<br>非盲検、3期クロスオーバー試験      | 健康成人 | MD-711 :<br>1回 18 µg (3 吸入) または 36 µg (6 吸入) を第 I 期、第 II 期または第 III 期にそれぞれ単回吸入投与<br>トレプロスチニル注射剤 :<br>トレプロスチニルとして 15 ng/kg/min で第 I 期、第 II 期または第 III 期に 60 分間静脈内投与 | 18 例                                 |
| RIN-PH-102 試験<br>(海外)<br>5.3.3.1.3<br>参考            | I | 単一施設、無作為化、<br>二重盲検、プラセボ対照、最大耐量検討試験 | 健康成人 | MD-711 またはプラセボ :<br>1回 54 µg (9 吸入)、72 µg (12 吸入)、90 µg (15 吸入)、78 µg (13 吸入) または 84 µg (14 吸入) を各コホートにそれぞれ単回吸入投与  | 30 例<br>(各コホート<br>MD-711 群 :<br>6 例) |

a : MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg

表 2.5.3-2 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧  
(PAH 患者を対象とした試験および特別な集団を対象とした試験)

| 試験番号<br>(国内/海外)<br>資料番号<br>資料区分          | 相      | 試験デザイン              | 対象                                   | 用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間  | 薬物動態解析<br>対象例数                     |
|--|--------|---------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|
| MD711102 試験<br>(国内)<br>5.3.3.2.2<br>評価   | II/III | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験 | PAH 患者                               | MD-711 :<br>1 回 6~54 µg (1~9 吸入) を 1 日 4 回、<br>52 週間 (被験者が継続投与を希望する<br>場合、MD-711 の製造販売承認時まで)<br>吸入投与 (薬物動態は投与 12 週時に<br>検討)   | 17 例                               |
| RIN-PH-402 試験<br>(海外)<br>5.3.3.2.1<br>参考 | IV     | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験 | RIN-PH-401<br>試験に参加<br>中の PAH 患<br>者 | RIN-PH-401 試験で MD-711 を 30 日以<br>上吸入投与している一部の被験者を<br>対象とし、任意の 1 日の 1 回目の投与<br>時の薬物動態を検討した。<br><br><RIN-PH-401 試験><br>MD-711 :<br>1 回 18~72 µg (3~12 吸入) を 1 日 4<br>回、24 ヶ月間 (結果として平均 32 週<br>間、最長 56 週間) 吸入投与 | 17 例                               |
| TDE-PH-120 試験<br>(海外)<br>5.3.3.3.1<br>参考 | I      | 単一施設、非盲検試験          | 腎機能障害<br>患者、<br>健康成人                 | トレプロスチニル経口剤 :<br>トレプロスチニルとして 1 回 1 mg を<br>単回経口投与 (腎機能障害患者は血液<br>透析前後にそれぞれ単回経口投与)   | 腎機能障害<br>患者 : 8 例<br>健康成人 :<br>8 例 |

a : MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg

### 2.5.3.2 薬物動態

#### 2.5.3.2.1 健康成人における薬物動態

国内第 I 相試験 (MD711101 試験) および海外第 I 相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験) において、健康成人に MD-711 18 µg (3 吸入) または 36 µg (6 吸入) を単回吸入投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータを表 2.5.3-3 に示した。

いずれの試験においてもトレプロスチニルは吸入投与後に速やかに吸収され、 $T_{max}$  0.15~0.18 時間で  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  0.45~0.76 時間で消失しており、 $T_{max}$  および  $T_{1/2}$  は国内外で大きく異ならなかった。曝露量については、いずれの試験においても MD-711 の用量の増加に応じて、 $C_{max}$  および  $AUC_{last}$  の増加が認められたが、海外第 I 相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験) に比し、国内第 I 相試験 (MD711101 試験) では  $C_{max}$  は約 1.2 倍、 $AUC_{last}$  は約 1.1~1.3 倍高かった (2.7.2.3.1 項参照)。

国内第 I 相試験 (MD711101 試験) および海外第 I 相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験) に組み入れられた被験者の体重 (平均値 ± 標準偏差) は、 $59.53 \pm 9.52$  kg および  $69.6 \pm 8.0$  kg と体格差が認められ、体重 60 kg に換算した血漿中トレプロスチニル濃度の  $C_{max}$  および  $AUC_{last}$  に両試験間で大きな差はみられなかったことから (表 2.5.3-4)、MD-711 18 µg または 36 µg 投与時の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた (2.7.2.3.1 項参照)。

表 2.5.3-3 MD-711 18 µg (3 吸入) または 36 µg (6 吸入) 単回吸入投与時の  
薬物動態パラメータの要約統計量 (MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験)

| 薬物動態<br>パラメータ                     | 国内第 I 相試験<br>(MD711101 試験) |                        | 海外第 I 相試験<br>(LRX-TRIUMPH BA.001 試験) |                        |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|
|                                   | MD-711<br>18 µg (n=12)     | MD-711<br>36 µg (n=12) | MD-711<br>18 µg (n=18)               | MD-711<br>36 µg (n=18) |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | 0.426 ± 0.066              | 0.870 ± 0.182          | 0.354 ± 0.137                        | 0.698 ± 0.141          |
| AUC <sub>last</sub><br>(ng·hr/mL) | 0.3285 ± 0.07441           | 0.6854 ± 0.1767        | 0.2432 ± 0.08149                     | 0.5896 ± 0.1769        |
| AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL)  | 0.3394 ± 0.07531           | 0.7020 ± 0.1791        | 0.2556 ± 0.08430                     | 0.6115 ± 0.1751        |
| T <sub>max</sub><br>(hr)          | 0.17 ± 0.05                | 0.18 ± 0.03            | 0.15 ± 0.11                          | 0.15 ± 0.07            |
| T <sub>1/2</sub><br>(hr)          | 0.45 ± 0.10                | 0.52 ± 0.14            | 0.53 ± 0.14                          | 0.76 ± 0.34            |

平均値 ± 標準偏差

Source : 資料番号 1.13.2.3. 別紙 表 2-1 改変

表 2.5.3-4 MD-711 18 µg (3 吸入) または 36 µg (6 吸入) 単回吸入投与時の  
C<sub>max</sub> および AUC<sub>last</sub> (体重 60 kg 換算)  
(MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験)

| 薬物動態<br>パラメータ                     | 国内第 I 相試験<br>(MD711101 試験) |                        | 海外第 I 相試験<br>(LRX-TRIUMPH BA.001 試験) |                        |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|
|                                   | MD-711<br>18 µg (n=12)     | MD-711<br>36 µg (n=12) | MD-711<br>18 µg (n=18)               | MD-711<br>36 µg (n=18) |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | 0.4177 ± 0.0622            | 0.8486 ± 0.1462        | 0.4135 ± 0.1682                      | 0.8034 ± 0.1487        |
| AUC <sub>last</sub><br>(ng·hr/mL) | 0.3218 ± 0.0679            | 0.6706 ± 0.1550        | 0.2826 ± 0.0977                      | 0.6773 ± 0.1814        |

平均値 ± 標準偏差

体重 60 kg 換算式 : 薬物動態パラメータ値 × 体重 ÷ 60

Source : 資料番号 1.13.2.3. 別紙 付表 2-2 改変

海外第 I 相試験 (RIN-PH-102 試験) において、MD-711 54 µg (9 吸入)、72 µg (12 吸入)、78 µg (13 吸入)、84 µg (14 吸入) または 90 µg (15 吸入) 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度の C<sub>max</sub> および AUC<sub>last</sub> は、MD-711 72 µg 群を除いて MD-711 の用量の増加に伴って増加した。MD-711 72 µg 群の C<sub>max</sub> および AUC<sub>last</sub> は、MD-711 54 µg 群の C<sub>max</sub> および AUC<sub>last</sub> に比し低値であったが、MD-711 72 µg 群のうち 2 例において著しく低い血漿中トレプロスチニル濃度であったことが原因と考えられた。著しく低い血漿中トレプロスチニル濃度が検出された理由として、本試験を実施した United Therapeutics 社はネブライザの不適切な使用が一因と考察しており、これら 2 例を除いた場合の MD-711 72 µg 群の C<sub>max</sub> および AUC<sub>last</sub> は、MD-711 54 µg 群の C<sub>max</sub> および AUC<sub>last</sub> より大きく、MD-711 78 µg 群の C<sub>max</sub> および AUC<sub>last</sub> より小さかった。

以上より、MD-711 を 54 µg～90 µg 投与時の血漿中トレプロスチニル濃度は、MD-711 の用量の増加に伴って増加すると考えられた (2.7.2.3.1 項参照)。

### 2.5.3.2.2 PAH 患者における薬物動態

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験) および海外第 IV 相試験 (RIN-PH-402 試験) において、MD-711 54 µg (9 吸入) を吸入投与した際の血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータを表 2.5.3-5 に示した。

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験) および海外第 IV 相試験 (RIN-PH-402 試験) において、MD-711 54 µg (9 吸入) を吸入投与した際の  $C_{max}$  および  $AUC_{last}$  の平均値は、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-402 試験) に比し、国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験) で低かったが、両試験間での数値はバラツキの範囲内であったことから、PAH 患者における MD-711 の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた (2.7.2.3.2 項参照)。

表 2.5.3-5 PAH 患者への MD-711 54 µg (9 吸入) 吸入投与時の  
 $C_{max}$  および  $AUC_{last}$  (MD711102 試験および RIN-PH-402 試験)

| 薬物動態<br>パラメータ              | 国内第 II/III 相試験<br>(MD711102 試験) | 海外第 IV 相試験<br>(RIN-PH-402 試験) |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                            | MD-711 54 µg (n=12)             | MD-711 54 µg (n=11)           |
| $C_{max}$<br>(ng/mL)       | 1.03467 ± 0.54191               | 1.357 ± 0.910                 |
| $AUC_{last}$<br>(ng·hr/mL) | 0.99429 ± 0.56639               | 1.475 ± 1.168                 |

平均値 ± 標準偏差

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-3 および 5.3.3.2.1 Table 11-3 より作成

### 2.5.3.3 特別な集団における薬物動態

#### 2.5.3.3.1 腎機能障害

特別な集団を対象とした試験として、腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (TDE-PH-120 試験) において、血漿中トレプロスチニル濃度推移、薬物動態パラメータを評価した。

トレプロスチニル経口剤を経口投与した際の血漿中トレプロスチニル濃度 (平均値 ± 標準偏差) は、健康成人、血液透析中末期腎不全患者 (透析後投与) および血液透析中末期腎不全患者 (透析前投与) で、いずれにおいても投与後 4 時間に最高値 (0.54150 ± 0.257451 ng/mL、0.56250 ± 0.410588 ng/mL および 0.38795 ± 0.277228 ng/mL) に達した (2.7.2.3.3.1.1 項参照)。

健康成人と血液透析中末期腎不全患者で薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  および  $AUC_{inf}$ ) の最小二乗幾何平均比の両側 90%信頼区間が 1 を含んでいることから、統計学的な有意差は認められず、腎機能障害はトレプロスチニルの薬物動態に大きな影響を及ぼさない

と考えられた。また、血液透析中末期腎不全患者における透析前後の薬物動態パラメータの比較より、血液透析はトレプロスチニルの消失に大きな影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.3.1.1.2 項参照）。

#### 2.5.3.3.2 肝機能障害患者およびCYP2C8 阻害薬併用患者におけるQT 延長のリスク

MD-711 の有効成分であるトレプロスチニルによるQT/QTc 延長リスクについては、トレプロスチニル注射剤の申請時に、以下の成績に基づき、トレプロスチニルによるQT/QTc 間隔の延長の可能性は低いと考えられることを提示している（2.7.2.3.3.2 項およびトレプロスチニル注射剤申請資料 [1.13.1.3.11 2.5.5.10 項] 参照）。

- ・健康成人を対象とした海外QT/QTc 評価試験（RIN-PH-103 試験）
- ・PAH 患者を対象とした国内第II/III 相試験（MD070123P21 および MD070123P22 試験）
- ・トレプロスチニル注射剤の海外臨床試験成績、海外市販後安全性情報、文献調査結果

トレプロスチニルの曝露量が高くなる患者集団として、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書<sup>1)</sup>では、肝機能障害患者およびCYP2C8 阻害薬を併用している患者について注意喚起している。MD-711 においても、トレプロスチニルの曝露量が高くなる患者集団はトレプロスチニル注射剤と同様と想定される。これらの患者にMD-711 を吸入投与した際のQT 延長リスクについて、本申請の臨床データパッケージに含まれる血漿中トレプロスチニル濃度を測定した海外RIN-PH-402 試験および国内MD711102 試験の成績に基づき検討した。その結果、MD-711 のPAH 患者における血漿中トレプロスチニル濃度は注射剤投与時に比し低く、肝機能障害患者またはCYP2C8 阻害薬を併用している患者においてMD-711 投与時にトレプロスチニルの曝露量が想定される範囲（PAH 患者の4~5 倍）で高くなったとしても、注射剤の国内第II/III 相試験（MD070123P21 および MD070123P22 試験）で経験している血漿中トレプロスチニル濃度を上回ることはないと考えられた（2.7.2.3.3.2 項参照）。

なお、本申請の臨床データパッケージにおいて、QT/QTc 間隔を調査した試験は、健康成人を対象として最大耐量を検討したRIN-PH-102 試験の1 試験である。RIN-PH-102 試験は、トレプロスチニル注射剤の申請資料としたQT/QTc 評価試験（RIN-PH-103 試験）より前に実施された。RIN-PH-102 試験では、MD-711 54 µg~90 µg の各投与群における治験薬投与後のQTc 間隔の平均値はいずれの投与群においても450 msec を超えなかった。治験薬投与後のQTc 間隔が450 msec を超えた被験者は、申請用量以上の84 µg（14 吸入）投与時で、治験薬投与1 時間後に2 例（それぞれ451 msec および452 msec）に認められた。いずれのQTc 間隔延長も、治験責任（分担）医師に「臨床的に意味はない」と判断された。また、治験薬投与前と比較して治験薬投与後のQTc 間隔が30 msec を超えて増加した被験者は、この2 例を含め、認められなかった（2.7.4.4.2.1.3 項参照）。MD-711 の国内外のPAH 患者対象試験では、QT/QTc 間隔のデータを取得しなかったものの、いずれの試験においても、QT/QTc 間隔の延長に関連する有害事象は認められていない（2.7.4.4.2.2 項参照）。

以上の検討結果および本申請の臨床データパッケージにおける有害事象等の安全性データ

も踏まえ考察し、MD-711の曝露量が高くなることが想定される患者集団（肝機能障害患者およびCYP2C8阻害薬併用患者）においても、MD-711の吸入投与によるQT延長リスクは低いと考えられた（詳細は2.7.2.3.3.2項参照）。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

MD-711 の有効性を評価する臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

MD-711 の有効性は、評価資料として、国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）および海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験）の成績に基づき検討した。

イロprostから MD-711 の切り替え投与における有効性は、参考資料として海外第 IV 相試験（RIN-PH-401 試験）の成績に基づき評価した。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

| 試験番号<br>(国内/海外)<br>資料番号<br>資料区分                                  | 相      | 試験デザイン                                      | 対象                                    | 用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間   | 有効性解析<br>対象例数                           |
|--|--------|---|---------------------------------------|--|---|
| MD711102 試験<br>(国内)<br>5.3.5.2.2<br>評価                           | II/III | 多施設共同、非盲<br>検、非対照試験                         | PAH 患者                                | MD-711 :<br>1 回 1~9 吸入を 1 日 4 回、52 週<br>間（被験者が継続投与を希望する<br>場合、MD-711 の製造販売承認時<br>まで）吸入投与 <sup>b</sup>  | 17 例                                    |
| LRX-TRIUMPH 001<br>試験<br>(海外)<br>5.3.5.1.1<br>評価                 | III    | 多施設共同、無作為<br>化、二重盲検、プラ<br>セボ対照、並行群間<br>比較試験 | PAH 患者 <sup>c</sup>                   | MD-711 またはプラセボ :<br>1 回 1~9 吸入を 1 日 4 回、12 週<br>間吸入投与  | MD-711 群 :<br>115 例<br>プラセボ群 :<br>120 例 |
| LRX-TRIUMPH 001<br>試験の非盲検長期継<br>続投与試験<br>(海外)<br>5.3.5.1.2<br>評価 | III    | 多施設共同、非盲<br>検、非対照試験                         | LRX-TRIUMPH<br>001 試験を完了<br>した PAH 患者 | MD-711 :<br>1 回 3~12 吸入を 1 日 4 回、MD-<br>711 の承認時まで（結果として平<br>均 2.3 年間、最長 5.4 年間 <sup>d</sup> ）吸入<br>投与 | 206 例                                   |
| RIN-PH-401 試験<br>(海外)<br>5.3.5.2.3<br>参考                         | IV     | 多施設共同、非盲<br>検、非対照試験                         | イロprostで<br>治療されている<br>PAH 患者         | MD-711 :<br>1 回 3~12 吸入を 1 日 4 回、24 カ<br>月間（結果として平均 32 週間、<br>最長 56 週間）吸入投与                            | 73 例                                    |

a : MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg

b : 有効性および安全性の評価期間は、52 週間とした。

c : LRX-TRIUMPH 001 試験では、NYHA 心機能分類クラス III またはクラス IV の PAH 患者を対象とした。そ  
の他の試験では、NYHA 心機能分類/WHO 機能分類は不問とした。

d : LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む。

### 2.5.4.2 試験デザインの概略

#### 2.5.4.2.1 国内第 II/III 相試験 : MD711102 試験

MD711102 試験は、PAH 患者（WHO 機能分類は不問）を対象とした多施設共同、非盲  
検、非対照試験であり、MD-711 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

試験デザインの概略を図 2.5.4-1 に示した。

対象患者は、PAH に対して未治療の患者、または、ERA、PDE5 阻害薬もしくは sGC 刺激薬のうち、いずれか 1 剤もしくは 2 剤で既に治療されている患者とした。ERA、PDE5 阻害薬および sGC 刺激薬の用法・用量は、主要期の期間中は変更しないこととした。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 1～9 吸入、1 日 4 回、52 週間（被験者が継続投与を希望する場合、MD-711 の製造販売承認取得時まで）吸入投与とした。

開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 吸入または 2 吸入に減量した。減量後の用量においても被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、治験薬の投与を中止した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 9 吸入まで漸増し、維持した。増量は 7 日間以上各用量を投与した上で、1 回量として 3 吸入ずつ行つた。ただし、1 回量として 3 吸入ずつの増量では被験者の忍容性に問題が生じる恐れがあると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量として 1 吸入または 2 吸入ずつの増量も可能とした。また、治験期間を通じて、忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量の減量を可能とした。

投与期間の内訳は、主要期が 12 週間、継続期 I が 40 週間、継続期 II が MD-711 の製造販売承認取得時までとした。

図 2.5.4-1 MD711102 試験デザインの概略



a : 治験薬投与を中止した場合（継続期 I 完了時に MD-711 の継続投与を希望しなかった場合を含む）のみ実施した。

MD711102 試験は、本申請時点で継続中である。本申請資料においては、20■■年■■月■■日（すべての被験者において 52 週時の評価が完了した日）のカットオフ時点までに得られた主要期および継続期 I のデータに基づき評価した。

#### 2.5.4.2.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験は、PAH 患者（NYHA 心機能分類クラス III またはクラス IV）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、並行群間比較試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

対象患者は、ERA であるボセンタン水和物または PDE5 阻害薬であるシルデナフィルクエン酸塩のうち、いずれか 1 剤で既に治療されている患者とした。ボセンタン水和物およびシルデナフィルクエン酸塩の用法・用量は、試験期間中は変更しないこととした。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 またはプラセボを 1 回 1～9 吸入、1 日 4 回、12 週間吸入投与とした。

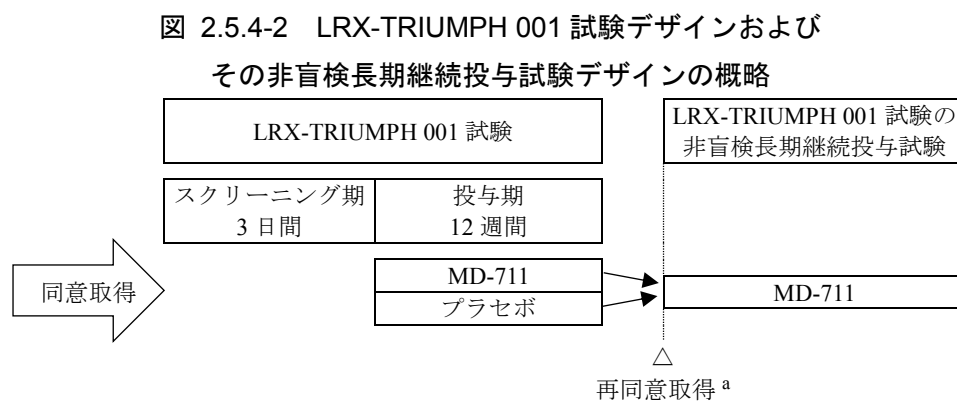
開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 吸入または 2 吸入に減量した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、4 週時まで、1 回量を 9 吸入まで漸増した。増量は、1 回量として最大 3 吸入ずつ行った。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験は、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 3～12 吸入、1 日 4 回、MD-711 の承認時まで吸入投与とした（投与期間は、結果として平均 2.3 年、最長 5.4 年であった [LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む]）。

開始時の 1 回量は、LRX-TRIUMPH 001 試験における投与群および最終用量にかかわらず、3 吸入とした。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 12 吸入まで漸増可能とした。増量は、1 回量として 3 吸入ずつ行った。

LRX-TRIUMPH 001 試験デザインおよびその非盲検長期継続投与試験デザインの概略を [図 2.5.4-2](#) に示した。



a: 初回同意取得時に一括で同意取得した場合、再同意取得は不要とした。

#### 2.5.4.2.3 海外第 IV 相試験：RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験は、イロプロストで治療されている PAH 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、イロプロストから切り替えたときの MD-711 の安全性および有効性を検討した。

試験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 3～12 吸入、1 日 4 回、24 ヶ月間吸入投与とした（投与期間は、結果として平均 32 週、最長 56 週であった）。各被験者におい

てイロプロストの投与を中止後、次にイロプロストを投与するはずであったタイミングで MD-711 の投与を開始した。

開始時の1回量は、3吸入とした。被験者の忍容性に問題がないと試験責任（分担）医師が判断した場合、1回量を12吸入まで漸増可能とした。増量は、3日ごとに1回量として1吸入ずつ行うことを推奨した。

#### 2.5.4.3 有効性評価指標

PAHは肺動脈内腔の狭窄などにより肺血管抵抗（PVR）が増大し、肺動脈圧が上昇することで、右心負荷が増大して右心不全をきたす疾患である。代表的な症状として安静時や労作時の呼吸困難、倦怠感、易疲労感、胸部不快感、下腿浮腫などがあげられ、著しいQOLの低下が見られ、自然予後はきわめて不良である<sup>1)</sup>。

このような疾患の特徴から、真のエンドポイントとして「すべての要因による死亡、morbidity/mortality」を設定すべきであるが、代替エンドポイントとして、血行動態パラメータ、6分間歩行距離などが用いられている<sup>2)</sup>。評価資料のうち、MD711102試験では、非盲検の単群試験であるため、客観的かつ予後を示唆する指標の一つである血行動態パラメータのPVRI<sup>3)</sup>（2.7.3.1.3.1項参照）を主要エンドポイントとして評価し、LRX-TRIUMPH 001試験では、プラセボを対照とした二重盲検比較試験であるため、予後に関連する評価指標の一つである6分間歩行距離<sup>3),4)</sup>（2.7.3.1.3.2項参照）を主要エンドポイントとして評価した。各試験の有効性評価指標を表2.5.4-2に示した。各有効性評価指標の詳細は2.7.3.1.3項に示した。

表 2.5.4-2 各試験の有効性評価指標

| 評価指標         | MD711102 試験    | LRX-TRIUMPH<br>001 試験 | LRX-TRIUMPH<br>001 試験の非盲検<br>長期継続投与試験 | RIN-PH-401 |
|--------------|----------------|-----------------------|---------------------------------------|------------|
| 血行動態パラメータ    | ◎ <sup>a</sup> | -                     | -                                     | -          |
| 6 分間歩行距離     | ○              | ◎                     | ○                                     | ○          |
| Borg 呼吸困難スコア | ○              | ○                     | ○                                     | ○          |
| WHO 機能分類     | ○              | ○                     | ○                                     | ○          |
| NYHA 心機能分類   | ○              | ○                     | ○                                     | ○          |
| QOL          | ○              | ○                     | ○                                     | ○          |
| NT-proBNP    | ○              | ○                     | -                                     | ○          |
| 臨床症状悪化までの時間  | ○              | ○                     | ○                                     | -          |
| PAH の徴候および症状 | -              | ○                     | ○                                     | ○          |

◎：主要エンドポイント、○：副次エンドポイント

a：主要エンドポイント：肺血管抵抗係数（PVRI）、副次エンドポイント：PVRI 以外の血行動態パラメータ

#### 2.5.4.4 試験結果の要約

##### 2.5.4.4.1 血行動態パラメータ

血行動態パラメータは、有効性評価に用いた臨床試験のうち、MD711102 試験において 12 週時に評価した。

##### 2.5.4.4.1.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化率

MD711102 試験の FAS（主要期）における PVRI の投与前および 12 週時の値、ならびに 12 週時における投与前からの変化率を表 2.5.4-3 に、投与前からの PVRI の変化率の平均値の経時的な変化を図 2.5.4-3 に示した。なお、他の血行動態パラメータの成績は 2.7.3.2.1.2 項に示した。

MD711102 試験の FAS（主要期）において、投与前の PVRI（平均値 ± 標準偏差）は  $11.621 \pm 2.670$  Wood 単位・m<sup>2</sup> であった。12 週時における PVRI の投与前からの変化率（平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分でそれぞれ  $-19.23 \pm 26.82\%$  [-33.02, -5.44%]、 $-35.32 \pm 25.86\%$  [-48.62, -22.02%] および  $-36.99 \pm 26.03\%$  [-50.37, -23.61%] であり、最良値は  $-39.43 \pm 25.53\%$  [-52.55, -26.30%] であった。変化率の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は、最良値のみならず 12 週時の治験薬投与前を含めたいずれの時点においても 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.5.4-3 PVRI (Wood 単位・m<sup>2</sup>) の投与前および 12 週時の値、  
ならびに 12 週時における投与前からの変化率 (FAS)

解析対象 : FAS(主要期)

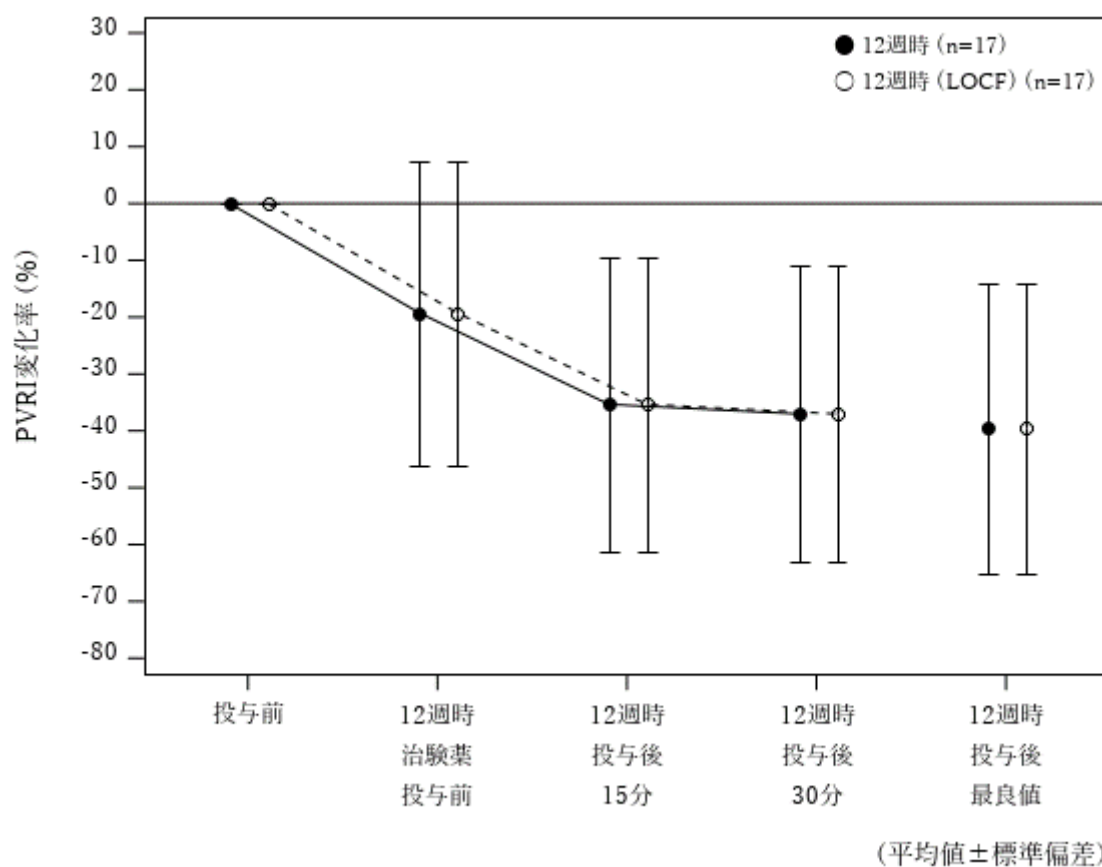
| PVRI                                | 評価時期   | 例数     | 平均<br>値 | 標準<br>偏差 | 最小<br>値 | 25%<br>点 | 中央<br>値 | 75%<br>点 | 最大<br>値 | 平均値の両側<br>95%信頼区間 |        |        |
|-------------------------------------|--------|--------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|-------------------|--------|--------|
|                                     |        |        |         |          |         |          |         |          |         | 下限                | 上限     |        |
| 測定値<br>(Wood<br>単位・m <sup>2</sup> ) | 投与前    | -      | 17      | 11.621   | 2.670   | 8.00     | 9.950   | 11.340   | 13.110  | 18.81             | 10.248 | 12.994 |
|                                     | 12週時   | 治験薬投与前 | 17      | 9.265    | 3.104   | 2.27     | 7.820   | 9.140    | 10.620  | 14.07             | 7.669  | 10.861 |
|                                     |        | 投与後15分 | 17      | 7.379    | 2.802   | 1.19     | 6.600   | 7.310    | 8.900   | 13.22             | 5.938  | 8.819  |
|                                     |        | 投与後30分 | 17      | 7.254    | 3.127   | 1.00     | 5.850   | 6.950    | 9.050   | 14.29             | 5.646  | 8.861  |
|                                     | 投与後最良値 | 17     | 6.946   | 2.946    | 1.00    | 5.770    | 6.700   | 8.900    | 13.22   | 5.432             | 8.461  |        |
| 変化率<br>(%)                          | 12週時   | 治験薬投与前 | 17      | -19.23   | 26.82   | -71.6    | -28.63  | -18.25   | -12.43  | 36.4              | -33.02 | -5.44  |
|                                     |        | 投与後15分 | 17      | -35.32   | 25.86   | -85.1    | -48.72  | -33.67   | -25.57  | 25.3              | -48.62 | -22.02 |
|                                     |        | 投与後30分 | 17      | -36.99   | 26.03   | -87.5    | -45.17  | -34.34   | -24.71  | 17.4              | -50.37 | -23.61 |
|                                     |        | 投与後最良値 | 17      | -39.43   | 25.53   | -87.5    | -54.69  | -36.96   | -29.72  | 17.4              | -52.55 | -26.30 |

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1 を改変

図 2.5.4-3 PVRI の変化率の経時的な変化 (平均値 ± 標準偏差) <sup>a</sup>

解析対象 : FAS (主要期)

評価項目 : PVRI



a : OC と LOCF の結果を図示した。主要期中で中止した 1 例も 12 週時の観察・検査および評価を完了しているため、OC と LOCF は同一である。

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-1

MD-711 の 12 週時における PVRI の投与前からの変化率の臨床的意義について考察した。PVR は、PAH 患者の予後と相関することが報告され<sup>3)</sup>、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 試験の実施にあたり、MD-711 と同様の PGI<sub>2</sub> 誘導体の吸入剤である既承認のイロprost相当の PVRI の変化率が認められれば、臨床的に意義があると考え、イロprostの国内第 III 相試験 (15503 試験)<sup>5)</sup>の 12 週時における PVRI 変化率を参考に症例数を設定した。

その結果、MD711102 試験の 12 週時における PVRI のベースライン時からの変化率 (平均値 ± 標準偏差) は、 $-39.43 \pm 25.53\%$  であり、イロprostの国内第 III 相試験 (15503 試験)<sup>5)</sup>の成績 ( $-22.04 \pm 19.99\%$ ) と大きな相違はなかったため、臨床的に意義のある有効性が認められたと考えた (表 2.5.4-4)。

さらに、PGI<sub>2</sub>受容体作動薬の経口剤であるセレキシパグの成績とも比較したところ、PVRIのベースライン時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MD711102 試験（12 週時）およびセレキシパグの国内第 II 相試験（AC-065A201 試験、16 週時）<sup>6)</sup>で、それぞれ $-4.68 \pm 3.00$  Wood 単位・m<sup>2</sup>および $-2.44 \pm 2.28$  Wood 単位・m<sup>2</sup>であり、MD711102 試験の成績は、セレキシパグの国内第 II 相試験（AC-065A201 試験）の成績とも大きな相違はないと考えた（表 2.5.4-4）。

なお、その他の PAH 治療薬（ベラプロスト、マシテンタン、アンブリセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、リオシグアト）の PVRI の治験薬投与前からの変化量（国内試験、海外試験または国際共同治験、平均値）は、 $-5.08 \sim -1.2$  Wood 単位・m<sup>2</sup>であった<sup>7)-12)</sup>。

以上を踏まえると、MD711102 試験の 12 週時における PVRI のベースライン時からの変化率または変化量は、他の PAH 治療薬における成績と大きな相違はなく、PVRI の変化の程度には臨床的意義のあると考えられた。

表 2.5.4-4 各薬剤の国内試験における PVRI のベースライン時および評価時の値、  
ならびに評価時におけるベースライン時からの変化率および変化量

|  | MD-711<br>国内第 II/III 相試験<br>MD711102 試験<br>n=17 | イロプロスト<br>国内第 III 相試験<br>15503 試験 <sup>5)</sup><br>n=21 | セレキシパグ<br>国内第 II 相試験<br>AC-065A201 試験 <sup>6)</sup><br>n=33 |
|--|---|---|---|
| ベースライン時 <sup>a</sup> (Wood 単位・m <sup>2</sup> ) |   |   |   |
| 平均値 ± 標準偏差                                     | 11.62 ± 2.67                                    | 11.59 ± 5.53 <sup>c</sup>                               | 13.46 ± 4.88 <sup>c</sup>                                   |
| 中央値  | 11.34   | 9.97 <sup>c</sup>                                       | 12.76 <sup>c</sup>  |
| 評価時期 (Wood 単位・m <sup>2</sup> )                 | 12 週時   | 12 週時   | 16 週時   |
| 平均値 ± 標準偏差                                     | 6.95 ± 2.95 <sup>b</sup>                        | 9.16 ± 5.06 <sup>b,c</sup>                              | 11.02 ± 5.07 <sup>c</sup>                                   |
| 中央値  | 6.70 <sup>b</sup>                               | 8.51 <sup>b,c</sup>                                     | 10.32 <sup>c</sup>  |
| 変化量 (Wood 単位・m <sup>2</sup> )                  |   |   |   |
| 平均値 ± 標準偏差                                     | $-4.68 \pm 3.00^b$                              | $-2.43 \pm 2.24^{b,c}$                                  | $-2.44 \pm 2.28^c$  |
| 中央値  | $-4.49^b$                                       | $-1.64^{b,c}$   | $-2.32^c$   |
| 変化率 (%)  |   |   |   |
| 平均値 ± 標準偏差                                     | $-39.43 \pm 25.53^b$                            | $-22.04 \pm 19.99^b$                                    | -   |

a：MD711102 試験は投与前

b：12 週時の治験薬投与後に複数回血行動態パラメータを測定して最良値を評価した。

c：Wood 単位・m<sup>2</sup> = 80・dyn・sec・cm<sup>-5</sup>・m<sup>2</sup> で算出した。

Source：表 2.5.4-3、表 2.7.3-15、参考文献 5 および参考文献 6 より作成

なお、MD711102 試験において、12 週時における PVRI のベースライン時からの変化率について、最良値のみならず 12 週時の治験薬投与前を含めたいずれの時点においても低下が認められた（2.5.4.4.1.1 項参照）。

MD711102 試験とイロプロストの国内第 III 相試験（15503 試験）での、12 週時における治験薬投与前（トラフ時）の PVRI のベースライン時からの変化量について、MD711102 試験およびイロプロストの国内第 III 相試験（15503 試験）<sup>13)</sup>での変化量（平均値）は、それぞれ $-2.36$  Wood 単位・m<sup>2</sup>および $-0.16$  Wood 単位・m<sup>2</sup>であった。MD711102 試験の 12 週時における

治験薬投与前（トラフ時）のPVRIのベースライン時からの変化量は、イロプロストの成績に比し低値であった。

#### 2.5.4.4.2 6分間歩行距離

##### 2.5.4.4.2.1 12週時におけるピーク時6分間歩行距離

MD711102試験、LRX-TRIUMPH 001試験のMD-711群およびRIN-PH-401試験の12週時におけるピーク時6分間歩行距離の変化量を表2.5.4-5に示した。

ベースライン時の6分間歩行距離は、平均値および中央値ともにMD711102試験が他2試験に比べ長かった（2.7.3.3.1.2項参照）。

12週時では、いずれの試験においても変化量の平均値および中央値は0を上回った。MD711102試験の変化量の平均値および中央値は、他2試験に比べ長かったものの、MD711102試験の変化量の平均値の両側95%信頼区間は7.2-42.3mであり（2.7.3.2.1.2.6項参照）、他2試験の変化量の平均値および中央値はこれに含まれた。これより、12週時におけるピーク時6分間歩行距離は、試験間で大きな相違はないと考えた。

表 2.5.4-5 ピーク時6分間歩行距離の投与前および12週時の値、  
ならびに12週時における投与前からの変化量に基づく有効性の比較

| 評価時期                     | MD711102 試験<br>(n=17) | LRX-TRIUMPH 001 試験<br>MD-711 群 (n=115) | RIN-PH-401 試験<br>(n=68) |
|--------------------------|-----------------------|--|-------------------------|
| ベースライン時 <sup>a</sup> (m) |                       |  |                         |
| 平均値 ± 標準偏差               | 487.8 ± 112.4         | 346.1 ± 62.9                           | 395.6 ± 78.5            |
| 中央値                      | 525                   | 359                                    | 379                     |
| 最小値 - 最大値                | 253 - 625             | 211 - 450                              | 259 - 600               |
| 12週時 (m)                 |                       |  |                         |
| 平均値 ± 標準偏差               | 512.6 ± 116.5         | 359.7 ± 90.9                           | 411.8 ± 86.4            |
| 中央値                      | 534                   | 366                                    | 393                     |
| 最小値 - 最大値                | 232 - 654             | 87 - 520                               | 220 - 708               |
| 変化量 (m)                  |                       |  |                         |
| 平均値 ± 標準偏差               | 24.8 ± 34.2           | 13.6 ± 76.6                            | 16.1 ± 35.9             |
| 中央値                      | 34.0                  | 21.6                                   | 16.0                    |
| 最小値 - 最大値                | -50 - 84              | -318 - 135                             | -51 - 108               |

a: MD711102試験は投与前

Source: 表 2.7.3-20、資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.2.1 より作成

MD711102試験およびLRX-TRIUMPH 001試験の12週時におけるピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量の臨床的意義について考察した。運動耐容能の指標である6分間歩行距離も、PAH患者の予後を予測する重要な指標と考えられており<sup>3),4)</sup>、現在までに承認されているPAH治療薬の第III相試験の多くで主要エンドポイントとして用いられてきた<sup>1)</sup>。6分間歩行距離の変化量について、Benzaらは、PAH患者を対象とした短期試験において12週時の6分間歩行距離がベースライン時より20m以上改善した患者は、その後の予後がよいことを報告している<sup>14)</sup>。

LRX-TRIUMPH 001 試験において主要エンドポイントに設定されている 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量について、MD711102 試験における平均値 (24.8 m) および中央値 (34.0 m) ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群における中央値 (21.6 m) は、Benza らが報告している閾値 (20 m) を超えていることから、臨床的に意義のある有効性が認められたと考えた (表 2.5.4-5 参照)。

さらに、イロプロストおよびセレキシパグの成績とも比較したところ、12 週時または 16 週時における 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、MD711102 試験、イロプロストの国内第 III 相試験 (15503 試験)<sup>5)</sup> およびセレキシパグの国内第 II 相試験 (AC-065A201 試験)<sup>6)</sup> で、それぞれ  $24.8 \pm 34.2$  m、 $36.0 \pm 46.4$  m および  $14.1 \pm 44.1$  m であったが、中央値で見ると、MD711102 試験の成績は、イロプロストの国内第 III 相試験 (15503 試験) およびセレキシパグの国内第 II 相試験 (AC-065A201 試験) の成績と大きな相違はなかった (表 2.5.4-6)。

表 2.5.4-6 各薬剤の国内試験における 6 分間歩行距離のベースライン時の値、  
ならびに評価時におけるベースライン時からの変化量

| 評価時期                     | MD-711<br>国内第 II/III 相試験<br>MD711102 試験<br>n=17 | イロプロスト<br>国内第 III 相試験<br>15503 試験 <sup>5), 15)</sup><br>n=21 | セレキシパグ<br>国内第 II 相試験<br>AC-065A201 試験 <sup>6)</sup><br>n=30 |
|--------------------------|---|--|---|
| ベースライン時 <sup>a</sup> (m) |   |  |   |
| 平均値 ± 標準偏差               | 487.8 ± 112.4                                   | 403.3 ± 77.1   | 445.0 ± 102.2   |
| 中央値                      | 525.0   | 428.0  | 460.5   |
| 変化量 (m)                  |   |  |   |
| 評価時期                     | 12 週時 <sup>b</sup>                              | 12 週時 <sup>c</sup>   | 16 週時   |
| 平均値 ± 標準偏差               | 24.8 ± 34.2                                     | 36.0 ± 46.4  | 14.1 ± 44.1   |
| 中央値                      | 34.0  | 39.0   | 19.5  |

a : MD711102 試験は投与前

b : MD-711 投与後 10 分~60 分の 6 分間歩行距離

c : イロプロスト投与後 15 分以内の 6 分間歩行距離

Source : 表 2.5.4-5、参考文献 5、参考文献 6 および参考文献 15 より作成

なお、その他の PAH 治療薬 (ベラプロスト、マシテンタン、アンブリゼンタン、シルデナフィル、タダラフィル、リオシグアト) の 6 分間歩行距離の治験薬投与前からの変化量 (国内試験、海外試験または国際共同治験、平均値) は、12.5~84.2 m であった<sup>7)-12)</sup>。以上を踏まえると、MD711102 試験の 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量は、予後改善が見込まれる 20 m 以上の改善が平均値および中央値ともに認められており、他の PAH 治療薬における成績と大きな相違はなく、臨床的意義のある変化量であると考えられた。

#### 2.5.4.4.2.2 24 週時（または 6 ヶ月時）および 52 週時（または 12 ヶ月時）におけるピーク時 6 分間歩行距離

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験および RIN-PH-401 試験の 24 週時（または 6 ヶ月時）および 52 週時（または 12 ヶ月時）におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量を表 2.5.4-7 に示した。

ベースライン時の 6 分間歩行距離は、平均値および中央値ともに MD711102 試験が他 2 試験に比べ長かった（2.7.3.3.1.2 項参照）。

24 週時（または 6 ヶ月時）では、いずれの試験においても変化量の平均値および中央値は 0 を上回った。MD711102 試験の変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 11.1 – 45.1 m であり（2.7.3.2.1.2.6 項参照）、他 2 試験の変化量の平均値および中央値はこれに含まれた。これより、24 週時（または 6 ヶ月時）におけるピーク時 6 分間歩行距離は、試験間で大きな相違はないと考えた。

52 週時（または 12 ヶ月時）では、いずれの試験においても変化量の平均値および中央値は 0 を上回った。MD711102 試験の変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 7.0 – 65.6 m であり（2.7.3.2.1.2.6 項参照）、他 2 試験の変化量の平均値および中央値はこれに含まれた。これより、52 週時（または 12 ヶ月時）におけるピーク時 6 分間歩行距離は、試験間で大きな相違はないと考えた。

表 2.5.4-7 ピーク時 6 分間歩行距離の各評価時期の値、  
ならびに各評価時期における投与前からの変化量に基づく有効性の比較

| 評価時期                                | 評価結果       | MD711102 試験   | LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験 | RIN-PH-401 試験 |
|-------------------------------------|------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| 24 週時 <sup>a</sup><br>または<br>6 ヶ月時  | 例数         | 15            | 170                            | 55            |
|                                     | 歩行距離 (m)   |               |                                |               |
|                                     | 平均値 ± 標準偏差 | 519.8 ± 124.7 | 382.4 ± 85.3                   | 424.3 ± 92.6  |
|                                     | 中央値        | 566           | 388                            | 423           |
|                                     | 最小値 - 最大値  | 248 - 660     | 138 - 629                      | 230 - 702     |
|                                     | 変化量 (m)    |               |                                |               |
|                                     | 平均値 ± 標準偏差 | 28.1 ± 30.7   | 28.3 ± 57.1                    | 24.5 ± 53.5   |
| 中央値                                 | 29.0       | 27.6          | 26.0                           |               |
| 最小値 - 最大値                           | -38 - 90   | -212 - 197    | -118 - 180                     |               |
| 52 週時 <sup>b</sup><br>または<br>12 ヶ月時 | 例数         | 16            | 152                            | 23            |
|                                     | 歩行距離 (m)   |               |                                |               |
|                                     | 平均値 ± 標準偏差 | 531.7 ± 123.1 | 385.7 ± 84.4                   | 454.6 ± 87.7  |
|                                     | 中央値        | 566           | 390                            | 456           |
|                                     | 最小値 - 最大値  | 208 - 666     | 180 - 605                      | 277 - 690     |
|                                     | 変化量 (m)    |               |                                |               |
|                                     | 平均値 ± 標準偏差 | 36.3 ± 55.0   | 31.4 ± 57.1                    | 31.5 ± 45.8   |
| 中央値                                 | 39.0       | 31.0          | 27.0                           |               |
| 最小値 - 最大値                           | -90 - 125  | -173 - 151    | -23 - 175                      |               |

a : MD711102 試験では 24 週時を、その他の試験では 6 ヶ月時の結果を記載した。

b : MD711102 試験では 52 週時を、その他の試験では 12 ヶ月時の結果を記載した。

Source : 表 2.7.3-21、資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.2 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.2.1 より作成

#### 2.5.4.4.2.3 12週時におけるトラフ時6分間歩行距離

MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群の 12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離の変化量を表 2.5.4-8 に示した。

ベースライン時の 6 分間歩行距離は、平均値および中央値ともに MD711102 試験が LRX-TRIUMPH 001 試験に比べ長かった (2.7.3.3.1.2 項参照)。

12 週時では、いずれの試験においても変化量の平均値および中央値は 0 を上回った。MD711102 試験の変化量の平均値および中央値は、LRX-TRIUMPH 001 試験に比べ長かったものの、MD711102 試験の変化量の平均値の両側 95%信頼区間は -0.5 - 36.0 m であり (2.7.3.2.1.2.7 項参照)、LRX-TRIUMPH 001 試験の変化量の平均値および中央値はこれに含まれた。これより、12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離は、試験間で大きな相違はないと考えた。

表 2.5.4-8 トラフ時 6 分間歩行距離 (m) および  
投与前からの変化量に基づく有効性の比較

| 評価時期                     | MD711102 試験<br>(n=17) | LRX-TRIUMPH 001 試験<br>MD-711 群 (n=115) |
|--------------------------|-----------------------|--|
| ベースライン時 <sup>a</sup> (m) |                       |  |
| 平均値 ± 標準偏差               | 487.8 ± 112.4         | 346.1 ± 62.9                           |
| 中央値                      | 525                   | 359                                    |
| 最小値 - 最大値                | 253 - 625             | 211 - 450                              |
| 12 週時 (m)                |                       |  |
| 平均値 ± 標準偏差               | 505.6 ± 118.6         | 360.7 ± 78.7                           |
| 中央値                      | 525                   | 364                                    |
| 最小値 - 最大値                | 199 - 645             | 160 - 526                              |
| 変化量 (m)                  |                       |  |
| 平均値 ± 標準偏差               | 17.8 ± 35.5           | 14.7 ± 59.6                            |
| 中央値                      | 23.0                  | 12.4                                   |
| 最小値 - 最大値                | -54 - 78              | -231 - 150                             |

a : MD711102 試験は投与前

Source : 表 2.7.3-22、資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.12 より作成

#### 2.5.4.4.3 MD711102 試験における個別症例についての分析

MD711102 試験は少数例の試験であることから、有効性の成績は、個別症例について分析した。各有効性評価指標の詳細は 2.7.3.2.1.3 項に示した。

主要エンドポイントである 12 週時における PVRI の投与前からの変化率および LRX-TRIUMPH 001 試験において主要エンドポイントに設定されている 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量に着目した結果、17 例中 12 例は、12 週時における PVRI の投与前からの変化率、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量のいずれも改善しており、多くの症例で両指標の改善方向は一致していた。

なお、17 例中 9 例が他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤による前治療歴を有しており、そのうち 7 例はセレキシパグの前治療歴を有していたが、セレキシパグの前治療歴

を有す7例中4例は、PVRIの変化率およびピーク時6分間歩行距離のいずれにおいても改善が認められた。

12週時におけるPVRIの投与前からの変化率が悪化した症例が1例（被験者番号■■■■）あったが、12週時におけるピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量および他の指標では改善が認められていた。また、12週時におけるピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量が悪化した症例が4例（■■■■、■■■■、■■■■、■■■■）あったが、これらの症例では12週時におけるPVRIの投与前からの変化率に加え、他の指標も改善が認められていた。

以上、12週時におけるPVRIの投与前からの変化率と12週時におけるピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量の改善方向が一致していない症例が認められたが、これらの症例では他の指標は改善しており、各評価指標の改善方向に明らかな不整合はないと考えられた。以下、[2.5.4.4.3.1](#)項および[2.5.4.4.3.2](#)項に、上記5例について詳述する。

被験者番号■■■■、■■■■、■■■■、■■■■ および■■■■の被験者背景を表 [2.5.4-9](#) に示した。

表 2.5.4-9 被験者番号 ■■■、■■■、■■■、■■■ および ■■■ の被験者背景

|                          | 被験者番号<br>■■■ | 被験者番号<br>■■■ | 被験者番号<br>■■■ | 被験者番号<br>■■■      | 被験者番号<br>■■■ | FAS (主要期)  |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--|
| 年齢 (歳)                   | 4■           | 2■           | 7■           | 6■                | 5■           | 平均値 ± 標準偏差 : 46.4 ± 15.5<br>中央値 : 49.0<br>最小値 - 最大値 : 19 - 71                                |
| 性別                       | 女性           | 男性           | 女性           | 女性                | 男性           | 男性 : 7 例 (41.2%)<br>女性 : 10 例 (58.8%)  |
| 身長 (cm)                  | 15■.5        | 17■.5        | 15■          | 15■               | 17■.8        | 平均値 ± 標準偏差 : 161.64 ± 7.34<br>中央値 : 160.70<br>最小値 - 最大値 : 150.5 - 172.5                      |
| 体重 (kg)                  | 4■           | 11■.5        | 5■.7         | 4■.4              | 9■           | 平均値 ± 標準偏差 : 61.94 ± 19.13<br>中央値 : 56.70<br>最小値 - 最大値 : 43.4 - 116.5                        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 21.6         | 39.2         | 22.9         | 18.3              | 31.5         | 平均値 ± 標準偏差 : 23.47 ± 5.83<br>中央値 : 22.15<br>最小値 - 最大値 : 16.5 - 39.2                          |
| 投与前の WHO 機能分類            | クラス III      | クラス II       | クラス II       | クラス III           | クラス II       | クラス II : 11 例 (64.7%)<br>クラス III : 6 例 (35.3%)   |
| PAH の臨床分類                | 特発性肺動脈性肺高血圧症 | 特発性肺動脈性肺高血圧症 | 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 | 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 | 特発性肺動脈性肺高血圧症 | 特発性肺動脈性肺高血圧症 : 12 例 (70.6%)<br>遺伝性肺動脈性肺高血圧症 : 3 例 (17.6%)<br>結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 : 2 例 (11.8%) |
| PAH 罹病期間 (年)             | 4.1          | 1.8          | 11.9         | 0.1               | 1.7          | 平均値 ± 標準偏差 : 4.01 ± 4.61<br>中央値 : 2.58<br>最小値 - 最大値 : 0.1 - 16.1                             |
| 併用肺血管拡張薬                 | 2 剤          | 2 剤          | 2 剤          | 0 剤               | 2 剤          | 0 剤 : 1 例 (5.9%)<br>1 剤 : 3 例 (17.6%)<br>2 剤 : 13 例 (76.5%)                                  |
| 投与前の 6 分間歩行距離 (m)        | 625          | 525          | 510          | 253               | 540          | 平均値 ± 標準偏差 : 487.8 ± 112.4<br>中央値 : 525.0<br>最小値 - 最大値 : 253 - 625                           |
| 投与前の mean PAP (mmHg)     | 26           | 41           | 32           | 32                | 36           | 平均値 ± 標準偏差 : 38.1 ± 9.3<br>中央値 : 36.0<br>最小値 - 最大値 : 26 - 56                                 |
| 投与前の PVR (Wood 単位)       | 6.09         | 5.31         | 6.73         | 9.54              | 5.18         | 平均値 ± 標準偏差 : 7.181 ± 1.892<br>中央値 : 6.730<br>最小値 - 最大値 : 5.18 - 11.73                        |

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1、表 11.2-2、表 11.2-3、16.2.4.1 (1)、16.2.4.1 (2)、16.2.6.1、16.2.6.2 および 16.2.6.4 より作成

#### 2.5.4.4.3.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化率

##### 2.5.4.4.3.1.1 被験者番号 ■■■ の個別分析

被験者番号 ■■■ の被験者背景を表 2.5.4-9 に示した。

本被験者の身長および投与前の mean PAP は、FAS（主要期）における最小値であり、投与前の 6 分間歩行距離は、FAS（主要期）における最大値であった。

本被験者において、12 週時における治験薬吸入量は 9 吸入であった。

本被験者において、投与前の PVRI は 8.68 Wood 単位・m<sup>2</sup> であった。12 週時における PVRI の投与前からの変化率は、治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分でそれぞれ 36.4%、25.3% および 17.4% であり、最良値は 17.4% であった。PVRI は、mean PAP から PAWP を減じ、CI で除した算出値であるため (2.7.3.1.3.1 参照)、本被験者の 12 週時（最良値）におけるこれら PVRI の構成因子の変動を確認した。その結果、CI の投与前からの変化量は 0.46 L/min/m<sup>2</sup> で増加（改善）、mean PAP の投与前からの変化量は 4 mmHg で増加（悪化）、PAWP の投与前からの変化量は -4 mmHg で低下しており、mean PAP - PAWP で示される圧較差は増加（悪化）していた。すなわち、本被験者において、PVRI の各構成因子のすべてが悪化したわけではなく、改善した因子も認められた。また、各構成因子の投与前からの変化量について、mean PAP は FAS（主要期）における最小値であったものの、CI および PAWP は最小値にも最大値にも該当しなかった。これより、本被験者の 12 週時における PVRI の増加は、各構成因子の一定方向の変動、または極端な変動に基づくものではなく、各構成因子の変動が総合的に影響した結果であった。

本被験者において、投与前の 6 分間歩行距離は 625 m であり、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離およびトラフ時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量は、それぞれ 29 m（改善）および 20 m（改善）であった。投与前の WHO 機能分類はクラス III であり、12 週時における WHO 機能分類はクラス II（改善）であった。投与前の NT-proBNP は 185 pg/mL であり、12 週時における NT-proBNP の投与前からの変化量は -36 pg/mL（改善）であった。

なお、本被験者において、12 週時の MD-711 投与後の C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> および AUC<sub>inf</sub> は、いずれも FAS（主要期）における最小値にも最大値にも該当しなかった。

以上を踏まえると、本被験者の有効性評価について、副次エンドポイントの 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離、トラフ時 6 分間歩行距離、WHO 機能分類および NT-proBNP については改善が認められており、複数の評価項目で一貫して悪化が認められた状況ではなかった。なお、本被験者における 52 週時の結果について、ピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量は 13 m（改善）、WHO 機能分類はクラス II（改善）、NT-proBNP の投与前からの変化量は -91 pg/mL（改善）であり、いずれも 12 週時と同様に投与前と比べて改善していた。また、臨床症状悪化は認められず試験を継続中である。

#### 2.5.4.4.3.2 12週時におけるピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量

##### 2.5.4.4.3.2.1 被験者番号■■■■の個別分析

被験者番号■■■■の被験者背景を表 2.5.4-9 に示した。

本被験者の身長、体重およびBMIは、FAS（主要期）における最大値であった。

本被験者において、12週時における治験薬吸入量は8吸入であった。

本被験者において、投与前のPVRIは12.06 Wood 単位・m<sup>2</sup>であった。12週時におけるPVRIの投与前からの変化率の最良値は-56.1%（改善）であった。

本被験者において、投与前の6分間歩行距離は525 mであり、12週時におけるピーク時6分間歩行距離およびトラフ時6分間歩行距離の投与前からの変化量は、それぞれ-11 m（悪化）および38 m（改善）であった。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアについては、投与前の6分間歩行試験実施後のスコアは4.0、12週時におけるピーク時6分間歩行試験およびトラフ時6分間歩行試験実施後のスコアは、それぞれ3.0（改善）および3.0（改善）であった。

投与前のWHO機能分類はクラスIIであり、12週時におけるWHO機能分類はクラスII（不変）であった。投与前のNT-proBNPは109 pg/mLであり、12週時におけるNT-proBNPの投与前からの変化量は188 pg/mL（悪化）であった。

なお、本被験者において、12週時のMD-711投与後のC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>およびAUC<sub>inf</sub>は、いずれもFAS（主要期）における最小値にも最大値にも該当しなかった。

以上を踏まえると、主要エンドポイントの12週時におけるPVRIの投与前からの変化率、副次エンドポイントの12週時におけるトラフ時6分間歩行距離の投与前からの変化量およびBorg呼吸困難スコアについては改善が認められており、一貫して悪化が認められた状況ではなかった。なお、本被験者における52週時の結果について、ピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量は22 m（改善）であり、12週時は投与前に比べて悪化していたのに対して52週時では投与前に比べて改善していた。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアは3.0（改善）であり、12週時と同様に投与前から改善していた。WHO機能分類はクラスII（不変）であり、12週時と同様に投与前から不変であった。NT-proBNPの投与前からの変化量は28 pg/mL（悪化）であり、12週時と同様に投与前から悪化していた。また、臨床症状悪化は認められず試験を継続中である。

##### 2.5.4.4.3.2.2 被験者番号■■■■の個別分析

被験者番号■■■■の被験者背景を表 2.5.4-9 に示した。

本被験者の年齢は、FAS（主要期）における最大値であった。

本被験者において、12週時における治験薬吸入量は9吸入であった。

本被験者において、投与前のPVRIは10.38 Wood 単位・m<sup>2</sup>であった。12週時におけるPVRIの投与前からの変化率の最良値は-33.0%（改善）であった。本被験者において、投与前の6分間歩行距離は510 mであり、12週時におけるピーク時6分間歩行距離およびトラフ時6分間歩行距離の投与前からの変化量は、それぞれ-22 m（悪化）および-12 m

(悪化)であった。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアについては、投与前の6分間歩行試験実施後のスコアは4.0、12週時におけるピーク時6分間歩行試験およびトラフ時6分間歩行試験実施後のスコアは、それぞれ3.0(改善)および2.0(改善)であった。

投与前のWHO機能分類はクラスIIであり、12週時におけるWHO機能分類はクラスII(不変)であった。投与前のNT-proBNPは24 pg/mLであり、12週時におけるNT-proBNPの投与前からの変化量は7 pg/mL(ほとんど変化なし)であった。

なお、本被験者において、12週時のMD-711投与後の $C_{max}$ はFAS(主要期)における最大値であった。12週時のMD-711投与後の $AUC_{last}$ および $AUC_{inf}$ は、いずれもFAS(主要期)における最小値にも最大値にも該当しなかった。

以上を踏まえると、本被験者の有効性評価について、主要エンドポイントの12週時におけるPVRIの投与前からの変化率および副次エンドポイントのBorg呼吸困難スコアについては改善が認められており、一貫して悪化が認められた状況ではなかった。なお、本被験者における52週時の結果について、ピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量は-19 m(悪化)であり、12週時と同様に投与前から悪化していた。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアは3.0(改善)であり、12週時と同様に投与前から改善していた。WHO機能分類はクラスII(不変)であり、12週時と同様に投与前から不変であった。NT-proBNPの投与前からの変化量は1 pg/mL(ほとんど変化なし)であり、12週時と同様に投与前からほとんど変化していなかった。また、臨床症状悪化は認められず試験を継続中である。

#### 2.5.4.4.3.2.3 被験者番号■■■■の個別分析

被験者番号■■■■の被験者背景を表 2.5.4-9 に示した。

本被験者の体重、PAH罹病期間および投与前の6分間歩行距離は、FAS(主要期)における最小値であった。また、併用肺血管拡張薬は0剤であった。

本被験者において、12週時における治験薬吸入量は9吸入であった。

本被験者において、投与前のPVRIは13.11 Wood 単位 $\cdot$ m<sup>2</sup>であった。12週時におけるPVRIの投与前からの変化率の最良値は-54.7%(改善)であった。

本被験者において、投与前の6分間歩行距離は253 mであり、12週時におけるピーク時6分間歩行距離およびトラフ時6分間歩行距離の投与前からの変化量は、それぞれ-21 m(悪化)および-54 m(悪化)であった。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアについては、投与前の6分間歩行試験実施後のスコアは7.0、12週時におけるピーク時6分間歩行試験およびトラフ時6分間歩行試験実施後のスコアは、それぞれ3.0(改善)および3.0(改善)であった。

投与前のWHO機能分類はクラスIIIであり、12週時におけるWHO機能分類はクラスIII(不変)であった。投与前のNT-proBNPは171 pg/mLであり、12週時におけるNT-proBNPの投与前からの変化量は-39 pg/mL(改善)であった。

なお、本被験者において、12週時のMD-711投与後の $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ および $AUC_{inf}$ は、いずれもFAS（主要期）における最小値にも最大値にも該当しなかった。

以上を踏まえると、本被験者の有効性評価について、主要エンドポイントの12週時におけるPVRIの投与前からの変化率、副次エンドポイントのBorg呼吸困難スコアおよびNT-proBNP濃度については改善が認められており、一貫して悪化が認められた状況ではなかった。なお、本被験者における52週時の結果について、ピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量は-45 m（悪化）であり、12週時と同様に投与前から悪化していた。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアは7.0（不変）であり、12週時は投与前に比べて改善していたのに対して52週時では投与前から不変であった。WHO機能分類はクラスIII（不変）であり、12週時と同様に投与前から不変であった。NT-proBNPの投与前からの変化量は19 pg/mL（悪化）であり、12週時は投与前に比べて改善していたのに対して52週時では投与前に比べて悪化していた。また、臨床症状悪化は認められず試験を継続中である。

#### 2.5.4.4.3.2.4 被験者番号■■■■の個別分析

被験者番号■■■■の被験者背景を表2.5.4-9に示した。

本被験者の投与前のPVRは、FAS（主要期）における最小値であった。

本被験者において、12週時における治験薬吸入量は8吸入であった。

本被験者において、投与前のPVRIは10.57 Wood 単位・m<sup>2</sup>であった。12週時におけるPVRIの投与前からの変化率の最良値は-6.1%（改善）であった。

本被験者において、投与前の6分間歩行距離は540 mであり、12週時におけるピーク時6分間歩行距離およびトラフ時6分間歩行距離の投与前からの変化量は、それぞれ-50 m（悪化）および-37 m（悪化）であった。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアについては、投与前の6分間歩行試験実施後のスコアは7.0、12週時におけるピーク時6分間歩行試験およびトラフ時6分間歩行試験実施後のスコアは、それぞれ8.0（悪化）および7.0（不変）であった。

投与前のWHO機能分類はクラスIIであり、12週時におけるWHO機能分類はクラスII（不変）であった。投与前のNT-proBNPは265 pg/mLであり、12週時におけるNT-proBNPの投与前からの変化量は65 pg/mL（悪化）であった。

なお、本被験者において、12週時のMD-711投与後の $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ および $AUC_{inf}$ は、いずれもFAS（主要期）における最小値にも最大値にも該当しなかった。

以上を踏まえると、本被験者の有効性評価について、主要エンドポイントの12週時におけるPVRIの投与前からの変化率については改善が認められており、一貫して悪化が認められた状況ではなかった。なお、本被験者における52週時の結果について、ピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量は-90 m（悪化）であり、12週時と同様に投与前から悪化していた。6分間歩行試験実施後のBorg呼吸困難スコアは2.0（改善）であり、12週時は投与前に比べて悪化していたのに対して52週時では投与前に比べて改善していた。WHO機能分類は

クラス II（不変）であり、12 週時と同様に投与前から不変であった。NT-proBNP の投与前からの変化量は $-98$  pg/mL（改善）であり、12 週時は投与前に比べて悪化していたのに対して 52 週時では投与前に比べて改善していた。また、臨床症状悪化は認められず試験を継続中である。

#### 2.5.4.4.4 その他の有効性評価項目

##### 2.5.4.4.4.1 Borg 呼吸困難スコア

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験および RIN-PH-401 試験における Borg 呼吸困難スコアの変化量を表 2.5.4-10 に示した。

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験および RIN-PH-401 試験におけるベースライン時の Borg 呼吸困難スコアの平均値は、それぞれ 4.85、3.69 および 3.32 であった。

6 週時、12 週時、24 週時（または 6 ヶ月時）および 52 週時（または 12 ヶ月時）では、いずれの試験においても、変化量の平均値および中央値は 0 または 0 に近い値であった。

表 2.5.4-10 Borg 呼吸困難スコアおよび投与前からの変化量に基づく有効性の比較

| 評価時期                | MD711102 試験   |                |                 |                 |                 | LRX-TRIUMPH 001 試験              |                             |                              | LRX-TRIUMPH 001 試験の<br>非盲検長期継続投与試験 |                   |
|---------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------|
|                     | 投与前<br>(n=17) | 6 週時<br>(n=17) | 12 週時<br>(n=17) | 24 週時<br>(n=15) | 52 週時<br>(n=16) | MD-711 群<br>ベースライン<br>時 (n=115) | MD-711 群<br>6 週時<br>(n=115) | MD-711 群<br>12 週時<br>(n=115) | 6 ヶ月時<br>(n=170)                   | 12 ヶ月時<br>(n=152) |
| <b>Borg 呼吸困難スコア</b> |               |                |                 |                 |                 |                                 |                             |                              |                                    |                   |
| 平均値 ± 標準偏差          | 4.85 ± 2.34   | 4.88 ± 2.78    | 5.00 ± 2.65     | 4.93 ± 2.25     | 5.13 ± 2.66     | 3.69 ± 2.06                     | 3.58 ± 1.93                 | 3.68 ± 2.26                  | 3.44 ± 2.08                        | 3.78 ± 2.28       |
| 中央値                 | 4.0           | 5.0            | 4.0             | 4.0             | 6.0             | 3.0                             | 3.0                         | 3.0                          | 3.0                                | 3.0               |
| 最小値 - 最大値           | 0.5 - 9.0     | 0 - 10.0       | 1.0 - 9.0       | 2.0 - 9.0       | 2.0 - 9.0       | 0 - 10.0                        | 0.5 - 10.0                  | 0 - 10.0                     | 0 - 10.0                           | 0 - 10.0          |
| <b>変化量</b>          |               |                |                 |                 |                 |                                 |                             |                              |                                    |                   |
| 平均値 ± 標準偏差          | -             | 0.03 ± 1.59    | 0.15 ± 1.89     | 0.30 ± 1.44     | 0.41 ± 2.29     | -                               | -0.10 ± 1.82                | -0.00 ± 2.07                 | -0.37 ± 2.00                       | -0.08 ± 2.26      |
| 中央値                 | -             | 0              | 0               | 0               | 0               | -                               | 0                           | 0                            | 0                                  | 0                 |
| 最小値 - 最大値           | -             | -2.0 - 3.0     | -4.0 - 5.0      | -2.0 - 4.0      | -5.0 - 4.0      | -                               | -6.0 - 5.0                  | -5.0 - 9.0                   | -7.0 - 6.0                         | -8.0 - 8.0        |

| 評価時期                | RIN-PH-401 試験     |                |                 |                 |                  |
|---------------------|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
|                     | ベースライン時<br>(n=73) | 6 週時<br>(n=70) | 12 週時<br>(n=68) | 6 ヶ月時<br>(n=55) | 12 ヶ月時<br>(n=23) |
| <b>Borg 呼吸困難スコア</b> |                   |                |                 |                 |                  |
| 平均値 ± 標準偏差          | 3.32 ± 2.11       | 2.80 ± 1.83    | 2.74 ± 2.09     | 2.43 ± 1.71     | 1.96 ± 1.61      |
| 中央値                 | 3.0               | 3.0            | 3.0             | 3.0             | 1.5              |
| 最小値 - 最大値           | 0 - 10.0          | 0 - 8.0        | 0 - 10.0        | 0 - 7.0         | 0 - 5.0          |
| <b>変化量</b>          |                   |                |                 |                 |                  |
| 平均値 ± 標準偏差          | -                 | -0.54 ± 1.66   | -0.66 ± 1.77    | -0.51 ± 1.97    | -1.06 ± 1.73     |
| 中央値                 | -                 | 0              | -0.3            | 0               | 0                |
| 最小値 - 最大値           | -                 | -7.0 - 3.0     | -7.0 - 4.0      | -7.0 - 5.0      | -7.0 - 0.5       |

Source : 表 2.7.3-23、表 2.7.3-25、資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.10、資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.2 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.2.1 より作成

## 2.5.4.4.2 WHO 機能分類/NYHA 心機能分類

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群および RIN-PH-401 試験の 12 週時における WHO 機能分類/NYHA 心機能分類の変化を表 2.5.4-11 に、MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験および RIN-PH-401 試験の 52 週時（または 12 ヶ月時）における WHO 機能分類/NYHA 心機能分類の変化を表 2.5.4-12 に示した。

各試験の WHO 機能分類/NYHA 心機能分類の投与前からの変化について、12 週時では、不変が 76~87%、改善が 9~24%、悪化が 0~4%に認められた（MD711102 試験では、悪化例は認められなかった）。いずれの試験も不変の被験者が大半であったものの、改善例も認められ、改善例は悪化例より多かった。

52 週時（または 12 ヶ月時）では、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験および RIN-PH-401 試験において、それぞれ不変が 61%および 67%、改善が 37%および 29%、悪化が 2%および 4%に認められた。両試験ともに不変の被験者が大半であったものの、改善例も認められ、改善例は悪化例より多かった。MD711102 試験においては、不変が 69%および改善が 31%に認められ、悪化は認められなかった。

表 2.5.4-11 WHO 機能分類/NYHA 心機能分類の  
12 週時の投与前からの変化に基づく有効性の比較

| WHO 機能分類<br>/NYHA 心機能分<br>類の推移 | MD711102 試験<br>(n=17) | LRX-TRIUMPH 001 試<br>験<br>MD-711 群 (n=115) | RIN-PH-401 試験<br>(n=69) |
|--------------------------------|-----------------------|--|-------------------------|
|                                | 例数 (%)                |  |                         |
| 改善                             | 4 (24)                | 24 (21)                                    | 6 (9)                   |
| クラス II→I                       | 1 (6)                 | 0  | 0                       |
| クラス III→II                     | 3 (18)                | 22 (19)                                    | 6 (9)                   |
| クラス IV→III                     | 0                     | 2 (2)                                      | 0                       |
| 不変                             | 13 (76)               | 87 (76)                                    | 60 (87)                 |
| クラス II→II                      | 10 (59)               | 0  | 38 (55)                 |
| クラス III→III                    | 3 (18)                | 86 (75)                                    | 22 (32)                 |
| クラス IV→IV                      | 0                     | 1 (<1)                                     | 0                       |
| 悪化                             | 0                     | 4 (3)                                      | 3 (4)                   |
| クラス I→III                      | 0                     | 0  | 1 (1)                   |
| クラス II→III                     | 0                     | 0  | 1 (1)                   |
| クラス III→IV                     | 0                     | 4 (3)                                      | 1 (1)                   |

Source : 表 2.7.3-26、資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.11 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.2.2 より作成

表 2.5.4-12 WHO 機能分類/NYHA 心機能分類の 52 週時  
または 12 ヶ月の投与前からの変化に基づく有効性の比較

| WHO 機能分類<br>/NYHA 心機能分<br>類の推移 | MD711102 試験 | LRX-TRIUMPH 001 試<br>験の非盲検長期継続投<br>与試験 | RIN-PH-401 試験 |
|--------------------------------|-------------|--|---------------|
|                                | (n=16)      | (n=158)                                | (n=24)        |
|                                | 52 週時       | 12 ヶ月時                                 | 12 ヶ月時        |
| 例数 (%)                         |             |  |               |
| 改善                             | 5 (31)      | 58 (37)                                | 7 (29)        |
| クラス II→I                       | 2 (13)      | 1 (<1)                                 | 1 (4)         |
| クラス III→I                      | 0           | 5 (3)                                  | 0             |
| クラス III→II                     | 3 (19)      | 50 (32)                                | 6 (25)        |
| クラス IV→II                      | 0           | 1 (<1)                                 | 0             |
| クラス IV→III                     | 0           | 1 (<1)                                 | 0             |
| 不変                             | 11 (69)     | 97 (61)                                | 16 (67)       |
| クラス II→II                      | 9 (56)      | 12 (8)                                 | 12 (50)       |
| クラス III→III                    | 2 (13)      | 84 (53)                                | 4 (17)        |
| クラス IV→IV                      | 0           | 1 (<1)                                 | 0             |
| 悪化                             | 0           | 3 (2)                                  | 1 (4)         |
| クラス II→III                     | 0           | 3 (2)                                  | 0             |
| クラス II→IV                      | 0           | 0                                      | 1 (4)         |

Source : 表 2.7.3-26、資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.3 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.2.2 より作成

#### 2.5.4.4.3 MLWHF

MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群の 12 週時における MLWHF の変化を表 2.5.4-13 に、MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験の 52 週時または 12 ヶ月時における MLWHF の変化を表 2.5.4-14 に示した。

ベースライン時の MLWHF (Global Score) は、平均値および中央値ともに MD711102 試験が LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験に比べ低かった。

12 週時および 52 週時 (または 12 ヶ月時) では、両試験ともに変化量の平均値および中央値は 0 を下回った (改善)。

表 2.5.4-13 MLWHF の 12 週時における投与前からの変化量に基づく有効性の比較

| MLWHF (Global Score) | MD711102 試験 | LRX-TRIUMPH 001 試験<br>MD-711 群 |
|----------------------|-------------|--------------------------------|
| ベースライン時 <sup>a</sup> | n=17        | n=114 <sup>b</sup>             |
| 平均値 ± 標準偏差           | 28.6 ± 19.1 | 47.4 ± 21.6                    |
| 中央値                  | 27.0        | 46.5                           |
| 最小値 - 最大値            | 5 - 62      | 0 - 95                         |
| 12 週時                | n=17        | n=114 <sup>b</sup>             |
| 平均値 ± 標準偏差           | 22.1 ± 15.5 | 42.3 ± 22.6                    |
| 中央値                  | 20.0        | 40.4                           |
| 最小値 - 最大値            | 4 - 53      | 0 - 105                        |
| 変化量                  | n=17        | n=115 <sup>b</sup>             |
| 平均値 ± 標準偏差           | -6.6 ± 12.1 | -5.1 ± 18.7                    |
| 中央値                  | -2.0        | -3.0                           |
| 最小値 - 最大値            | -39 - 12    | -62 - 61                       |

a : MD711102 試験は投与前

b : ITT の 115 例のうち、1 例でベースライン時と 12 週時の MLWHF がともに欠測したため、ベースライン時からの変化量は 0 で補完した。

Source : 表 2.7.3-27、資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.14 より作成

表 2.5.4-14 MLWHF の 52 週時または 12 カ月時における  
投与前からの変化量に基づく有効性の比較

| MLWHF (Global Score) | MD711102 試験 | LRX-TRIUMPH 001 試験<br>の非盲検長期継続投与試験 |
|----------------------|-------------|------------------------------------|
|                      | 52 週時       | 12 カ月時                             |
| ベースライン時 <sup>a</sup> | n=16        | n=151                              |
| 平均値 ± 標準偏差           | 26.6 ± 17.6 | 45.2 ± 21.1                        |
| 中央値                  | 25.5        | 43.1                               |
| 最小値 - 最大値            | 5 - 58      | 0 - 92                             |
| 52 週時または 12 カ月時      | n=16        | n=151                              |
| 平均値 ± 標準偏差           | 20.8 ± 17.5 | 39.1 ± 21.4                        |
| 中央値                  | 16.0        | 37.0                               |
| 最小値 - 最大値            | 0 - 67      | 0 - 97                             |
| 変化量                  | n=16        | n=151                              |
| 平均値 ± 標準偏差           | -5.8 ± 13.4 | -6.1 ± 17.9                        |
| 中央値                  | -3.0        | -6.0                               |
| 最小値 - 最大値            | -32 - 15    | -49 - 46                           |

a : MD711102 試験は投与前

Source : 表 2.7.3-28、資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.6 より作成

#### 2.5.4.4.4 NT-proBNP 濃度

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験および RIN-PH-401 試験の 6、12、52 週時（または 12 カ月時）における NT-proBNP 濃度の変化を表 2.5.4-15 に示した。

ベースライン時の NT-proBNP 濃度は、平均値および中央値ともに MD711102 試験が他 2 試験に比べ低かった (2.7.3.3.2.7 項参照)。

6 週時および 12 週時では、いずれの試験においても、変化量の平均値および中央値は 0 を下回った。

52 週時 (または 12 ヶ月時) では、MD711102 試験および RIN-PH-401 試験において、変化量の平均値および中央値は 0 を下回った。

日本心不全学会のステートメント<sup>16)</sup>「血中 BNP や NT-proBNP 値を用いた心不全診療の留意点について」では、NT-proBNP 濃度は 125 pg/mL~400 pg/mL が「軽度の心不全の可能性はある」、400 pg/mL~900 pg/mL が「治療対象となる心不全の可能性はある」、900 pg/mL 以上が「治療対象となる心不全の可能性が高い」のカットオフ値とされていることより、以下、このカットオフ値を基準として分析した。

MD711102 試験の NT-proBNP 濃度において、平均値では、各評価時期で測定できた被験者におけるベースライン時はいずれも 125 pg/mL~400 pg/mL の「軽度の心不全の可能性はある」に該当する値から、いずれの評価時期においても 125 pg/mL 未満となり改善がみられた。中央値では、いずれの評価時期においてもカットオフ値を跨ぐ変動は認められなかった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の NT-proBNP 濃度において、平均値では、いずれの評価時期においてもカットオフ値を跨ぐ変動は認められなかった。中央値では、各評価時期で測定できた被験者におけるベースライン時はいずれも 400 pg/mL~900 pg/mL の「治療対象となる心不全の可能性はある」に該当する値から、いずれの評価時期においても 125 pg/mL~400 pg/mL の「軽度の心不全の可能性はある」に該当する値となり改善がみられた。

RIN-PH-401 試験の NT-proBNP 濃度において、平均値では、各評価時期で測定できた被験者におけるベースライン時はいずれも 900 pg/mL 以上の「治療対象となる心不全の可能性が高い」に該当する値から、6 週時および 12 ヶ月時において 400 pg/mL~900 pg/mL の「治療対象となる心不全の可能性はある」に該当する値となり改善がみられた。中央値では、各評価時期で測定できた被験者におけるベースライン時はいずれも 400 pg/mL~900 pg/mL の「治療対象となる心不全の可能性はある」に該当する値から、12 ヶ月時において 125 pg/mL~400 pg/mL の「軽度の心不全の可能性はある」に該当する値となり改善がみられた。

表 2.5.4-15 NT-proBNP 濃度 (pg/mL) および投与前からの変化量に基づく有効性の比較

| 評価時期  | ベースライン時 <sup>a</sup> からの変化量         | MD711102 試験   | LRX-TRIUMPH 001 試験<br>MD-711 群 | RIN-PH-401 試験 |
|-------|-------------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| 6 週時  | ベースライン時 <sup>a</sup> (pg/mL)        | n=17          | n=86                           | n=69          |
|       | 平均値 ± 標準偏差                          | 144.1 ± 213.3 | 1137.3 ± 1552.7                | 1133 ± 1571   |
|       | 中央値                                 | 91.0          | 602.0                          | 580           |
|       | 最小値 - 最大値                           | 16 - 916      | 17 - 8804                      | 26 - 8324     |
|       | 6 週時 (pg/mL)                        | n=17          | n=86                           | n=69          |
|       | 平均値 ± 標準偏差                          | 109.5 ± 125.2 | 942.9 ± 1286.8                 | 852 ± 1331    |
|       | 中央値                                 | 90.0          | 382.0                          | 474           |
|       | 最小値 - 最大値                           | 11 - 543      | 5 - 6765                       | 26 - 9582     |
| 12 週時 | ベースライン時 <sup>a</sup> からの変化量 (pg/mL) | n=17          | n=86                           | n=69          |
|       | 平均値 ± 標準偏差                          | -34.6 ± 100.0 | -194.5 ± 1105.5                | -281 ± 826    |
|       | 中央値                                 | -15.0         | -71.0                          | -80           |
|       | 最小値 - 最大値                           | -373 - 81     | -5405 - 5753                   | -4027 - 1636  |
|       | ベースライン時 <sup>a</sup> (pg/mL)        | n=17          | n=73                           | n=68          |
|       | 平均値 ± 標準偏差                          | 144.1 ± 213.3 | 1166.4 ± 1680.6                | 1154 ± 1577   |
|       | 中央値                                 | 91.0          | 593.0                          | 632           |
|       | 最小値 - 最大値                           | 16 - 916      | 17 - 9277                      | 26 - 8324     |
| 12 週時 | 12 週時 (pg/mL)                       | n=17          | n=73                           | n=68          |
|       | 平均値 ± 標準偏差                          | 108.6 ± 103.4 | 954.9 ± 1395.6                 | 909 ± 1218    |
|       | 中央値                                 | 65.0          | 377.0                          | 419           |
|       | 最小値 - 最大値                           | 5 - 330       | 5 - 5724                       | 26 - 5271     |
|       | ベースライン時 <sup>a</sup> からの変化量 (pg/mL) | n=17          | n=73                           | n=68          |
|       | 平均値 ± 標準偏差                          | -35.5 ± 165.5 | -211.5 ± 726.8                 | -246 ± 959    |
|       | 中央値                                 | -22.0         | -57.0                          | -74           |
|       | 最小値 - 最大値                           | -611 - 188    | -3553 - 1420                   | -4728 - 3837  |

表 2.5.4-15 NT-proBNP 濃度 (pg/mL) および投与前からの変化量に基づく有効性の比較 (続き)

| 評価時期                  | ベースライン時 <sup>a</sup> からの変化量         | MD711102 試験   | LRX-TRIUMPH 001 試験<br>MD-711 群 | RIN-PH-401 試験 |
|-----------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| 52 週時<br>(12 ヶ月<br>時) | ベースライン時 <sup>a</sup> (pg/mL)        | n=16          | - <sup>b</sup>                 | n=24          |
|                       | 平均値 ± 標準偏差                          | 149.4 ± 219.1 | - <sup>b</sup>                 | 994 ± 936     |
|                       | 中央値                                 | 94.5          | - <sup>b</sup>                 | 690           |
|                       | 最小値 - 最大値                           | 16 - 916      | - <sup>b</sup>                 | 62 - 2986     |
|                       | 52 週時 (12 ヶ月時) (pg/mL)              | n=16          | - <sup>b</sup>                 | n=24          |
|                       | 平均値 ± 標準偏差                          | 72.3 ± 63.2   | - <sup>b</sup>                 | 825 ± 1158    |
|                       | 中央値                                 | 37.0          | - <sup>b</sup>                 | 373           |
|                       | 最小値 - 最大値                           | 5 - 190       | - <sup>b</sup>                 | 26 - 4683     |
|                       | ベースライン時 <sup>a</sup> からの変化量 (pg/mL) | n=16          | - <sup>b</sup>                 | n=24          |
|                       | 平均値 ± 標準偏差                          | -77.1 ± 194.1 | - <sup>b</sup>                 | -170 ± 639    |
|                       | 中央値                                 | -16.0         | - <sup>b</sup>                 | -111          |
|                       | 最小値 - 最大値                           | -763 - 47     | - <sup>b</sup>                 | -1614 - 1697  |

a : MD711102 試験は投与前

b : LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験にて測定は実施されたが、検体保管に問題があったため、評価していない。

Source : 表 2.7.3-29、表 2.7.3-30、資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.19 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.2.1 より作成

#### 2.5.4.4.4.5 臨床症状悪化までの時間

MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群の 12 週時までに発現した臨床症状の悪化を表 2.5.4-16 に示した。

MD711102 試験において、12 週時までに臨床症状悪化が認められた被験者はいなかった。LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群で、12 週時までの臨床症状悪化の発現率は、3% (4/115 例) であった。

表 2.5.4-16 12 週時までの臨床症状悪化の発現例数に基づく有効性の比較

| 評価時期    | MD711102 試験 | LRX-TRIUMPH 001 試験<br>MD-711 群 |
|---------|-------------|--------------------------------|
|         | 発現例数 (%)    | 発現例数 (%)                       |
| 12 週時まで | 0 / 17 (0)  | 4 / 115 (3)                    |

Source : 表 2.7.3-31 および表 2.7.3-40

また、MD711102 試験の FAS (継続期 I) および LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験の治験薬を投与された被験者において、52 週時までに臨床症状悪化<sup>a</sup>が認められずに試験を継続した被験者の割合は、それぞれ 88% および 82% であった

(2.7.3.2.1.2.12 項および 2.7.3.2.3.6 項参照)。

- a : 臨床症状悪化として、MD711102 試験では「死亡」、「肺移植を必要とする PAH の悪化」、「PAH の悪化のための入院」および「PAH に対する治療の追加」を、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では「死亡」、「症状進行のための中止」、「PAH に対する治療薬の追加を要する被験者」を評価した (2.7.3.1.3.7 項参照)。

#### 2.5.4.4.5 QOL

QOL は、有効性評価に用いた臨床試験のうち、RIN-PH-401 試験において各評価時期に評価した。

##### 2.5.4.4.5.1 各評価時期における CAMPHOR 質問票のベースライン時 (イロプロスト使用時) からの変化量

CAMPHOR 質問票の評価は、RIN-PH-401 試験において 6 週時、12 週時および 12 ヶ月時に実施した。

RIN-PH-401 試験の試験薬を投与された被験者において、6 週時および 12 週時については、CAMPHOR 質問票の構成項目 (症状、活動および QOL) のすべての項目で、ベースライン時 (イロプロスト使用時) と比較して統計学的に有意な改善が認められた

(Wilcoxon 符号付順位検定、6 週時の活動のみ  $p < 0.05$ 、その他はすべて  $p < 0.001$ )。12 ヶ月時においては、症状および QOL の項目で、ベースライン時 (イロプロスト使用時) と比較して統計学的に有意な改善が認められた。また、CAMPHOR 質問票の構成項目すべてを包含した合計スコアについては、いずれの評価時点においても、ベースライン時 (イロプロスト使用時) と比較して統計学的に有意な改善が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$  および  $p < 0.05$ )。

#### 2.5.4.4.5.2 各評価時期における TSQM 質問票のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

TSQM 質問票の評価は、RIN-PH-401 試験において 12 週時に実施した。

RIN-PH-401 試験の試験薬を投与された被験者において、12 週時における TSQM 質問票の有効性、利便性および全般的満足度のスコアでベースライン時（イロプロスト使用時）と比較して統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、すべて  $p < 0.001$ ）。

#### 2.5.4.4.5.3 各評価時期における薬物投与活動質問票のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

薬物投与活動質問票の評価は、RIN-PH-401 試験において 12 週時に実施した。

RIN-PH-401 試験の試験薬を投与された被験者において、12 週時における薬物投与活動質問票のすべての項目（薬剤投与時の頻度 [投与頻度、投与システムの洗浄頻度] と時間 [投与に必要なものを集める時間、投与システムの準備時間、投与時間、投与システムの洗浄時間]）でベースライン時（イロプロスト使用時）と比較して統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、投与に必要なものを集める時間は  $p = 0.004$ 、投与システムの準備時間は  $p = 0.007$ 、その他はすべて  $p < 0.001$ ）。イロプロストから MD-711 への切替えにより、1 日あたりの吸入時間は平均 53.2 分短縮されて 13.0 分となり、1 日あたりの総投与時間は平均 79.3 分短縮されて 39.1 分となった。

#### 2.5.4.4.5.4 各評価時期における PIC 質問票のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

PIC 質問票の評価は、RIN-PH-401 試験において 12 週時に実施した。

RIN-PH-401 試験の試験薬を投与された被験者において、12 週時における PIC 質問票のすべての項目（PAH の症状、薬剤投与にかかる時間、薬剤への全体的な満足度）でベースライン時（イロプロスト使用時）と比較して統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、 $p < 0.001$ ）。

#### 2.5.4.5 部分集団における結果の比較

有効性の部分集団解析は、MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験における主要評価時期である 12 週時の結果を対象に実施した。

##### 2.5.4.5.1 国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）

主要エンドポイントである PVRI の 12 週時における投与前からの変化率、副次エンドポイントである PVR の 12 週時における投与前からの変化率および変化量、ならびにピーク時 6 分間歩行距離の 12 週時における投与前からの変化量について、年齢区分別（65 歳未満 / 65

歳以上)、性別、PAHの臨床分類別(IPAHまたはHPAH<sup>a</sup>/結合組織病に伴うPAH)、PAHに対する治療薬の併用数別(0剤/1剤<sup>b</sup>/2剤<sup>c</sup>)、12週時における治験薬の1回あたりの投与量別(4~6吸入/7~9吸入)およびWHO機能分類別(クラスII/クラスIII)に部分集団解析を行った。ただし、FAS(主要期)におけるこれらの部分集団のうち、年齢区分:65歳以上、PAHの臨床分類:結合組織病に伴うPAH、PAHに対する治療薬の併用数:0剤および1剤、ならびに12週時における治験薬の1回あたりの投与量:4~6吸入については、各部分集団の例数が1~3例と少なかったことより、本2.5.4.5.1項では、参考までに分析結果を示すに留めた。

- a: HPAHは、IPAHで遺伝子異常または家族歴を有する場合に診断され、IPAHおよびHPAHは、「肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)」において一つの集団として治療指針などを論じられていることから<sup>9,17)</sup>、一つの部分集団として取り扱った。
- b: エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬のうち1剤
- c: エンドセリン受容体拮抗薬1剤、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬1剤の合計2剤

#### 2.5.4.5.1.1 PVRI

2.5.4.5.1項に記載したとおり、例数が少ない部分集団が幾つかあったものの、それらを含むいずれの部分集団においても、PVRIの12週時における投与前からの変化率の最良値の平均値は、全体集団の平均値の両側95%信頼区間における上限値(-26.30%)を下回った。(2.7.3.3.3.1.1項参照)。

#### 2.5.4.5.1.2 PVR

2.5.4.5.1項に記載したとおり、例数が少ない部分集団が幾つかあったものの、それらを含むいずれの部分集団においても、PVRの12週時における投与前からの変化率の最良値の平均値は、全体集団の平均値の両側95%信頼区間における上限値(-26.54%)を下回った(2.7.3.3.3.1.2項参照)。

#### 2.5.4.5.1.3 ピーク時6分間歩行距離

年齢区分:65歳以上、PAHの臨床分類:結合組織病に伴うPAHおよびPAHに対する治療薬の併用数:0剤以外の部分集団については、いずれの部分集団においても、ピーク時6分間歩行距離の12週時における投与前からの変化量の平均値は、全体集団の平均値の両側95%信頼区間における下限値(7.2m)を上回った。

一方、2.5.4.5.1項に記載した例数が少ない部分集団のうち、年齢区分:65歳以上、PAHの臨床分類:結合組織病に伴うPAHおよびPAHに対する治療薬の併用数:0剤の部分集団については、ピーク時6分間歩行距離の12週時における投与前からの変化量の平均値が、全体集団の平均値の両側95%信頼区間における下限値(7.2m)を下回った。これらの部分集団の例数は、それぞれ2例、2例および1例であり、重複を除くと合計3例と少なく、3例のピーク時6分間歩行距離の12週時における投与前からの変化量は、-21m(3つの部分集団に共通

して含まれた 1 例)、-22 m (年齢: 65 歳以上に含まれた別の 1 例) および 34 m (PAH の臨床分類: 結合組織病に伴う PAH に含まれた別の 1 例) であった (2.7.3.3.1.3 項参照)。

#### 2.5.4.5.2 海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験)

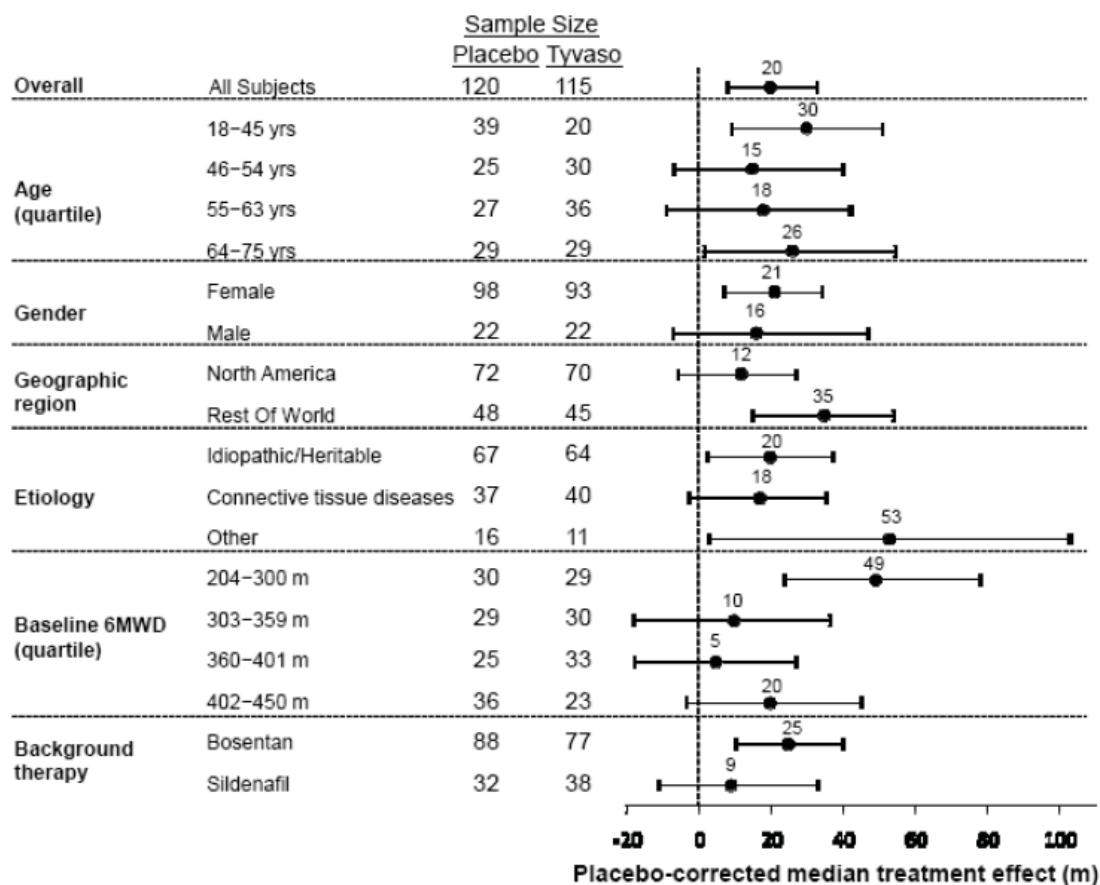
主要エンドポイントであるピーク時 6 分間歩行距離の 12 週時におけるベースライン時からの変化量について、年齢区分別 (18~45 歳/46~54 歳/55~63 歳/64~75 歳)、性別、実施医療機関の地域別 (北米/その他の地域)、PAH の臨床分類別 (IPAH または HPAH<sup>a</sup>/結合組織病に伴う PAH/その他)、ベースライン時の 6 分間歩行距離別 (204~300 m/303~359 m/360~401 m/402~450 m) および PAH に対する併用治療薬の種類別 (ボセンタン/シルデナフィル) に部分集団解析を行った。

a: MD711102 試験と同様に IPAH および HPAH は、一つの部分集団として取り扱った。

各部分集団におけるピーク時 6 分間歩行距離の 12 週時における両群間の差の中央値 (Hodges-Lehmann 推定値) を図 2.5.4-4 に示した。

いずれの部分集団においても、ピーク時 6 分間歩行距離の 12 週時における両群間の差 (MD-711 群-プラセボ群) の中央値 (Hodges-Lehmann 推定値) は 0 を上回り、特筆すべき部分集団は認められなかった。

図 2.5.4-4 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の  
ベースライン時からの変化（部分集団解析）



NYHA 心機能分類別については、ほとんど（MD-711 群 97%、プラセボ群 98%）がクラス III であったことより、部分集団解析は実施していない。一方、クラス IV は計 5 例（MD-711 群 3 例、プラセボ群 2 例）で見られたため、参考までに各投与群における個別成績を記載した。

MD-711 群のベースライン時の NYHA 心機能分類がクラス IV の被験者は 3 例であった。12 週時のピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量は、それぞれ -17 m、74 m および 130 m であり 2 例で改善が認められた。12 週時の NYHA 心機能分類については、この 2 例でクラス III への改善が認められ、残りの 1 例は不変であった。

プラセボ群のベースライン時の NYHA 心機能分類がクラス IV の被験者は 2 例であった。12 週時のピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量は、それぞれ 7 m および -17 m であり 1 例で改善が認められた。12 週時の NYHA 心機能分類については、この 2 例ともクラス III への改善が認められた（2.7.3.3.3.2 項参照）。

### 2.5.4.5.3 部分集団解析のまとめ

MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の部分集団解析の結果から、評価対象とした部分集団において、有効性に特段の懸念のある部分集団は認められなかった。

#### 2.5.4.6 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

##### 2.5.4.6.1 海外における用法・用量選択の経緯

MD-711 は、海外において既承認である（製品名：Tyvaso<sup>®</sup>）。United Therapeutics 社は、PAH に対する治療薬として 2008 年 6 月に米国食品医薬品局（FDA）へ承認申請し、表 2.5.4-17 の効能・効果および用法・用量で 2009 年 7 月に承認された<sup>18)</sup>。

表 2.5.4-17 FDA で承認された際の効能・効果<sup>a</sup>および用法・用量<sup>b</sup>

|   |
|---|
| <p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>Tyvaso is indicated to increase walk distance in patients with WHO Group I pulmonary arterial hypertension and NYHA Class III symptoms. The effects diminish over the minimum recommended dosing interval of 4 hours; treatment timing can be adjusted for planned activities.</p> <p>While there are long-term data on use of treprostinil by other routes of administration, nearly all controlled clinical experience with inhaled treprostinil has been on a background of bosentan (an endothelin receptor antagonist) or sildenafil (a phosphodiesterase type 5 inhibitor). The controlled clinical experience was limited to 12 weeks in duration.</p>  |
| <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p>Tyvaso is intended for oral inhalation using the Tyvaso Inhalation System, which consists of the Optineb-ir Model ON-100/7 (an ultrasonic, pulsed-delivery device) and its accessories.</p> <p>Tyvaso is dosed in 4 separate, equally spaced treatment sessions per day, during waking hours. The treatment sessions should be approximately 4 hours apart.</p> <p><b>Initial Dosage:</b></p> <p>Therapy should begin with 3 breaths of Tyvaso (18 mcg of treprostinil), per treatment session, 4 times daily. If 3 breaths are not tolerated, reduce to 1 or 2 breaths and subsequently increase to 3 breaths, as tolerated.</p> <p><b>Maintenance Dosage:</b></p> <p>Dosage should be increased by an additional 3 breaths at approximately 1-2 week intervals, if tolerated, until the target dose of 9 breaths (54 mcg of treprostinil) is reached per treatment session, 4 times daily. If adverse effects preclude titration to target dose, Tyvaso should be continued at the highest tolerated dose.</p> <p>If a scheduled treatment session is missed or interrupted, therapy should be resumed as soon as possible at the usual dose.</p> <p>The maximum recommended dosage is 9 breaths per treatment session, 4 times daily.</p> |

a : 2011 年に適応症が「PAH (NYHA 機能分類クラス III)」から「PAH」に改訂された。

b : 吸入に使用するネブライザの変更、適応追加に伴い、用法・用量の記載が一部変更となっている。

FDA へ承認申請した際の試験成績は以下のとおりであった。

LRX-TRIUMPH BA.001 試験においては、健康成人 18 例に MD-711 3 吸入または 6 吸入を単回吸入投与もしくはトレプロスチニル注射剤を 15 ng/kg/min で 60 分間持続静脈内投与した。その結果、MD-711 を単回吸入投与したときの生物学的利用率は、61.52% (3 吸入) および 74.05% (6 吸入) であった。血漿中トレプロスチニル濃度の  $C_{max}$  および  $AUC_{last}$  は、MD-711 の用量の増加に伴って増加した (2.7.2.2.1.2.2 項参照)。また、血漿中トレプロスチニル濃度は、治験薬投与後 4 時間でほぼ消失した (2.7.2.2.1.2.1 項参照)。試験期間中の安全性の評価において、発現した有害事象は、いずれも軽度であった (2.7.6.2.2.3.1 項参照)。

RIN-PH-102 試験においては、健康成人 40 例に MD-711 9 吸入、12 吸入、13 吸入、14 吸入、15 吸入またはプラセボを単回吸入投与した。その結果、血漿中トレプロスチニル濃度の  $C_{max}$  および  $AUC_{last}$  は、MD-711 の用量の増加に伴って増加傾向を示した (2.7.2.2.1.3.2 項参照)。安全性の評価について、MD-711 群の 15 吸入時においては、83.3% (5/6 例) に有害事象が認められた。MD-711 群の 15 吸入投与時のみに 2 例以上に認められ、かつ 9~14 吸入投与時には認められなかった事象は、頭痛、咳嗽および胸痛であった。RIN-PH-102 試験の主な目的は、MD-711 の最大耐量を検討することであり、MD-711 群の 15 吸入投与時で胸痛および胸部不快感が各 2 例に認められ、そのうち 1 例に気管支収縮が認められたことから、15 吸入を超える用量への増量は中止され、健康成人における MD-711 の最大耐量は 14 吸入と判断された (2.7.4.2.1.2.1.3 項参照)。

LRX-TRIUMPH 001 試験においては、試験に先立って実施された幾つかの医師主導試験<sup>19)-22)</sup>を基に用法・用量が設定された。中でも、トレプロスチニルを低用量吸入投与 (4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のトレプロスチニル溶液を霧化し 6 分間持続吸入投与) した際に血行動態パラメータの改善が認められた<sup>20)</sup>こと、MD-711 を 3 吸入または 6 吸入単回吸入投与した際に血行動態パラメータの改善が認められた<sup>21)</sup>こと、MD-711 を 1 回 6 吸入または 9 吸入、1 日 4 回、12 週間吸入投与とした際に 6 分間歩行距離および血行動態パラメータの改善が認められた<sup>22)</sup>ことから、治験薬を 1 回 1 吸入~9 吸入、1 日 4 回、12 週間吸入投与とする用法・用量が設定された。

開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合、1 回量を 1 吸入または 2 吸入に減量した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任 (分担) 医師が判断した場合、4 週時まで、1 回量を 9 吸入まで漸増した。増量は、1 回量として最大 3 吸入ずつ行った。

その結果、12 週時のピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の中央値は、MD-711 群では 21.6 m、プラセボ群では 3.0 m であった。また、両群間の差の中央値 [両側 95%信頼区間] (Hodges-Lehmann 推定値) は 20.0 m [8.0, 32.8 m] であり、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群と比較して有意に改善した (ノンパラメトリック ANCOVA、 $p=0.00044$ ) (2.7.3.2.2.1.1 項参照)。

有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群 (以下同順) で、それぞれ 87.8% (101/115 例) および 83.3% (100/120 例) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上で MD-711 群における発現率がプラセボ群と比較して高値であった事象は、咳嗽、頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅、咽喉刺激感および口腔咽頭痛であった。死亡の発現率は、それぞれ 0.0% (0/115 例) および 0.8% (1/120 例) であった。重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 7.8% (9/115 例) および 10.8% (13/120 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 6.1% (7/115 例) および 3.3% (4/120 例) であった。重度の有害事象の発現率は、それぞれ 13.0% (15/115 例) および 15.8% (19/120 例) であった (2.7.4.2.1.1.2.2 項および 2.7.4.2.1.2.2.2 項参照)。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験においては、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者 206 例に MD-711 (1 回 3 吸入～12 吸入) を 1 日 4 回、約 4 時間間隔で吸入投与した。

その結果、ピーク時 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、PAH の徴候・症状スコア、NYHA 心機能分類および MLWHF において持続的な有効性が示唆された (2.7.3.2.3 項参照)。

MD-711 を最大 5.4 年間長期吸入投与した結果、発現した主要な有害事象は、投与経路に特異的な事象 (咳嗽、口腔咽頭痛など) および他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でもよく見られる事象 (頭痛、悪心、浮動性めまいなど) であり、LRX-TRIUMPH 001 試験で認められた事象と同様であった (2.7.4.2.1.2.2.2 項参照)。

#### 2.5.4.6.2 国内における推奨用法・用量について

MD-711 の国内での申請に際し、持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験は、MD711101 試験および MD711102 試験である。本申請資料では、United Therapeutics 社が PAH の効能・効果取得時に海外で実施した臨床試験および市販後の試験、ならびに持田製薬株式会社が本申請に際し国内で実施した臨床試験を臨床データパッケージに含めた。国内における推奨用法・用量は、海外における用法・用量選択の経緯 (2.5.4.6.1 項参照) に持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験の成績を踏まえ検討し、FDA で PAH の効能・効果が承認された当時の用法・用量 (表 2.5.4-17 参照) と同様に、表 2.5.4-18 に示すとおり設定した。

表 2.5.4-18 本剤の推奨用法・用量 (案)

|  |
|--|
| 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 $\mu\text{g}$ ) 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 $\mu\text{g}$ ) 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。 |
|--|

以下、薬物動態、有効性および安全性の成績を示した。

##### 2.5.4.6.2.1 薬物動態の成績

健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (MD711101 試験) および海外第 I 相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験) において、体重 60 kg に換算した血漿中トレプロスチニル濃度の  $C_{\text{max}}$  および  $AUC_{\text{last}}$  に両試験間で大きな差はみられなかったことから、MD-711 3 吸入または 6 吸入投与時の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた (2.7.2.3.1 項参照)。

PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験) および海外第 IV 相試験 (RIN-PH-402 試験) において、MD-711 9 吸入を吸入投与した際の血漿中トレプロスチニル濃度の  $C_{\text{max}}$  および  $AUC_{\text{last}}$  の平均値は、海外第 IV 相試験 (RIN-PH-402 試験) に比し、国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験) で低かったが、両試験間での数値はバラツキの範囲内であ

ったことから、PAH 患者における MD-711 の薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた (2.7.2.3.2 項参照)。

#### 2.5.4.6.2.2 有効性の成績

MD711102 試験においては、PAH 患者 17 例に MD-711 (1 回 1 吸入～9 吸入) を 1 日 4 回、約 4 時間間隔で吸入投与した。

開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題が認められた場合、1 回量を 1 吸入または 2 吸入に減量した。1 回 1 吸入または 2 吸入の吸入投与で被験者の忍容性に問題が認められた場合、投与を中止した。被験者の忍容性に問題がない場合、1 回量を 9 吸入まで増量し、維持した。増量は 7 日間以上各用量を投与した上で、1 回量として 3 吸入ずつ行った。また、治験期間を通じて、被験者の忍容性に問題が認められた場合、1 回量の減量を可能とした。

その結果、主要期において、MD-711 の最大 1 回投与量の平均値  $\pm$  標準偏差は  $8.5 \pm 1.1$  吸入であり、最大 1 回投与量到達までの日数の平均値  $\pm$  標準偏差は  $34.8 \pm 21.7$  日であった。MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は 76.5% (13/17 例) であり、9 吸入到達までの日数の平均値  $\pm$  標準偏差は  $31.4 \pm 19.0$  日であった (2.7.4.1.2.2.1 項参照)。

主要エンドポイントである 12 週時における PVRI の投与前からの変化率について、FAS (主要期) での変化率の最良値 (平均値  $\pm$  標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は  $-39.43 \pm 25.53\%$  [ $-52.55, -26.30\%$ ] であった。変化率の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。また、最良値のみならず、12 週時のいずれの時点 (治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分) においても同様に、統計学的に有意な低下が認められた。PPS (主要期) でも同様であり、12 週時における PVRI の投与前からの変化率について、平均値の両側 95%信頼区間における上限値は、最良値のみならず 12 週時のいずれの時点 (治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分) においても 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた (2.5.4.4.1.1 項参照)。

副次エンドポイントである 12 週時における PVR および mean PAP の投与前からの変化率についても、最良値の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた (2.7.3.2.1.2.2 項および 2.7.3.2.1.2.3 項参照)。また、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量についても、平均値の両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められ、12 週時以降のいずれの評価時期においても、同様に変化量の平均値の両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められた (2.7.3.2.1.2.6 項参照)。また、WHO 機能分類の投与前からの変化についても、いずれの評価時期においても改善した被験者は認められたが、悪化した被験者は認められなかった (2.7.3.2.1.2.9 項参照)。

個別症例を検討した結果、17 例中 12 例は、12 週時における PVRI の投与前からの変化率、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量のいずれも改善しており、多くの症例で両指標の改善方向は一致していた。12 週時における PVRI の投与前からの変化率

が悪化した症例が 1 例あったが、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量および他の指標では改善が認められていた。また、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量が悪化した症例が 4 例あったが、これらの症例では 12 週時における PVRI の投与前からの変化率に加え、他の指標も改善が認められており、各評価指標の改善方向に明らかな不整合はないと考えられた (2.5.4.4.3 項参照)。

PVRI、PVR およびピーク時 6 分間歩行距離について、年齢区分別、性別、PAH の臨床分類別、PAH に対する治療薬の併用数別、12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量別および WHO 機能分類別に、各部分集団と全体集団の結果を比較した。一部の部分集団の例数が少なく評価が困難であったものの、いずれの部分集団においても特筆すべき部分集団は認められなかった (2.5.4.5.1 項参照)。

ピーク時 6 分間歩行距離、トラフ時 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、WHO 機能分類/NYHA 心機能分類、MLWHF、NT-proBNP および臨床症状悪化までの時間について、国内外の試験成績の比較検討を行い、試験間で大きな相違はないと考えた (2.5.4.4.2 項および 2.5.4.4.4 項参照)。

#### 2.5.4.6.2.3 安全性の成績

MD711102 試験における安全性については、主要期および継続期 I において、有害事象および副作用は 17 例全例に認められた。主に認められた有害事象は、投与経路に特異的な事象 (咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛など) および他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも添付文書に記載のある事象 (頭痛、ほてり、悪心、浮動性めまいなど) であった

(2.7.4.2.1.2.2.1 項参照)。MD711102 試験において良好な忍容性が認められており、主要期および継続期 I において、死亡および重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、継続期 I において 1 例 (肺炎および肺血栓症) に認められた。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰はそれぞれ回復および軽快であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例 (咳嗽および咽喉刺激感) に認められた。いずれも軽度であったものの、被験者による希望で治験を中止し、転帰は回復であった (2.7.4.2.1.5.1.2.1 項参照)。

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性有害事象と全身性有害事象に大別し、MD711102 試験の成績を LRX-TRIUMPH 001 試験の成績と比較した。その結果、局所性有害事象においても全身性有害事象においても、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた (2.7.4.2.1.6.1.3 項および 2.7.4.2.1.6.2.3 項参照)。加えて、MD-711 の薬理学的特性に基づき、また、MD-711 の米国添付文書<sup>23)</sup>および既承認のトレプロスチニル注射剤 (トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg) の国内添付文書<sup>24)</sup>で注意喚起している事象を参考に特定した注目すべき有害事象 (低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少) についても、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた (2.7.4.2.1.6.3.3 項、2.7.4.2.1.6.4.3 項、2.7.4.2.1.6.5.3 項および 2.7.4.2.1.6.6.3 項参照)。臨床検査値、バイタルサインおよびその他の安全性に関する観察項目について、特

段の懸念は認められなかった（2.7.4.3.2.1 項、2.7.4.4.1.2.1 項、2.7.4.4.2.2.1 項および 2.7.4.4.3.2.1 項参照）。

#### 2.5.4.7 効果の持続、耐薬性

MD-711 の国内外の長期投与時のデータは、2.7.3.2.1 項、2.7.3.2.3 項および 2.7.3.3.2 項に示した。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、肺動脈性肺高血圧症患者に最大 5.4 年投与され、MD-711 の持続的な有効性が示唆された。また、MD711102 試験においても持続的な有効性が確認されている（2.7.3.2.1.2.6 項、2.7.3.2.1.2.8 項、2.7.3.2.1.2.9 項、2.7.3.2.1.2.10 項および 2.7.3.2.1.2.11 項参照）。

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

MD-711 の安全性評価に用いた試験の概略を表 2.5.5-1 に示した。

健康成人における安全性は、評価資料として国内第 I 相試験 (MD711101 試験)、参考資料として海外第 I 相試験 (LRX-TRIUMPH BA.001 試験および RIN-PH-102 試験) の成績に基づき評価した。PAH 患者における安全性は、評価資料として国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験) および海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験)、参考資料として海外第 IV 相試験 (RIN-PH-401 試験および RIN-PH-403 試験) の成績に基づき評価した。特別な患者集団および状況下における安全性は、参考資料として腎機能障害患者および健康成人を対象とした第 I 相試験 (TDE-PH-120 試験) の成績に基づき評価した。また、前述の PAH 患者を対象とした試験における部分集団の成績に基づき評価した。

MD711102 試験は、本申請時点で継続中であり、本申請資料においては、20■年■月■日 (すべての被験者において 52 週時の評価が完了した日) のカットオフデータに基づき評価した (2.5.1 項参照)。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

| 試験番号<br>(国内/海外)<br>資料番号<br>資料区分                                  | 相      | 試験デザイン                                      | 対象                                    | 用法・用量 <sup>a</sup> および投与期間  | 安全性解析<br>対象例数                                    |
|--|--------|---|---------------------------------------|---|--|
| MD711101 試験<br>(国内)<br>5.3.3.1.1<br>評価                           | I      | 単一施設、無作為化、<br>非盲検、2期クロスオ<br>ーバー試験           | 健康成人                                  | MD-711 :<br>1回3吸入または6吸入を第I期および<br>第II期にそれぞれ単回吸入投与   | 12例<br>(各群6例)                                    |
| LRX-TRIUMPH<br>BA.001 試験<br>(海外)<br>5.3.1.1.2<br>参考              | I      | 単一施設、無作為化、<br>非盲検、3期クロスオ<br>ーバー試験           | 健康成人                                  | MD-711 :<br>1回3吸入または6吸入を第I期、第II<br>期または第III期にそれぞれ単回吸入投<br>与<br>トレプロスチニル注射剤 :<br>トレプロスチニルとして15ng/kg/minで<br>第I期、第II期または第III期に60分間<br>静脈内投与 | 18例<br>(各群6例)                                    |
| RIN-PH-102 試験<br>(海外)<br>5.3.3.1.3<br>参考                         | I      | 単一施設、無作為化、<br>二重盲検、プラセボ対<br>照、最大耐量検討試験      | 健康成人                                  | MD-711 またはプラセボ :<br>1回9吸入、12吸入、15吸入、13吸入ま<br>たは14吸入を各コホートにそれぞれ単<br>回吸入投与  | 40例<br>(各コホート<br>MD-711群 :<br>6例、プラセ<br>ボ群 : 2例) |
| TDE-PH-120 試験<br>(海外)<br>5.3.3.3.1<br>参考                         | I      | 単一施設、非盲検試験                                  | 腎機能障害<br>患者、健康成人                      | トレプロスチニル経口剤 :<br>トレプロスチニルとして1回1mgを単<br>回経口投与 (腎機能障害患者は、血液透<br>析前後にそれぞれ単回経口投与)   | 腎機能障害<br>患者 : 8例<br>健康成人 :<br>8例                 |
| MD711102 試験<br>(国内)<br>5.3.5.2.2<br>評価                           | II/III | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験                         | PAH患者                                 | MD-711 :<br>1回1~9吸入を1日4回、52週間 (被<br>験者が継続投与を希望する場合、MD-711<br>の製造販売承認取得時まで) 吸入投与 <sup>b</sup>  | 17例  |
| LRX-TRIUMPH<br>001 試験<br>(海外)<br>5.3.5.1.1<br>評価                 | III    | 多施設共同、無作為<br>化、二重盲検、プラセ<br>ボ対照、並行群間比較<br>試験 | PAH患者 <sup>c</sup>                    | MD-711 またはプラセボ :<br>1回1~9吸入を1日4回、12週間吸入<br>投与   | MD-711群 :<br>115例<br>プラセボ群 :<br>120例             |
| LRX-TRIUMPH<br>001 試験の非盲検<br>長期継続投与試験<br>(海外)<br>5.3.5.1.2<br>評価 | III    | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験                         | LRX-TRIUMPH<br>001 試験を完了<br>した PAH 患者 | MD-711 :<br>1回3~12吸入を1日4回、MD-711の<br>承認時まで (結果として平均2.3年間、<br>最長5.4年間 <sup>d</sup> ) 吸入投与  | 206例   |
| RIN-PH-401 試験<br>(海外)<br>5.3.5.2.3<br>参考                         | IV     | 多施設共同、非盲検、<br>非対照試験                         | イロprostで<br>治療されている<br>PAH患者          | MD-711 :<br>1回3~12吸入を1日4回、24ヵ月間<br>(結果として平均32週間、最長56週間)<br>吸入投与   | 73例  |
| RIN-PH-403 試験<br>(海外)<br>5.3.5.2.4<br>参考                         | IV     | 多施設共同、前向き、<br>非投与群対照、観察研<br>究               | PAH患者                                 | MD-711を含むPAHに対する治療薬 :<br>規定せず (結果として、MD-711群では平<br>均75週間、最長188週間、MD-711非投<br>与群では平均86週間、最長188週間)  | MD-711群 :<br>666例<br>MD-711非投<br>与群 : 667例       |

a : MD-711は1吸入あたりトレプロスチニルとして6μg

b : 有効性および安全性の評価期間は、52週間とした。

c : LRX-TRIUMPH 001 試験では、NYHA 心機能分類 III 度または IV 度の PAH 患者を対象とした。その他の試験では、NYHA 心機能分類/WHO 機能分類は不問とした。

d : LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む。

健康成人を対象とした試験について、MD-711 を 1 回 3 吸入または 6 吸入、単回投与した MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験では、特記すべき安全性上の問題は認められなかった (2.7.4.2.1.2.1.1 項および 2.7.4.2.1.2.1.2 項参照)。また、MD-711 またはプラセボを 1 回 9~15 吸入、単回投与し、MTD を検討した RIN-PH-102 試験では、健康成人における MD-711 の MTD は 14 吸入と判断され、9~14 吸入において、特記すべき安全性上の問題は認められなかった (2.7.4.2.1.2.1.3 項参照)。

## 2.5.5.2 PAH 患者対象試験における安全性のまとめ

### 2.5.5.2.1 試験の概要

#### 国内第 II/III 相試験 : MD711102 試験

MD711102 試験は、PAH 患者 (WHO 機能分類は不問) を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、MD-711 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 1~9 吸入、1 日 4 回、52 週間 (被験者が継続投与を希望する場合、MD-711 の製造販売承認取得時まで) 吸入投与とした。

投与期間の内訳は、主要期が 12 週間、継続期 I が 40 週間、継続期 II が MD-711 の製造販売承認取得時までとした (2.7.4.1.1.1.5 項参照)。

#### 海外第 III 相試験 : LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験は、PAH 患者 (NYHA 心機能分類 III 度または IV 度) 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、並行群間比較試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 またはプラセボを 1 回 1~9 吸入、1 日 4 回、12 週間吸入投与とした。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験は、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 3~12 吸入、1 日 4 回、MD-711 の承認時まで吸入投与とした (2.7.4.1.1.1.6 項参照)。

#### 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験は、イロprostで治療されている PAH 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、イロprostから切り替えたときの MD-711 の安全性および有効性を検討した。

試験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 3~12 吸入、1 日 4 回、24 ヶ月間吸入投与とした (2.7.4.1.1.1.7 項参照)。

### 海外第 IV 相試験：RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験は、PAH 患者を対象とした多施設共同、前向き、非投与群対照、観察研究であり、MD-711 を投与したときの呼吸器関連有害事象を MD-711 非投与群と比較検討した。呼吸器関連有害事象の定義は、2.7.4 項の付表 2.7.4-1 に示した。投与群は、MD-711 群（観察開始時点で MD-711 で治療）または MD-711 非投与群（観察開始時点で MD-711 以外の PAH 治療薬で治療）とした。

MD-711 を含む PAH 治療薬の用法・用量および投与期間は規定せず、累積曝露として 1,000 観察人年投与を目標とした（2.7.4.1.1.8 項参照）。

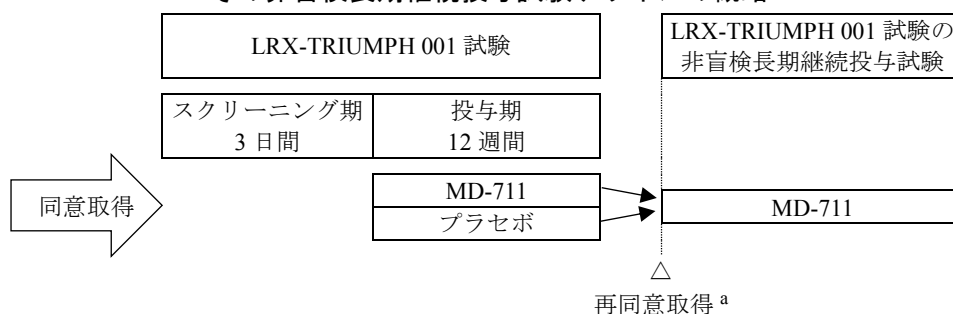
以上の試験のうち、評価資料とした MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験のデザインの概略を図 2.5.5-1 および図 2.5.5-2 に示した。参考資料（RIN-PH-401 試験および RIN-PH-403 試験）を含む試験デザインの詳細は、2.7.4.1.1.5 項～2.7.4.1.1.8 項に示した。

図 2.5.5-1 MD711102 試験デザインの概略



a：治験薬投与を中止した場合（継続期 I 完了時に MD-711 の継続投与を希望しなかった場合を含む）のみ実施した。

図 2.5.5-2 LRX-TRIUMPH 001 試験デザインおよびその非盲検長期継続投与試験デザインの概略



a：初回同意取得時に一括で同意取得した場合、再同意取得は不要とした。

なお、MD711102 試験は、本申請時点で継続中である。本申請資料においては、20■年■月■日（すべての被験者において 52 週時の評価が完了した日）のカットオフ時点までに得られた主要期および継続期 I のデータに基づき評価した。ただし、重篤な有害事象については、継続期 II で発現した事象も 2.5.5.2.4.4.1 項に示した。

### 2.5.5.2.2 全般的な曝露状況

#### 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験の主要期において、MD-711 の最大 1 回投与量の平均値 ± 標準偏差は  $8.5 \pm 1.1$  吸入であり、最大 1 回投与量到達までの日数の平均値 ± 標準偏差は  $34.8 \pm 21.7$  日であった。MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は 76.5% (13/17 例) であり、9 吸入到達までの日数の平均値 ± 標準偏差は  $31.4 \pm 19.0$  日であった。MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達しなかった被験者 4 例の最大 1 回投与量は、2 例が 6 吸入、1 例が 7 吸入、1 例が 8 吸入であった。最大 1 回量が 6 吸入の 1 例は、治験を中止した被験者であった。最大 1 回投与量が 8 吸入の 1 例は、継続期 I に最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した。

主要期における MD-711 の投与期間は、平均 85.3 日、最長 91 日であった。

主要期および継続期 I における MD-711 の投与期間は、平均 363.9 日、最長 377 日であった (2.7.4.1.2.2.1 項参照)。

#### 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験において、最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は、MD-711 群およびプラセボ群 (以下同順) で、それぞれ 80.9% (93/115 例) および 89.2% (107/120 例) であった。最大 1 回投与量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ  $8.4 \pm 1.6$  吸入および  $8.6 \pm 1.2$  吸入であり、最大 1 回投与量到達までの日数の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ  $23.0 \pm 18.3$  日および  $22.0 \pm 17.4$  日であった。LRX-TRIUMPH 001 試験では、MD-711 およびプラセボの投与期間は集計しなかったものの、各評価時期における投与量の分布は両群間で大きく異ならなかったことから、MD-711 およびプラセボの曝露状況は、両群間で大きく異ならないと考えた。なお、LRX-TRIUMPH 001 試験における治験薬の最大 1 回投与量到達までの日数は、平均値、中央値ともに MD711102 試験と比較して短かった。主な要因として、治験薬の用法・用量の漸増に関する規定の違いが影響したと考えた (LRX-TRIUMPH 001 試験では 4 週時までに 1 回量を 9 吸入まで漸増することを規定、MD711102 試験では漸増の期限に関する規定なし)。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は 88.8% (183/206 例)、12 吸入に到達した被験者の割合は 42.2% (87/206 例) であった。MD-711 の投与期間は、平均 2.3 年、最長 5.4 年であった (2.7.4.1.2.2.2 項参照)。

#### 海外第 IV 相試験：RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験において、MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は 83.6% (61/73 例) であり、9 吸入到達までの日数の平均値 ± 標準偏差は  $18.3 \pm 16.8$  日であった。MD-711 の投与期間は、平均 32.42 週、最長 56.0 週であった (2.7.4.1.2.2.3 項参照)。

#### 海外第 IV 相試験：RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験において、MD-711 群における MD-711 の投与期間は、平均 75.05 週、最長 188.3 週であった。MD-711 非投与群における PAH 治療薬（MD-711 を除く）の投与期間は、平均 85.56 週、最長 188.0 週であった。なお、MD-711 非投与群で観察開始後に MD-711 を投与された被験者における MD-711 の投与期間は、平均 66.39 週、最長 162.0 週であった。

MD-711 群における MD-711 の累積曝露は、合計 957.94 人年であった。MD-711 非投与群における PAH 治療薬（MD-711 を除く）の累積曝露は、合計 1093.73 人年であった。

なお、MD-711 群のうち、組入れ時点における MD-711 の投与期間が 12 週を超えていた被験者の割合は 70.4%（469/666 例）、52 週を超えていた被験者の割合は 34.8%（232/666 例）であった（2.7.4.1.2.2.4 項参照）。

#### 2.5.5.2.3 試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

##### 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験において、被験者の性別は、男性が 41.2%（7/17 例）、女性が 58.8%（10/17 例）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は 46.4 ± 15.5 歳であった。

PAH の臨床分類は、特発性肺動脈性肺高血圧症が 70.6%（12/17 例）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症が 17.6%（3/17 例）、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症が 11.8%（2/17 例）であった。

PAH に対する併用治療は、ERA、PDE5 阻害薬または sGC 刺激薬のうち 2 剤で治療されていた被験者が 76.5%（13/17 例）、ERA、PDE5 阻害薬または sGC 刺激薬の 1 剤で治療されていた被験者が 17.6%（3/17 例）、PAH に対して未治療の被験者が 5.9%（1/17 例）であった。

WHO 機能分類は、クラス II が 64.7%（11/17 例）、クラス III が 35.3%（6/17 例）であった。クラス I およびクラス IV の被験者は組み入れられなかった（2.7.4.1.3.2.1 項参照）。

#### 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験において、被験者の性別は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、男性がそれぞれ 19.1%（22/115 例）および 18.3%（22/120 例）、女性がそれぞれ 80.9%（93/115 例）および 81.7%（98/120 例）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 55.4 ± 12.2 歳および 51.9 ± 13.7 歳であった。

PAH の臨床分類は、特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症および膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の被験者が主に組み入れられ、特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症がそれぞれ 55.7%（64/115 例）および 55.8%（67/120 例）、膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症がそれぞれ 34.8%（40/115 例）および 30.8%（37/120 例）であった。

PAH に対する併用治療は、ERA であるボセンタン水和物で治療されていた被験者がそれぞれ 67.0%（77/115 例）および 73.3%（88/120 例）、PDE5 阻害薬であるシルデナフィルクエン酸塩で治療されていた被験者がそれぞれ 33.0%（38/115 例）および 26.7%（32/120 例）であった。

NYHA 心機能分類は、III 度がそれぞれ 97.4%（112/115 例）および 98.3%（118/120 例）、IV 度がそれぞれ 2.6%（3/115 例）および 1.7%（2/120 例）であった。

人口統計学のおよび他の基準値の特性は、両群間で大きく異ならなかった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、被験者の性別は、男性が 18.9% (39/206 例)、女性が 81.1% (167/206 例) であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は 53.6 ± 13.6 歳であった。

PAH の臨床分類は、特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症および膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の被験者が主に組み入れられ、特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症が 56.3% (116/206 例)、膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 32.0% (66/206 例) であった。PAH に対する併用治療は、ボセンタン水和物で治療されていた被験者が 69.4% (143/206 例)、シルデナフィルクエン酸塩で治療されていた被験者が 30.6% (63/206 例) であった。

NYHA 心機能分類は、II 度が 10.7% (22/206 例)、III 度が 85.9% (177/206 例)、IV 度が 3.4% (7/206 例) であった (2.7.4.1.3.2.2 項参照)。

#### 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験において、被験者の性別は、男性が 21.9% (16/73 例)、女性が 78.1% (57/73 例) であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は 49.4 ± 12.6 歳であった。

PAH の臨床分類は、特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症および膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の被験者が主に組み入れられ、特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症が 47.9% (35/73 例)、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 26.0% (19/73 例)、膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 21.9% (16/73 例) であった。

PAH に対する併用治療は、ERA および PDE5 阻害薬の 2 剤で治療されていた被験者が 58.9% (43/73 例)、ERA または PDE5 阻害薬の 1 剤で治療されていた被験者が 37.0% (27/73 例)、PAH に対して未治療の被験者が 4.1% (3/73 例) であった。

WHO 機能分類は、クラス I が 1.4% (1/73 例)、クラス II が 56.2% (41/73 例)、クラス III が 42.5% (31/73 例) であった。クラス IV の被験者は組み入れられなかった (2.7.4.1.3.2.3 項参照)。

#### 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験において、被験者の性別は、MD-711 群および MD-711 非投与群 (以下同順) で、男性がそれぞれ 22.1% (147/666 例) および 20.2% (135/667 例)、女性がそれぞれ 77.9% (519/666 例) および 79.8% (532/667 例) であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 55.8 ± 16.7 歳および 55.3 ± 16.1 歳であった。

肺高血圧症の臨床分類は、特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症および結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の被験者が主に組み入れられ、特発性肺動脈性肺高血圧症がそれぞれ 43.5% (290/666 例) および 50.7% (338/667 例)、遺伝性肺動脈性肺高血圧症がそれぞれ 1.8%

(12/666 例) および 2.4% (16/667 例)、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症がそれぞれ 33.5% (223/666 例) および 29.2% (195/667 例) であった。

肺高血圧症に対する併用治療は、ERA1 種類および PDE5 阻害薬または sGC 刺激薬のうち 1 種類の計 2 種類とプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤で治療されていた被験者がそれぞれ 50.8% (338/666 例) および 14.5% (97/667 例)、ERA、PDE5 阻害薬または sGC 刺激薬のうち 1 種類とプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤で治療されていた被験者がそれぞれ 40.7% (271/666 例) および 16.5% (110/667 例)、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤のみで治療されていた被験者がそれぞれ 8.6% (57/666 例) および 7.9% (53/667 例) であった。また、ERA1 種類および PDE5 阻害薬または sGC 刺激薬のうち 1 種類の計 2 種類で治療されていた被験者、ERA、PDE5 阻害薬または sGC 刺激薬のうち 1 種類で治療されていた被験者および肺高血圧症に対して未治療の被験者は、MD-711 非投与群のみで認められ、それぞれ 22.9% (153/667 例)、37.8% (252/667 例) および 0.3% (2/667 例) であった。

人口統計学および他の基準値の特性は、肺高血圧症に対する併用治療を除き、両群間で大きく異ならなかった (2.7.4.1.3.2.4 項参照)。

#### 2.5.5.2.4 有害事象

すべての試験において、治験薬（試験薬）の投与開始以降に発現した有害事象を評価に用いた。なお、LRX-TRIUMPH 001 試験で発現した有害事象は、LRX-TRIUMPH 001 試験の治験総括報告書では、LRX-TRIUMPH 001 試験終了時のカットオフ時点のデータに基づき評価した。ただし、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験に組み入れられた被験者については、LRX-TRIUMPH 001 試験で発現した有害事象の情報も非盲検長期継続投与試験中に更新された。したがって、本 2.5.5 項では、更新分を含めた最終データである LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験終了時のデータに基づき評価した。

RIN-PH-403 試験では、呼吸器関連有害事象（2.7.4 項の付表 2.7.4-1 参照）を評価の対象とした。

症例報告書に治験責任（分担）医師（試験責任 [分担] 医師）が記載した有害事象名（医師記載名）の読み替えには、国内試験では MedDRA/J、海外試験では MedDRA を用いた。MedDRA/J および MedDRA の版については、本 2.5.5 項では、Ver. 24.0 に統一した（2.7.4.1.1.2.1.1 項参照）。

##### 2.5.5.2.4.1 有害事象の簡潔な要約

###### 2.5.5.2.4.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、有害事象、副作用ともに全例（100.0%）に認められた。重篤な有害事象は、1 例（5.9%、肺炎および肺血栓症）に認められた（2.5.5.2.4.4.1 項参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例（5.9%、咳嗽および咽喉刺激感）に認められた（2.5.5.2.4.5.1.1 項参照）。死亡および重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象については、主要期および継続期 I における前述の 1 例のほか、継続期 II において 2 例（大腸ポリープおよび虫垂炎 [各 1 例]）に認められた（2.7.4.2.1.1.2.1 項参照）。

###### 2.5.5.2.4.1.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験において、有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 87.8%（101/115 例）および 83.3%（100/120 例）、副作用の発現率は、それぞれ 76.5%（88/115 例）および 54.2%（65/120 例）であった。

死亡の発現率は、それぞれ 0.0%（0/115 例）および 0.8%（1/120 例）、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 7.8%（9/115 例）および 10.8%（13/120 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 6.1%（7/115 例）および 3.3%（4/120 例）、重度の有害事象の発現率は、それぞれ 13.0%（15/115 例）および 15.8%（19/120 例）であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、有害事象の発現率は 95.6% (197/206 例)、副作用の発現率は 63.1% (130/206 例) であった。

死亡の発現率は 10.7% (22/206 例)、重篤な有害事象の発現率は 51.5% (106/206 例)、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 24.8% (51/206 例)、重度の有害事象の発現率は 42.2% (87/206 例) であった (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照)。

#### 2.5.5.2.4.1.3 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験において、有害事象の発現率は 97.3% (71/73 例)、副作用の発現率は 90.4% (66/73 例) であった。

死亡の発現率は 1.4% (1/73 例)、重篤な有害事象の発現率は 13.7% (10/73 例)、試験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 6.8% (5/73 例)、重度の有害事象の発現率は 28.8% (21/73 例) であった (2.7.4.2.1.1.2.3 項参照)。

#### 2.5.5.2.4.1.4 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験において、呼吸器関連有害事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群 (以下同順) で、それぞれ 60.5% (403/666 例) および 58.2% (388/667 例)、呼吸器関連副作用の発現率は、それぞれ 28.4% (189/666 例) および 11.4% (76/667 例) であった。

死亡の発現率は、それぞれ 14.3% (95/666 例) および 10.9% (73/667 例)、重篤な呼吸器関連有害事象の発現率は、それぞれ 14.4% (96/666 例) および 14.1% (94/667 例)、重度の呼吸器関連有害事象の発現率は、それぞれ 10.1% (67/666 例) および 9.9% (66/667 例) であった (2.7.4.2.1.1.2.4 項参照)。

#### 2.5.5.2.4.2 比較的良好に見られる有害事象

いずれの試験においても、投与経路に特異的な事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛等）および他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも添付文書に記載のある事象<sup>1,2)</sup>（頭痛、潮紅、ほてり、悪心、浮動性めまい等）が主に認められた。

投与経路に特異的な事象は、局所性有害事象として 2.5.5.2.4.6.1 項で、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でもよく見られる事象は、全身性有害事象として 2.5.5.2.4.6.2 項で分析した。

##### 2.5.5.2.4.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験の安全性解析対象集団（主要期）における主要期および継続期 I の有害事象を表 2.5.5-2 に、副作用を表 2.5.5-3 に示した。また、安全性解析対象集団（主要期）における有害事象の発現時期別の集計結果を 2.7.4 項の付表 2.7.4-7 に示した。

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、有害事象は全例（100.0%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（10 例 [58.8%]）、咳嗽（8 例 [47.1%]）、発熱（6 例 [35.3%]）、咽喉刺激感、ほてりおよび下痢（各 5 例 [29.4%]）、上咽頭炎（4 例 [23.5%]）、悪心、頭部不快感、口腔咽頭不快感、浮動性めまい、口腔咽頭痛、血圧低下および動悸（各 3 例 [17.6%]）ならびに胸痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、鉄欠乏性貧血、発疹、筋肉痛、上気道感染、嘔吐、蕁麻疹および注射部位疼痛（各 2 例 [11.8%]）であった。

副作用も全例（100.0%）に認められた。2 例以上に認められた副作用は、頭痛（10 例 [58.8%]）、咳嗽（8 例 [47.1%]）、咽喉刺激感（5 例 [29.4%]）、ほてり（4 例 [23.5%]）、悪心、頭部不快感および口腔咽頭不快感（各 3 例 [17.6%]）ならびに浮動性めまい、口腔咽頭痛、血圧低下、発熱、下痢および動悸（各 2 例 [11.8%]）であった。

表 2.5.5-2 MD711102 試験における有害事象（安全性解析対象集団 [主要期]）

| PT(基本語)          | 有害事象     |            |          |            |          |            |
|------------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|                  | 主要期      |            | 継続期I     |            | 全体       |            |
|                  | (17例)    |            | (16例)    |            | (17例)    |            |
|                  | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体               | 17       | (100.0)    | 13       | (81.3)     | 17       | (100.0)    |
| 頭痛               | 9        | (52.9)     | 2        | (12.5)     | 10       | (58.8)     |
| 咳嗽               | 8        | (47.1)     | 0        | (0.0)      | 8        | (47.1)     |
| 発熱               | 1        | (5.9)      | 5        | (31.3)     | 6        | (35.3)     |
| 咽喉刺激感            | 5        | (29.4)     | 0        | (0.0)      | 5        | (29.4)     |
| ほてり              | 3        | (17.6)     | 2        | (12.5)     | 5        | (29.4)     |
| 下痢               | 1        | (5.9)      | 4        | (25.0)     | 5        | (29.4)     |
| 上咽頭炎             | 4        | (23.5)     | 2        | (12.5)     | 4        | (23.5)     |
| 悪心               | 3        | (17.6)     | 1        | (6.3)      | 3        | (17.6)     |
| 頭部不快感            | 3        | (17.6)     | 0        | (0.0)      | 3        | (17.6)     |
| 口腔咽頭不快感          | 3        | (17.6)     | 0        | (0.0)      | 3        | (17.6)     |
| 浮動性めまい           | 2        | (11.8)     | 2        | (12.5)     | 3        | (17.6)     |
| 口腔咽頭痛            | 2        | (11.8)     | 1        | (6.3)      | 3        | (17.6)     |
| 血圧低下             | 2        | (11.8)     | 1        | (6.3)      | 3        | (17.6)     |
| 動悸               | 1        | (5.9)      | 2        | (12.5)     | 3        | (17.6)     |
| 胸痛               | 2        | (11.8)     | 0        | (0.0)      | 2        | (11.8)     |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2        | (11.8)     | 0        | (0.0)      | 2        | (11.8)     |
| 鉄欠乏性貧血           | 1        | (5.9)      | 1        | (6.3)      | 2        | (11.8)     |
| 発疹               | 1        | (5.9)      | 1        | (6.3)      | 2        | (11.8)     |
| 筋肉痛              | 1        | (5.9)      | 1        | (6.3)      | 2        | (11.8)     |
| 上気道感染            | 0        | (0.0)      | 2        | (12.5)     | 2        | (11.8)     |
| 嘔吐               | 0        | (0.0)      | 2        | (12.5)     | 2        | (11.8)     |
| 蕁麻疹              | 0        | (0.0)      | 2        | (12.5)     | 2        | (11.8)     |
| 注射部位疼痛           | 0        | (0.0)      | 2        | (12.5)     | 2        | (11.8)     |
| 口腔内不快感           | 1        | (5.9)      | 1        | (6.3)      | 1        | (5.9)      |
| 軟便               | 1        | (5.9)      | 1        | (6.3)      | 1        | (5.9)      |
| 顎痛               | 1        | (5.9)      | 1        | (6.3)      | 1        | (5.9)      |
| 結膜炎              | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| インフルエンザ          | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 歯冠周囲炎            | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 咽頭炎              | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 心不全              | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 心房細動             | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 潮紅               | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 喀血               | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 鼻閉               | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 肺出血              | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 喘息               | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 腹痛               | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 関節痛              | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 四肢痛              | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 子宮ポリープ           | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 無力症              | 1        | (5.9)      | 0        | (0.0)      | 1        | (5.9)      |
| 気管支炎             | 0        | (0.0)      | 1        | (6.3)      | 1        | (5.9)      |
| 胃腸炎              | 0        | (0.0)      | 1        | (6.3)      | 1        | (5.9)      |
| 肺炎               | 0        | (0.0)      | 1        | (6.3)      | 1        | (5.9)      |
| 皮膚感染             | 0        | (0.0)      | 1        | (6.3)      | 1        | (5.9)      |

表 2.5.5-2 MD711102 試験における有害事象（安全性解析対象集団 [主要期]）（続き）

| PT(基本語)   | 有害事象     |            |          |            |          |            |
|-----------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|           | 主要期      |            | 継続期I     |            | 全体       |            |
|           | (17例)    |            | (16例)    |            | (17例)    |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 肥満        | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 坐骨神経痛     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| アレルギー性結膜炎 | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 回転性めまい    | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 肺血栓症      | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 下腹部痛      | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 便秘        | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 脂肪肝       | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| ざ瘡        | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 皮脂欠乏性湿疹   | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 背部痛       | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 腱鞘炎       | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 尺骨突き上げ症候群 | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 急性腎障害     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 胸部不快感     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| ワクチン接種合併症 | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 挫傷        | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 皮膚擦過傷     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.3 を改変

表 2.5.5-3 MD711102 試験における副作用（安全性解析対象集団 [主要期]）

| PT(基本語) | 副作用      |            |          |            |          |            |
|---------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|         | 主要期      |            | 継続期I     |            | 全体       |            |
|         | (17例)    |            | (16例)    |            | (17例)    |            |
|         | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体      | 17       | (100.0)    | 3        | ( 18.8)    | 17       | (100.0)    |
| 頭痛      | 9        | ( 52.9)    | 2        | ( 12.5)    | 10       | ( 58.8)    |
| 咳嗽      | 8        | ( 47.1)    | 0        | ( 0.0)     | 8        | ( 47.1)    |
| 咽喉刺激感   | 5        | ( 29.4)    | 0        | ( 0.0)     | 5        | ( 29.4)    |
| ほてり     | 3        | ( 17.6)    | 1        | ( 6.3)     | 4        | ( 23.5)    |
| 悪心      | 3        | ( 17.6)    | 1        | ( 6.3)     | 3        | ( 17.6)    |
| 頭部不快感   | 3        | ( 17.6)    | 0        | ( 0.0)     | 3        | ( 17.6)    |
| 口腔咽頭不快感 | 3        | ( 17.6)    | 0        | ( 0.0)     | 3        | ( 17.6)    |
| 浮動性めまい  | 2        | ( 11.8)    | 1        | ( 6.3)     | 2        | ( 11.8)    |
| 口腔咽頭痛   | 2        | ( 11.8)    | 0        | ( 0.0)     | 2        | ( 11.8)    |
| 血圧低下    | 2        | ( 11.8)    | 0        | ( 0.0)     | 2        | ( 11.8)    |
| 発熱      | 1        | ( 5.9)     | 1        | ( 6.3)     | 2        | ( 11.8)    |
| 下痢      | 1        | ( 5.9)     | 1        | ( 6.3)     | 2        | ( 11.8)    |
| 動悸      | 1        | ( 5.9)     | 1        | ( 6.3)     | 2        | ( 11.8)    |
| 口腔内不快感  | 1        | ( 5.9)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 軟便      | 1        | ( 5.9)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 顎痛      | 1        | ( 5.9)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 胸痛      | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 鉄欠乏性貧血  | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 心不全     | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 潮紅      | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 喀血      | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 鼻閉      | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 肺出血     | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 腹痛      | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 関節痛     | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 無力症     | 1        | ( 5.9)     | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 5.9)     |
| 嘔吐      | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |
| 胸部不快感   | 0        | ( 0.0)     | 1        | ( 6.3)     | 1        | ( 5.9)     |

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.3 を改変

#### 2.5.5.2.4.2.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験において、いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-4 に、副作用を表 2.5.5-5 に示した。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-6 に、副作用を表 2.5.5-7 に示した。また、LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験において、いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果を 2.7.4 項の付表 2.7.4-8 に示した。

LRX-TRIUMPH 001 試験において、有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 87.8%（101/115 例）および 83.3%（100/120 例）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽（53.9% [62/115 例]、29.2% [35/120 例]）、頭痛（40.9% [47/115 例]、21.7% [26/120 例]）、悪心（19.1% [22/115 例]、10.8% [13/120 例]）、浮動性めまい（15.7% [18/115 例]、15.0% [18/120 例]）、潮紅（14.8% [17/115 例]、0.8% [1/120 例]）、咽喉刺激感（13.9% [16/115 例]、8.3% [10/120 例]）、口腔咽頭痛（11.3% [13/115 例]、5.8% [7/120 例]）、上気道感染（8.7% [10/115 例]、11.7% [14/120 例]）および疲労（8.7% [10/115 例]、10.0% [12/120 例]）であった。これらの有害事象のうち、MD-711 群における発現率がプラセボ群と比較して高値であった事象は、咳嗽、頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅、咽喉刺激感および口腔咽頭痛であった。

副作用の発現率は、それぞれ 76.5%（88/115 例）および 54.2%（65/120 例）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽（51.3% [59/115 例]、23.3% [28/120 例]）、頭痛（33.9% [39/115 例]、17.5% [21/120 例]）、浮動性めまい（14.8% [17/115 例]、10.8% [13/120 例]）、悪心（14.8% [17/115 例]、5.0% [6/120 例]）、潮紅（14.8% [17/115 例]、0.8% [1/120 例]）、咽喉刺激感（13.9% [16/115 例]、7.5% [9/120 例]）および口腔咽頭痛（11.3% [13/115 例]、4.2% [5/120 例]）であった。これらの副作用は、いずれも MD-711 群における発現率がプラセボ群と比較して高値であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、有害事象の発現率は 95.6%（197/206 例）であった。発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽（39.3% [81/206 例]）、頭痛（30.6% [63/206 例]）、悪心および上気道感染（各 21.8% [45/206 例]）、肺動脈性肺高血圧症（19.4% [40/206 例]）、呼吸困難（18.4% [38/206 例]）、浮動性めまいおよび上咽頭炎（各 15.0% [31/206 例]）、胸痛（13.6% [28/206 例]）、下痢および嘔吐（各 13.1% [27/206 例]）、肺炎（12.6% [26/206 例]）、気管支炎および四肢痛（各 12.1% [25/206 例]）、口腔咽頭痛（11.7% [24/206 例]）ならびに疲労（10.2% [21/206 例]）であった。

副作用の発現率は 63.1%（130/206 例）であった。発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽（33.0% [68/206 例]）、頭痛（21.8% [45/206 例]）および悪心（12.6% [26/206 例]）であった。

表 2.5.5-4 LRX-TRIUMPH 001 試験においていずれかの群で発現率が2%以上の有害事象  
(安全性解析対象集団)

| PT(基本語)   | 有害事象              |            |                 |            |
|-----------|-------------------|------------|-----------------|------------|
|           | MD-711群<br>(115例) |            | プラセボ群<br>(120例) |            |
|           | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数        | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 101               | ( 87.8)    | 100             | ( 83.3)    |
| 咳嗽        | 62                | ( 53.9)    | 35              | ( 29.2)    |
| 頭痛        | 47                | ( 40.9)    | 26              | ( 21.7)    |
| 悪心        | 22                | ( 19.1)    | 13              | ( 10.8)    |
| 浮動性めまい    | 18                | ( 15.7)    | 18              | ( 15.0)    |
| 潮紅        | 17                | ( 14.8)    | 1               | ( 0.8)     |
| 咽喉刺激感     | 16                | ( 13.9)    | 10              | ( 8.3)     |
| 口腔咽頭痛     | 13                | ( 11.3)    | 7               | ( 5.8)     |
| 下痢        | 11                | ( 9.6)     | 9               | ( 7.5)     |
| 上気道感染     | 10                | ( 8.7)     | 14              | ( 11.7)    |
| 疲労        | 10                | ( 8.7)     | 12              | ( 10.0)    |
| 呼吸困難      | 9                 | ( 7.8)     | 10              | ( 8.3)     |
| 胸部不快感     | 7                 | ( 6.1)     | 4               | ( 3.3)     |
| 失神        | 7                 | ( 6.1)     | 1               | ( 0.8)     |
| 顎痛        | 6                 | ( 5.2)     | 5               | ( 4.2)     |
| 鼻出血       | 6                 | ( 5.2)     | 2               | ( 1.7)     |
| 四肢痛       | 5                 | ( 4.3)     | 4               | ( 3.3)     |
| 下気道感染     | 5                 | ( 4.3)     | 1               | ( 0.8)     |
| 尿路感染      | 5                 | ( 4.3)     | 1               | ( 0.8)     |
| 胸痛        | 4                 | ( 3.5)     | 3               | ( 2.5)     |
| 背部痛       | 3                 | ( 2.6)     | 4               | ( 3.3)     |
| 気管支炎      | 3                 | ( 2.6)     | 4               | ( 3.3)     |
| 発疹        | 3                 | ( 2.6)     | 4               | ( 3.3)     |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 3                 | ( 2.6)     | 2               | ( 1.7)     |
| 悪寒        | 3                 | ( 2.6)     | 1               | ( 0.8)     |
| 喀血        | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 失神寸前の状態   | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 口内炎       | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 喘鳴        | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 食欲減退      | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 上咽頭炎      | 2                 | ( 1.7)     | 7               | ( 5.8)     |
| 動悸        | 2                 | ( 1.7)     | 7               | ( 5.8)     |
| 末梢性浮腫     | 2                 | ( 1.7)     | 4               | ( 3.3)     |
| 副鼻腔炎      | 2                 | ( 1.7)     | 4               | ( 3.3)     |
| 嘔吐        | 2                 | ( 1.7)     | 4               | ( 3.3)     |
| 咽喉乾燥      | 2                 | ( 1.7)     | 3               | ( 2.5)     |
| 発熱        | 2                 | ( 1.7)     | 3               | ( 2.5)     |
| 口内乾燥      | 1                 | ( 0.9)     | 3               | ( 2.5)     |
| 湿性咳嗽      | 1                 | ( 0.9)     | 3               | ( 2.5)     |
| 回転性めまい    | 1                 | ( 0.9)     | 3               | ( 2.5)     |
| 発声障害      | 0                 | ( 0.0)     | 5               | ( 4.2)     |
| 蜂巣炎       | 0                 | ( 0.0)     | 3               | ( 2.5)     |

表 2.5.5-4 LRX-TRIUMPH 001 試験においていずれかの群で発現率が2%以上の有害事象  
(安全性解析対象集団) (続き)

| PT(基本語) | 有害事象              |            |                 |            |
|---------|-------------------|------------|-----------------|------------|
|         | MD-711群<br>(115例) |            | プラセボ群<br>(120例) |            |
|         | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数        | 発現率<br>(%) |
| 体液貯留    | 0                 | ( 0.0)     | 3               | ( 2.5)     |
| 鼻閉      | 0                 | ( 0.0)     | 3               | ( 2.5)     |
| 喀痰増加    | 0                 | ( 0.0)     | 3               | ( 2.5)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE302(1)を改変

表 2.5.5-5 LRX-TRIUMPH 001 試験においていずれかの群で発現率が2%以上の副作用  
(安全性解析対象集団)

| PT(基本語) | 副作用               |            |                 |            |
|---------|-------------------|------------|-----------------|------------|
|         | MD-711群<br>(115例) |            | プラセボ群<br>(120例) |            |
|         | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数        | 発現率<br>(%) |
| 全体      | 88                | ( 76.5)    | 65              | ( 54.2)    |
| 咳嗽      | 59                | ( 51.3)    | 28              | ( 23.3)    |
| 頭痛      | 39                | ( 33.9)    | 21              | ( 17.5)    |
| 浮動性めまい  | 17                | ( 14.8)    | 13              | ( 10.8)    |
| 悪心      | 17                | ( 14.8)    | 6               | ( 5.0)     |
| 潮紅      | 17                | ( 14.8)    | 1               | ( 0.8)     |
| 咽喉刺激感   | 16                | ( 13.9)    | 9               | ( 7.5)     |
| 口腔咽頭痛   | 13                | ( 11.3)    | 5               | ( 4.2)     |
| 下痢      | 8                 | ( 7.0)     | 3               | ( 2.5)     |
| 胸部不快感   | 7                 | ( 6.1)     | 2               | ( 1.7)     |
| 顎痛      | 6                 | ( 5.2)     | 5               | ( 4.2)     |
| 疲労      | 6                 | ( 5.2)     | 4               | ( 3.3)     |
| 呼吸困難    | 4                 | ( 3.5)     | 5               | ( 4.2)     |
| 胸痛      | 3                 | ( 2.6)     | 1               | ( 0.8)     |
| 悪寒      | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 喘鳴      | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 食欲減退    | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 咽喉乾燥    | 2                 | ( 1.7)     | 3               | ( 2.5)     |
| 口内乾燥    | 1                 | ( 0.9)     | 3               | ( 2.5)     |
| 発声障害    | 0                 | ( 0.0)     | 4               | ( 3.3)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE302(2)を改変

表 2.5.5-6 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において  
発現率が2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)   | 有害事象     |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (206例)   |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 197      | (95.6)     |
| 咳嗽        | 81       | (39.3)     |
| 頭痛        | 63       | (30.6)     |
| 悪心        | 45       | (21.8)     |
| 上気道感染     | 45       | (21.8)     |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 40       | (19.4)     |
| 呼吸困難      | 38       | (18.4)     |
| 浮動性めまい    | 31       | (15.0)     |
| 上咽頭炎      | 31       | (15.0)     |
| 胸痛        | 28       | (13.6)     |
| 下痢        | 27       | (13.1)     |
| 嘔吐        | 27       | (13.1)     |
| 肺炎        | 26       | (12.6)     |
| 気管支炎      | 25       | (12.1)     |
| 四肢痛       | 25       | (12.1)     |
| 口腔咽頭痛     | 24       | (11.7)     |
| 疲労        | 21       | (10.2)     |
| 咽喉刺激感     | 20       | (9.7)      |
| 尿路感染      | 20       | (9.7)      |
| 副鼻腔炎      | 19       | (9.2)      |
| 末梢性浮腫     | 18       | (8.7)      |
| 失神        | 17       | (8.3)      |
| 動悸        | 16       | (7.8)      |
| 気道感染      | 16       | (7.8)      |
| 胸部不快感     | 15       | (7.3)      |
| 背部痛       | 14       | (6.8)      |
| 貧血        | 13       | (6.3)      |
| 関節痛       | 13       | (6.3)      |
| 便秘        | 13       | (6.3)      |
| 不眠症       | 12       | (5.8)      |
| うつ病       | 11       | (5.3)      |
| 低カリウム血症   | 11       | (5.3)      |
| インフルエンザ   | 11       | (5.3)      |
| 失神寸前の状態   | 11       | (5.3)      |
| 心房細動      | 10       | (4.9)      |
| 潮紅        | 10       | (4.9)      |
| 下気道感染     | 10       | (4.9)      |
| 鼻閉        | 10       | (4.9)      |
| 不安        | 9        | (4.4)      |
| 水分過負荷     | 9        | (4.4)      |
| 胃食道逆流性疾患  | 9        | (4.4)      |
| 胃腸炎       | 9        | (4.4)      |
| 回転性めまい    | 9        | (4.4)      |

表 2.5.5-6 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において  
発現率が2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| PT(基本語)               | 有害事象              |            |
|-----------------------|-------------------|------------|
|                       | MD-711群<br>(206例) |            |
|                       | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) |
| 食欲減退                  | 9                 | ( 4.4)     |
| 蜂巣炎                   | 8                 | ( 3.9)     |
| 消化不良                  | 8                 | ( 3.9)     |
| 鼻出血                   | 8                 | ( 3.9)     |
| 高コレステロール血症            | 8                 | ( 3.9)     |
| 筋骨格痛                  | 8                 | ( 3.9)     |
| 発熱                    | 8                 | ( 3.9)     |
| 発疹                    | 8                 | ( 3.9)     |
| 右室不全                  | 8                 | ( 3.9)     |
| 肝酵素上昇                 | 8                 | ( 3.9)     |
| 血中クレアチニン増加            | 7                 | ( 3.4)     |
| 発声障害                  | 7                 | ( 3.4)     |
| 真菌感染                  | 7                 | ( 3.4)     |
| ウイルス性胃腸炎              | 7                 | ( 3.4)     |
| 高カリウム血症               | 7                 | ( 3.4)     |
| 浮腫                    | 7                 | ( 3.4)     |
| 皮膚潰瘍                  | 7                 | ( 3.4)     |
| 喘鳴                    | 7                 | ( 3.4)     |
| 末梢腫脹                  | 7                 | ( 3.4)     |
| 腹痛                    | 6                 | ( 2.9)     |
| 無力症                   | 6                 | ( 2.9)     |
| 心房粗動                  | 6                 | ( 2.9)     |
| 血中カリウム減少              | 6                 | ( 2.9)     |
| 血中尿素増加                | 6                 | ( 2.9)     |
| 体液貯留                  | 6                 | ( 2.9)     |
| 低血圧                   | 6                 | ( 2.9)     |
| 国際標準比増加               | 6                 | ( 2.9)     |
| 鉄欠乏                   | 6                 | ( 2.9)     |
| 筋肉痛                   | 6                 | ( 2.9)     |
| 頸部痛                   | 6                 | ( 2.9)     |
| 敗血症性ショック              | 6                 | ( 2.9)     |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 5                 | ( 2.4)     |
| 関節炎                   | 5                 | ( 2.4)     |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5                 | ( 2.4)     |
| 膀胱炎                   | 5                 | ( 2.4)     |
| 口内乾燥                  | 5                 | ( 2.4)     |
| 高尿酸血症                 | 5                 | ( 2.4)     |
| 疼痛                    | 5                 | ( 2.4)     |
| 顎痛                    | 5                 | ( 2.4)     |
| そう痒症                  | 5                 | ( 2.4)     |
| 直腸出血                  | 5                 | ( 2.4)     |
| 腎不全                   | 5                 | ( 2.4)     |

表 2.5.5-6 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において  
発現率が2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| PT(基本語)  | 有害事象              |            |
|----------|-------------------|------------|
|          | MD-711群<br>(206例) |            |
|          | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) |
| 肝機能検査値上昇 | 5                 | ( 2.4)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE402(1)を改変

表 2.5.5-7 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において  
発現率が2%以上の副作用（安全性解析対象集団）

| PT(基本語) | 副作用               |            |
|---------|-------------------|------------|
|         | MD-711群<br>(206例) |            |
|         | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) |
| 全体      | 130               | ( 63.1)    |
| 咳嗽      | 68                | ( 33.0)    |
| 頭痛      | 45                | ( 21.8)    |
| 悪心      | 26                | ( 12.6)    |
| 咽喉刺激感   | 20                | ( 9.7)     |
| 浮動性めまい  | 18                | ( 8.7)     |
| 口腔咽頭痛   | 15                | ( 7.3)     |
| 嘔吐      | 12                | ( 5.8)     |
| 潮紅      | 9                 | ( 4.4)     |
| 胸痛      | 8                 | ( 3.9)     |
| 呼吸困難    | 7                 | ( 3.4)     |
| 胸部不快感   | 6                 | ( 2.9)     |
| 四肢痛     | 5                 | ( 2.4)     |
| 動悸      | 5                 | ( 2.4)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE402(2)を改変

## 2.5.5.2.4.2.3 海外第IV相試験：RIN-PH-401試験

RIN-PH-401試験において、発現率が2%以上の有害事象を表2.5.5-8に、副作用を表2.5.5-9に示した。

有害事象の発現率は97.3% (71/73例)であった。発現率が10%以上の有害事象は、咳嗽 (74.0% [54/73例])、頭痛 (43.8% [32/73例])、悪心 (30.1% [22/73例])、胸部不快感 (16.4% [12/73例])、潮紅、上咽頭炎および上気道感染 (各15.1% [11/73例])、浮動性めまい (13.7% [10/73例])、動悸および咽喉刺激感 (各12.3% [9/73例])ならびに疲労 (11.0% [8/73例])であった。

副作用の発現率は90.4% (66/73例)であった。発現率が10%以上の副作用は、咳嗽 (74.0% [54/73例])、頭痛 (41.1% [30/73例])、悪心 (23.3% [17/73例])、潮紅 (15.1% [11/73例])ならびに浮動性めまいおよび咽喉刺激感 (各11.0% [8/73例])であった。

表 2.5.5-8 RIN-PH-401試験において発現率が2%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

| PT(基本語) | 有害事象    |         |
|---------|---------|---------|
|         | MD-711群 |         |
|         | (73例)   |         |
|         | 発現例数    | 発現率 (%) |
| 全体      | 71      | (97.3)  |
| 咳嗽      | 54      | (74.0)  |
| 頭痛      | 32      | (43.8)  |
| 悪心      | 22      | (30.1)  |
| 胸部不快感   | 12      | (16.4)  |
| 潮紅      | 11      | (15.1)  |
| 上咽頭炎    | 11      | (15.1)  |
| 上気道感染   | 11      | (15.1)  |
| 浮動性めまい  | 10      | (13.7)  |
| 動悸      | 9       | (12.3)  |
| 咽喉刺激感   | 9       | (12.3)  |
| 疲労      | 8       | (11.0)  |
| 湿性咳嗽    | 7       | (9.6)   |
| 口腔咽頭痛   | 7       | (9.6)   |
| 下痢      | 6       | (8.2)   |
| 気管支炎    | 5       | (6.8)   |
| 胸痛      | 5       | (6.8)   |
| 呼吸困難    | 5       | (6.8)   |
| 顎痛      | 5       | (6.8)   |
| 発疹      | 5       | (6.8)   |
| 傾眠      | 5       | (6.8)   |
| 背部痛     | 4       | (5.5)   |
| 鼻出血     | 4       | (5.5)   |
| 体液貯留    | 4       | (5.5)   |
| 四肢痛     | 4       | (5.5)   |
| 副鼻腔炎    | 4       | (5.5)   |
| 関節痛     | 3       | (4.1)   |
| うつ病     | 3       | (4.1)   |
| 発声障害    | 3       | (4.1)   |

表 2.5.5-8 RIN-PH-401 試験において発現率が 2%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

(続き)

| PT(基本語)   | 有害事象     |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (73例)    |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 低カリウム血症   | 3        | ( 4.1)     |
| 低血圧       | 3        | ( 4.1)     |
| インフルエンザ   | 3        | ( 4.1)     |
| 倦怠感       | 3        | ( 4.1)     |
| 失神        | 3        | ( 4.1)     |
| 尿路感染      | 3        | ( 4.1)     |
| 霧視        | 3        | ( 4.1)     |
| 挫傷        | 3        | ( 4.1)     |
| 腹部不快感     | 2        | ( 2.7)     |
| 腹部膨満      | 2        | ( 2.7)     |
| 無力症       | 2        | ( 2.7)     |
| 心房細動      | 2        | ( 2.7)     |
| 蜂巣炎       | 2        | ( 2.7)     |
| 悪寒        | 2        | ( 2.7)     |
| 便秘        | 2        | ( 2.7)     |
| 口内乾燥      | 2        | ( 2.7)     |
| 味覚不全      | 2        | ( 2.7)     |
| 胃食道逆流性疾患  | 2        | ( 2.7)     |
| 痛風        | 2        | ( 2.7)     |
| 国際標準比増加   | 2        | ( 2.7)     |
| 鼻閉        | 2        | ( 2.7)     |
| 口腔カンジダ症   | 2        | ( 2.7)     |
| 肺炎        | 2        | ( 2.7)     |
| 失神寸前の状態   | 2        | ( 2.7)     |
| 発熱        | 2        | ( 2.7)     |
| 副鼻腔うっ血    | 2        | ( 2.7)     |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 2        | ( 2.7)     |
| ストレス      | 2        | ( 2.7)     |
| 嘔吐        | 2        | ( 2.7)     |
| 喘鳴        | 2        | ( 2.7)     |
| 眼そう痒症     | 2        | ( 2.7)     |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 2        | ( 2.7)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE502(1)を改変

表 2.5.5-9 RIN-PH-401 試験において発現率が2%以上の副作用（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)   | 副作用      |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (73例)    |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 66       | (90.4)     |
| 咳嗽        | 54       | (74.0)     |
| 頭痛        | 30       | (41.1)     |
| 悪心        | 17       | (23.3)     |
| 潮紅        | 11       | (15.1)     |
| 浮動性めまい    | 8        | (11.0)     |
| 咽喉刺激感     | 8        | (11.0)     |
| 胸部不快感     | 7        | (9.6)      |
| 胸痛        | 5        | (6.8)      |
| 下痢        | 5        | (6.8)      |
| 動悸        | 5        | (6.8)      |
| 口腔咽頭痛     | 5        | (6.8)      |
| 顎痛        | 4        | (5.5)      |
| 傾眠        | 4        | (5.5)      |
| 関節痛       | 2        | (2.7)      |
| 口内乾燥      | 2        | (2.7)      |
| 発声障害      | 2        | (2.7)      |
| 呼吸困難      | 2        | (2.7)      |
| 低血圧       | 2        | (2.7)      |
| 倦怠感       | 2        | (2.7)      |
| 上咽頭炎      | 2        | (2.7)      |
| 四肢痛       | 2        | (2.7)      |
| 湿性咳嗽      | 2        | (2.7)      |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 2        | (2.7)      |
| 喘鳴        | 2        | (2.7)      |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE502(2)を改変

#### 2.5.5.2.4.2.4 海外第 IV 相試験：RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験において、発現率が 2%以上の呼吸器関連有害事象を表 2.5.5-10 に、呼吸器関連副作用を表 2.5.5-11 に示した。

呼吸器関連有害事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 60.5% (403/666 例) および 58.2% (388/667 例) であった。発生率は、それぞれ 1.337 件/人年および 1.184 件/人年であり、MD-711 群における発生率は、MD-711 非投与群と比較して有意に高かった（発生率比 [両側 95%信頼区間] : 1.129 [1.045, 1.220]）。いずれかの群で発現率が 10%以上の呼吸器関連有害事象は、咳嗽 (18.3% [122/666 例]、15.9% [106/667 例])、上気道感染 (14.9% [99/666 例]、17.2% [115/667 例]) および鼻出血 (13.4% [89/666 例]、12.0% [80/667 例]) であった。また、いずれかの群で発現率が 2%以上の呼吸器関連有害事象のうち、MD-711 群における発生率が MD-711 非投与群と比較して有意に高かった呼吸器関連有害事象は、咳嗽（発生率比 [両側 95%信頼区間] : 1.487 [1.172, 1.887]）、咽喉刺激感（発生率比 [両側 95%信頼区間] : 3.777 [2.050, 6.956]）、鼻部不快感（発生率比 [両側 95%信頼区間] : 2.039 [1.072, 3.879]）および咯血（発生率比 [両側 95%信頼区間] : 1.957 [1.024, 3.741]）であった。

呼吸器関連副作用の発現率は、それぞれ 28.4% (189/666 例) および 11.4% (76/667 例) であり、MD-711 群における発現率は、MD-711 非投与群と比較して有意に高かった（オッズ比 [両側 95%信頼区間] : 3.081 [2.281, 4.184]）。発生率は、それぞれ 0.403 件/人年および 0.098 件/人年であり、MD-711 群における発生率は、MD-711 非投与群と比較して有意に高かった（発生率比 [両側 95%信頼区間] : 4.119 [3.326, 5.100]）。いずれかの群で発現率が 10%以上の呼吸器関連副作用は、咳嗽 (12.5% [83/666 例]、1.0% [7/667 例]) であった。また、咳嗽の発生率は、それぞれ 0.099 件/人年および 0.006 件/人年であり、MD-711 群における発生率は、MD-711 非投与群と比較して有意に高かった（発生率比 [両側 95%信頼区間] : 15.495 [7.320, 32.800]）。

表 2.5.5-10 RIN-PH-403 試験においていずれかの群で発現率が2%以上の呼吸器関連有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)  | 呼吸器関連有害事象                    |            |          |               |                                  |            |          |               |                   |       |                   |       |       |       |
|----------|------------------------------|------------|----------|---------------|----------------------------------|------------|----------|---------------|-------------------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
|          | MD-711群<br>(666例、957.94観察人年) |            |          |               | MD-711非投与群<br>(667例、1093.73観察人年) |            |          |               | オッズ比 <sup>a</sup> |       | 発生率比 <sup>a</sup> |       |       |       |
|          | 発現<br>例数                     | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 発現<br>例数                         | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 両側95%信頼区間         |       | 両側95%信頼区間         |       |       |       |
|          |                              |            |          |               |                                  |            |          |               | 下限                | 上限    | 下限                | 上限    |       |       |
| 全体       | 403                          | ( 60.5)    | 1281     | [1.337]       | 388                              | ( 58.2)    | 1295     | [1.184]       | 1.102             | 0.880 | 1.380             | 1.129 | 1.045 | 1.220 |
| 咳嗽       | 122                          | ( 18.3)    | 155      | [0.162]       | 106                              | ( 15.9)    | 119      | [0.109]       | 1.187             | 0.883 | 1.597             | 1.487 | 1.172 | 1.887 |
| 上気道感染    | 99                           | ( 14.9)    | 129      | [0.135]       | 115                              | ( 17.2)    | 158      | [0.144]       | 0.838             | 0.618 | 1.136             | 0.932 | 0.739 | 1.176 |
| 鼻出血      | 89                           | ( 13.4)    | 117      | [0.122]       | 80                               | ( 12.0)    | 109      | [0.100]       | 1.132             | 0.809 | 1.585             | 1.226 | 0.945 | 1.590 |
| 肺炎       | 57                           | ( 8.6)     | 65       | [0.068]       | 61                               | ( 9.1)     | 78       | [0.071]       | 0.930             | 0.625 | 1.382             | 0.951 | 0.686 | 1.320 |
| 気管支炎     | 57                           | ( 8.6)     | 75       | [0.078]       | 56                               | ( 8.4)     | 73       | [0.067]       | 1.021             | 0.681 | 1.531             | 1.173 | 0.851 | 1.617 |
| 呼吸困難     | 55                           | ( 8.3)     | 63       | [0.066]       | 66                               | ( 9.9)     | 85       | [0.078]       | 0.820             | 0.552 | 1.213             | 0.846 | 0.612 | 1.171 |
| 喘鳴       | 50                           | ( 7.5)     | 62       | [0.065]       | 61                               | ( 9.1)     | 81       | [0.074]       | 0.806             | 0.534 | 1.213             | 0.874 | 0.629 | 1.215 |
| 上咽頭炎     | 44                           | ( 6.6)     | 55       | [0.057]       | 48                               | ( 7.2)     | 63       | [0.058]       | 0.912             | 0.583 | 1.426             | 0.997 | 0.696 | 1.428 |
| 副鼻腔炎     | 41                           | ( 6.2)     | 52       | [0.054]       | 63                               | ( 9.4)     | 73       | [0.067]       | 0.629             | 0.407 | 0.963             | 0.813 | 0.571 | 1.159 |
| 咽喉刺激感    | 39                           | ( 5.9)     | 43       | [0.045]       | 12                               | ( 1.8)     | 13       | [0.012]       | 3.395             | 1.721 | 7.185             | 3.777 | 2.050 | 6.956 |
| 口腔咽頭痛    | 37                           | ( 5.6)     | 43       | [0.045]       | 30                               | ( 4.5)     | 32       | [0.029]       | 1.249             | 0.740 | 2.121             | 1.534 | 0.975 | 2.415 |
| 鼻閉       | 26                           | ( 3.9)     | 31       | [0.032]       | 37                               | ( 5.5)     | 37       | [0.034]       | 0.692             | 0.397 | 1.190             | 0.957 | 0.596 | 1.535 |
| 鼻部不快感    | 23                           | ( 3.5)     | 25       | [0.026]       | 14                               | ( 2.1)     | 14       | [0.013]       | 1.668             | 0.814 | 3.539             | 2.039 | 1.072 | 3.879 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 20                           | ( 3.0)     | 27       | [0.028]       | 13                               | ( 1.9)     | 17       | [0.016]       | 1.558             | 0.730 | 3.437             | 1.813 | 0.997 | 3.297 |
| 湿性咳嗽     | 18                           | ( 2.7)     | 19       | [0.020]       | 13                               | ( 1.9)     | 14       | [0.013]       | 1.397             | 0.641 | 3.129             | 1.550 | 0.787 | 3.050 |
| 喀血       | 18                           | ( 2.7)     | 24       | [0.025]       | 12                               | ( 1.8)     | 14       | [0.013]       | 1.516             | 0.684 | 3.480             | 1.957 | 1.024 | 3.741 |
| 副鼻腔うっ血   | 8                            | ( 1.2)     | 9        | [0.009]       | 14                               | ( 2.1)     | 15       | [0.014]       | 0.567             | 0.205 | 1.461             | 0.685 | 0.306 | 1.532 |
| 喘息       | 7                            | ( 1.1)     | 8        | [0.008]       | 19                               | ( 2.8)     | 34       | [0.031]       | 0.362             | 0.128 | 0.908             | 0.269 | 0.127 | 0.570 |

a : MD-711 群/MD-711 非投与群

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE602(1)を改変

表 2.5.5-11 RIN-PH-403 試験においていずれかの群で発現率が2%以上の呼吸器関連副作用（安全性解析対象集団）

| PT(基本語) | 呼吸器関連副作用                     |            |          |               |                                  |            |          |               |                   |       |                   |        |       |        |
|---------|------------------------------|------------|----------|---------------|----------------------------------|------------|----------|---------------|-------------------|-------|-------------------|--------|-------|--------|
|         | MD-711群<br>(666例、957.94観察人年) |            |          |               | MD-711非投与群<br>(667例、1093.73観察人年) |            |          |               | オッズ比 <sup>a</sup> |       | 発生率比 <sup>a</sup> |        |       |        |
|         | 発現<br>例数                     | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 発現<br>例数                         | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 両側95%信頼区間         |       | 両側95%信頼区間         |        |       |        |
|         |                              |            |          |               |                                  |            |          |               | 下限                | 上限    | 下限                | 上限     |       |        |
| 全体      | 189                          | (28.4)     | 386      | [0.403]       | 76                               | (11.4)     | 107      | [0.098]       | 3.081             | 2.281 | 4.184             | 4.119  | 3.326 | 5.100  |
| 咳嗽      | 83                           | (12.5)     | 95       | [0.099]       | 7                                | (1.0)      | 7        | [0.006]       | 13.423            | 6.157 | 34.649            | 15.495 | 7.320 | 32.800 |
| 咽喉刺激感   | 33                           | (5.0)      | 36       | [0.038]       | 1                                | (0.1)      | 2        | [0.002]       | 34.720            | 5.767 | 1414.480          | 20.552 | 5.464 | 77.307 |
| 鼻出血     | 32                           | (4.8)      | 38       | [0.040]       | 21                               | (3.1)      | 28       | [0.026]       | 1.553             | 0.857 | 2.865             | 1.550  | 0.956 | 2.513  |
| 口腔咽頭痛   | 23                           | (3.5)      | 26       | [0.027]       | 2                                | (0.3)      | 2        | [0.002]       | 11.893            | 2.915 | 104.352           | 14.843 | 3.900 | 56.488 |
| 喘鳴      | 21                           | (3.2)      | 24       | [0.025]       | 3                                | (0.4)      | 3        | [0.003]       | 7.206             | 2.134 | 37.868            | 9.134  | 2.928 | 28.499 |
| 上気道感染   | 19                           | (2.9)      | 22       | [0.023]       | 6                                | (0.9)      | 6        | [0.005]       | 3.235             | 1.231 | 9.954             | 4.186  | 1.746 | 10.038 |

MD-711 を含む PAH に対する治療薬との因果関係を評価した。

a : MD-711 群/MD-711 非投与群

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE602(2)を改変

## 2.5.5.2.4.3 死亡

## 2.5.5.2.4.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、死亡例は認められなかった。

## 2.5.5.2.4.3.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験の死亡例における全有害事象一覧を表 2.5.5-12 に示した。また、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における死亡例の一覧を表 2.5.5-13 に、死亡例における全有害事象一覧を 2.7.4 項の附表 2.7.4-9 に示した。死亡例に関する詳細は、2.7.6.6 項および 2.7.6.7 項に詳述した。

LRX-TRIUMPH 001 試験において、死亡は MD-711 群では認められず、プラセボ群で 1 例（0.8%、突然死）に認められた。本死亡と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断された（詳細は 2.7.6.6 項参照）。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、死亡は 22 例認められた。また、22 例の他に 3 例が、治験中止後（治験薬の投与中止後 15 日以内）に死亡した。2 例以上に認められた死因は、敗血症性ショック（肺炎に伴う敗血症性ショックを含む）および肺動脈性肺高血圧症の悪化（各 4 例）ならびに右室不全（2 例）であった。死亡例 25 例における死因の治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された（詳細は 2.7.6.7 項参照）。

表 2.5.5-12 LRX-TRIUMPH 001 試験の死亡例における全有害事象一覧

(安全性解析対象集団)

| 投与群<br>(例数)      | 被験者<br>番号 | 性別 | 年齢<br>(歳) | 基本語(PT)<br>(医師記載名)    | 発現時<br>1回量 <sup>a</sup> | 発現<br>までの<br>日数 <sup>b</sup><br>(日) | 持続<br>期間 <sup>c</sup><br>(日) | 治験薬<br>との<br>因果関係 | 重症度 | 重篤度 | 治験薬<br>に対する<br>処置 <sup>d</sup> | 治験薬<br>以外の<br>処置 | 転帰 |
|------------------|-----------|----|-----------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------|-----|-----|--------------------------------|------------------|----|
| プラセボ群<br>(n=120) | ■■■■      | 女性 | 31        | 突然死<br>(SUDDEN DEATH) | 3吸入                     | 5                                   | 1                            | おそらく<br>関連なし      | 重度  | 重篤  | 不変                             | なし               | 死亡 |

中止理由が「死亡」であった被験者における治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) を対象とした。

a：1 日の途中で 1 回量に変更された場合、同日内の最大の 1 回量を表示した。

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：有害事象回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：カットオフ時点（20■■年■■月■■日）のデータに基づき、非盲検長期継続投与試験に移行後の処置を含む。

-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE301

表 2.5.5-13 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における死亡例の一覧  
(安全性解析対象集団)

| 投与群 <sup>a</sup>          | 被験者<br>番号                | 性別 | 年齢<br>(歳) | 死因  | MD-711の<br>投与中止<br>までの<br>日数 <sup>b</sup> (日) | 死亡<br>までの<br>日数 <sup>c</sup><br>(日) | 治験薬<br>との<br>因果関係 |
|---------------------------|--------------------------|----|-----------|---|---|-------------------------------------|-------------------|
| MD-711/MD-711 群<br>(n=97) | ■                        | 男性 | 5         | 敗血症性ショック<br>(Septic shock)  | 495   | 498                                 | 関連なし              |
|                           | ■                        | 女性 | 7         | 食道新生物<br>(Esophageal tumor)   | 437   | 457                                 | 関連なし              |
|                           | ■                        | 女性 | 7         | 胃腸出血<br>(GI bleed)  | 717   | 718                                 | おそらく<br>関連なし      |
|                           | ■ <sup>d</sup>           | 女性 | 3         | 肺動脈性肺高血圧症の悪化<br>(Worsening pulmonary hypertension)  | 195   | 199                                 | 関連なし              |
|                           | ■                        | 女性 | 5         | 突然死<br>(Sudden death)   | 1032  | 1032                                | 関連なし              |
|                           | ■                        | 男性 | 5         | 左室不全<br>(Left heart failure)  | 756   | 757                                 | 関連なし              |
|                           | ■                        | 女性 | 5         | 死亡<br>(Death)   | 1085  | 1085                                | 関連なし              |
|                           | ■                        | 女性 | 5         | 右室不全<br>(Right heart failure)   | 1339  | 1339                                | 関連なし              |
|                           | ■                        | 男性 | 5         | 遠隔転移を伴う結腸癌、弁膜性心疾患<br>および線維化性肺病<br>(Metastatic carcinoma of the colon,<br>valvular heart disease and fibrosing alveolitis) | 790   | 808                                 | おそらく<br>関連なし      |
|                           | ■                        | 男性 | 5         | 肺塞栓症<br>(Pulmonary embolism)  | 119   | 119                                 | おそらく<br>関連なし      |
|                           | ■ <sup>d</sup>           | 男性 | 5         | 肺動脈性肺高血圧症の悪化<br>(Worsening pulmonary hypertension)  | 463   | 475                                 | 関連なし              |
|                           | ■                        | 男性 | 5         | 肺炎に伴う敗血症性ショック<br>(Septic shock due to pneumonia)  | 1008  | 1043                                | 関連なし              |
|                           | ■                        | 女性 | 6         | 敗血症性ショック<br>(Septic shock)  | 411   | 412                                 | 関連なし              |
|                           | プラセボ/MD-711 群<br>(n=109) | ■  | 女性        | 6   | 肺炎<br>(Pneumonia)                             | 657                                 | 658               |
| ■                         |                          | 女性 | 4         | 心停止<br>(Cardiac arrest)   | 814   | 814                                 | 関連なし              |
| ■                         |                          | 男性 | 4         | 右室不全<br>(Right heart failure)   | 914   | 915                                 | 関連なし              |
| ■                         |                          | 女性 | 6         | 肺動脈性肺高血圧症の悪化<br>(Worsening pulmonary hypertension)  | 68  | 68                                  | 関連なし              |
| ■ <sup>d</sup>            |                          | 女性 | 6         | 無酸素性後脳症<br>(Post anoxic encephalopathy)   | 116   | 121                                 | おそらく<br>関連なし      |
| ■                         |                          | 男性 | 4         | 失神<br>(Syncope)   | 823   | 823                                 | 関連なし              |
| ■                         |                          | 男性 | 5         | 敗血症性ショック<br>(Septic shock)  | 1005  | 1013                                | 関連なし              |
| ■                         |                          | 女性 | 7         | 肺炎 <sup>e</sup><br>(Pneumonia)  | 1113  | 1114                                | 関連なし              |
| ■                         |                          | 男性 | 6         | 小細胞肺癌 <sup>f</sup><br>(Small cell lung cancer)  | 74  | 75                                  | 関連なし              |
| ■                         |                          | 女性 | 5         | 溺死<br>(Drowning)  | 520   | 521                                 | 関連なし              |

表 2.5.5-13 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における死亡例の一覧  
(安全性解析対象集団) (続き)

| 投与群 <sup>a</sup> | 被験者<br>番号 | 性別 | 年齢<br>(歳) | 死因   | MD-711 の<br>投与中止<br>までの<br>日数 <sup>b</sup> (日) | 死亡<br>までの<br>日数 <sup>c</sup><br>(日) | 治験薬<br>との<br>因果関係 |
|------------------|-----------|----|-----------|--|--|-------------------------------------|-------------------|
|                  | ■         | 女性 | ■         | 肺動脈性肺高血圧症の悪化<br>(Worsening pulmonary hypertension) | 706  | 706                                 | 関連なし              |
|                  | ■         | 男性 | ■         | 非小細胞肺癌<br>(Non-small cell lung cancer)             | 649  | 650                                 | 関連なし              |

a : MD-711/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験で MD-711 群、プラセボ/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群

b : (MD-711/MD-711 群) 投与中止日-LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1

(プラセボ/MD-711 群) 投与中止日-LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における投与開始日+1

c : (MD-711/MD-711 群) 死亡日-LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1

(プラセボ/MD-711 群) 死亡日-LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における投与開始日+1

d : 治験薬の投与中止後 15 日以内に死亡した。

e : 本事象は、重篤な有害事象として収集されなかった。

f : 本事象は、MD-711 の投与開始よりも前に発現した。

Source : 資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-6、資料番号 5.3.5.3.1 LAE401 より作成

#### 2.5.5.2.4.3.3 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験の死亡例における全有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-10 に示した。

死亡は 1 例 (1.4%、PAH の悪化) に認められた。本死亡と試験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。本被験者は、試験薬の投与中止後の死亡例であった (詳細は 2.7.6.9 項参照)。

#### 2.5.5.2.4.3.4 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験の死亡例における全有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-11 に示した。なお、RIN-PH-403 試験は呼吸器関連有害事象のみ収集する計画であったが、一部の被験者では、呼吸器関連有害事象以外の有害事象も収集されていた。評価の対象は呼吸器関連有害事象としたものの、本一覧では、収集された全有害事象を示した。

死亡は MD-711 群で 95 例 (14.3%)、MD-711 非投与群で 73 例 (10.9%) に認められた。これらの死亡例のうち、MD-711 群の 18 例および MD-711 非投与群の 19 例が、重篤な呼吸器関連有害事象が死因であるとメディカルモニターに判断された\*。死因と判断された重篤な呼吸器関連有害事象と MD-711 を含む PAH 治療薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

\* : 転帰が「死亡」であった重篤な呼吸器関連有害事象の発現例を抽出すると、MD-711 群で 20 例、MD-711 非投与群で 15 例であった。

#### 2.5.5.2.4.4 重篤な有害事象

##### 2.5.5.2.4.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験における安全性解析対象集団（主要期）の主要期および継続期 I における重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-14 に、重篤な有害事象発現例における有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-12 に示した。また、重篤な有害事象を 2.7.6.8 項に詳述した。

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、重篤な有害事象は 1 例（5.9%、肺炎および肺血栓症）に認められた。肺炎（医師記載名：肺炎）は、治験薬投与 296 日目に発現し（臨床検査で白血球数増加 [ $13.24 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、基準値上限： $9.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ ] ならびに胸部コンピュータ断層撮影ですりガラス影および肺炎像を認めたことにより診断）、発現当日に治療のため入院を要したことにより重篤と判断された。同日に、胃腸炎および急性腎障害も発現し、これらの一連の有害事象の症状として、呼吸苦、嘔吐、下痢、一時的な酸素飽和度低下、脱水および腎機能の軽度低下が認められた。治験薬は、肺炎の発現から 14 日間投与を中断したのち再開した。アジスロマイシン水和物、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムおよび酸素が投与され、肺炎は、発現から 22 日目に回復した。治験薬との因果関係は、抗生物質の投与により改善したこと、治験薬の投与再開後も再燃を認めなかったことを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。肺血栓症（医師記載名：肺血栓症の悪化）は、治験薬投与 296 日目に発現し（治験薬投与 303 日目の胸部造影コンピュータ断層撮影で右肺動脈に器質化血栓を認めたことにより診断）、肺炎が改善傾向にもかかわらず労作時の息切れを認め、治療のための入院期間の延長を要したことにより、発現から 13 日目に重篤と判断された。本被験者は、肺血栓症の合併症を有していた。治験薬の投与中止には至らず、ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウムおよび酸素が投与され、転帰は軽快であった。治験薬との因果関係は、画像検査等により、肺血栓症は治験参加前から認められていたこと、肺動脈拡張に伴う二次性血栓と考えられることを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。

継続期 II では、重篤な有害事象は 2 例に認められた。認められた重篤な有害事象は、大腸ポリープおよび虫垂炎（各 1 例）であった。大腸ポリープ（医師記載名：大腸ポリープ）は、治験薬投与 564 日目に発現し（治験薬投与開始から約 16 ヶ月後の健康診断で便潜血陽性であり、治験薬投与開始から約 19 ヶ月後 [治験薬投与 564 日目] に下部消化管内視鏡検査を施行し確定診断）、発現から 15 日目に治療のため入院を要したことにより重篤と判断された。治験薬との因果関係は、本被験者は一般的に大腸ポリープの罹患率が高いとされる 40 歳代かつ男性であること、治験薬の薬理作用（血管拡張作用および血小板凝集抑制作用）は本事象に関連がないと考えられることを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。中等度で、治験薬の投与中止には至らず、コールドスネアポリペクトミーにより、発現から 18 日目に回復した。虫垂炎（医師記載名：急性虫垂炎）は、治験薬投与 565 日目に発現し（腹痛のため受診し診断）、発現当日に治療のため入院を要したことにより重篤と判断された。治験薬との因果関係は、急性虫垂炎は急性腹症の中で最も頻度の高い疾患であること、発熱症状が認められたことから細菌感染による影響と考えられること、治験薬の薬理作用は身体の抵抗力を減弱させるものではないこと、治験薬は 1 年を超える期間にわたって同一用量で継続投与されてい

たことから偶発的な事象と考えられることを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。重度で、治験薬の投与中止には至らず、結腸切除術により、発現から15日目に回復した。

表 2.5.5-14 MD711102 試験における重篤な有害事象の一覧  
(安全性解析対象集団 [主要期])

| 被験者<br>番号 | 性別 | 年齢<br>(歳) | PT(基本語)<br>(医師記載名) | 発現時<br>1回量 <sup>a</sup> | 発現<br>までの<br>日数 <sup>b</sup> | 持続<br>期間 <sup>c</sup><br>(日) | 治験薬<br>との<br>因果関係 | 重症度 | 重篤度 | 治験薬に<br>対する<br>処置 | 治験薬<br>以外の<br>処置 <sup>d</sup> | 転帰 |
|-----------|----|-----------|--------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|-----|-----|-------------------|-------------------------------|----|
| ■         | 男性 | 51        | 肺炎<br>(肺炎)         | 0吸入                     | 296                          | 22                           | 関連なし              | 中等度 | 重篤  | 投与中断<br>(一時休業)    | あり                            | 回復 |
|           |    |           | 肺血栓症<br>(肺血栓症の悪化)  | 0吸入                     | 296                          | 64                           | 関連なし              | 中等度 | 重篤  | 不変                | あり                            | 軽快 |

a: 1日の途中で1回量に変更された場合、同日内の最大の1回量を表示した。

b: 有害事象発現日-投与開始日+1

c: 有害事象回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d: 併用薬剤・併用療法について示した。

Source: 資料番号 5.3.5.2.2 14.3.2.2.1、資料番号 5.3.7.2.8 16.2.7.2 より作成

#### 2.5.5.2.4.4.2 海外第 III 相試験: LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験における重篤な有害事象を表 2.5.5-15 に、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-13 に示した。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重篤な有害事象を表 2.5.5-16 に、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-14 に示した。また、LRX-TRIUMPH 001 試験において認められた重篤な有害事象のうち、副作用および死亡例に認められた事象を 2.7.6.6 項に詳述した。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において認められた重篤な有害事象のうち、副作用および死亡例に認められた事象を 2.7.6.7 項に詳述した。

LRX-TRIUMPH 001 試験において、重篤な有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群 (以下同順) で、それぞれ 7.8% (9/115 例) および 10.8% (13/120 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (3 例、2 例) および失神 (2 例、1 例) であった。

重篤な副作用の発現率は、それぞれ 3.5% (4/115 例) および 0.8% (1/120 例) であった。認められた重篤な副作用は、肺動脈性肺高血圧症 (2 例、0 例)、腹痛、下痢および失神 (各 1 例、0 例) ならびにうっ血性心不全 (0 例、1 例) であった。このうち、MD-711 群における肺動脈性肺高血圧症 (1 例) は、中等度であり、転帰が「Recovered but residual effect(s) persist」であった。その他の事象は、いずれも重度であったものの、転帰は回復であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、重篤な有害事象の発現率は51.5% (106/206 例) であった。発現率が2%以上の重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (26 例)、肺炎 (15 例)、呼吸困難 (8 例)、失神 (7 例) ならびに右室不全および敗血症性ショック (各 6 例) であった。

重篤な副作用の発現率は2.4% (5/206 例) であった。認められた重篤な副作用は、失神 (2 例) ならびに咳嗽、呼吸困難、咯血および誤った製品適用経路 (各 1 例) であった。このうち、失神 (2 例) ならびに咳嗽および呼吸困難 (各 1 例) は、重度であった。転帰は、いずれも「持続なし」であった。

表 2.5.5-15 LRX-TRIUMPH 001 試験における重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

| PT(基本語)   | 重篤な有害事象           |            |                 |            |
|-----------|-------------------|------------|-----------------|------------|
|           | MD-711群<br>(115例) |            | プラセボ群<br>(120例) |            |
|           | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数        | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 9                 | ( 7.8)     | 13              | ( 10.8)    |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 3                 | ( 2.6)     | 2               | ( 1.7)     |
| 失神        | 2                 | ( 1.7)     | 1               | ( 0.8)     |
| 腹痛        | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 貧血        | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 糖尿病       | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 下痢        | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 胃潰瘍       | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 右室不全      | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 不安        | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 心房粗動      | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 背部痛       | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 血中カリウム増加  | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 気管支炎      | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| うっ血性心不全   | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 蜂巣炎       | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 胆石症       | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 肺性心       | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 水分過負荷     | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 胃腸出血      | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 血尿        | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 頭痛        | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 低血圧       | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 鉄欠乏性貧血    | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 突然死       | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 筋骨格系胸痛    | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE303

表 2.5.5-16 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重篤な有害事象  
(安全性解析対象集団)

| PT(基本語)   | 重篤な有害事象  |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (206例)   |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 106      | ( 51.5)    |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 26       | ( 12.6)    |
| 肺炎        | 15       | ( 7.3)     |
| 呼吸困難      | 8        | ( 3.9)     |
| 失神        | 7        | ( 3.4)     |
| 右室不全      | 6        | ( 2.9)     |
| 敗血症性ショック  | 6        | ( 2.9)     |
| 心房細動      | 4        | ( 1.9)     |
| 蜂巣炎       | 4        | ( 1.9)     |
| 胸痛        | 4        | ( 1.9)     |
| 心房粗動      | 3        | ( 1.5)     |
| 気管支炎      | 3        | ( 1.5)     |
| 慢性閉塞性肺疾患  | 3        | ( 1.5)     |
| 水分過負荷     | 3        | ( 1.5)     |
| ウイルス性胃腸炎  | 3        | ( 1.5)     |
| 胃腸出血      | 3        | ( 1.5)     |
| 肺塞栓症      | 3        | ( 1.5)     |
| 硬膜下血腫     | 3        | ( 1.5)     |
| 大動脈狭窄     | 2        | ( 1.0)     |
| 菌血症       | 2        | ( 1.0)     |
| 心停止       | 2        | ( 1.0)     |
| うっ血性心不全   | 2        | ( 1.0)     |
| 胆石症       | 2        | ( 1.0)     |
| 喀血        | 2        | ( 1.0)     |
| 低ナトリウム血症  | 2        | ( 1.0)     |
| 低酸素症      | 2        | ( 1.0)     |
| 動悸        | 2        | ( 1.0)     |
| 失神寸前の状態   | 2        | ( 1.0)     |
| 腎不全       | 2        | ( 1.0)     |
| 敗血症       | 2        | ( 1.0)     |
| 皮膚潰瘍      | 2        | ( 1.0)     |
| 突然死       | 2        | ( 1.0)     |
| 上室性頻脈     | 2        | ( 1.0)     |
| 頻脈        | 2        | ( 1.0)     |
| 尿路感染      | 2        | ( 1.0)     |
| ウイルス性気管支炎 | 2        | ( 1.0)     |
| 出血性卵巣嚢胞   | 2        | ( 1.0)     |
| 腎機能障害     | 2        | ( 1.0)     |
| 気道感染      | 2        | ( 1.0)     |
| 急性呼吸不全    | 1        | ( 0.5)     |
| アルコール乱用   | 1        | ( 0.5)     |
| アルコール症    | 1        | ( 0.5)     |
| 貧血        | 1        | ( 0.5)     |

表 2.5.5-16 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重篤な有害事象  
(安全性解析対象集団) (続き)

| PT(基本語)     | 重篤な有害事象  |            |
|-------------|----------|------------|
|             | MD-711群  |            |
|             | (206例)   |            |
|             | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 狭心症         | 1        | ( 0.5)     |
| 大動脈弁狭窄      | 1        | ( 0.5)     |
| 関節痛         | 1        | ( 0.5)     |
| 喘息          | 1        | ( 0.5)     |
| 完全房室ブロック    | 1        | ( 0.5)     |
| 異型肺炎        | 1        | ( 0.5)     |
| 背部痛         | 1        | ( 0.5)     |
| 膀胱癌         | 1        | ( 0.5)     |
| 徐脈          | 1        | ( 0.5)     |
| 乳癌          | 1        | ( 0.5)     |
| 再発乳癌        | 1        | ( 0.5)     |
| 脳血管発作       | 1        | ( 0.5)     |
| 胆管炎         | 1        | ( 0.5)     |
| 胆嚢炎         | 1        | ( 0.5)     |
| 慢性呼吸不全      | 1        | ( 0.5)     |
| 急性肺性心       | 1        | ( 0.5)     |
| 冠動脈疾患       | 1        | ( 0.5)     |
| 咳嗽          | 1        | ( 0.5)     |
| 難聴          | 1        | ( 0.5)     |
| 死亡          | 1        | ( 0.5)     |
| うつ病         | 1        | ( 0.5)     |
| 希死念慮を有するうつ病 | 1        | ( 0.5)     |
| 溺死          | 1        | ( 0.5)     |
| 嚥下障害        | 1        | ( 0.5)     |
| 電解質失調       | 1        | ( 0.5)     |
| 側腹部痛        | 1        | ( 0.5)     |
| 体液貯留        | 1        | ( 0.5)     |
| 胃食道逆流性疾患    | 1        | ( 0.5)     |
| 胃腸炎         | 1        | ( 0.5)     |
| 吐血          | 1        | ( 0.5)     |
| 痔核          | 1        | ( 0.5)     |
| 肝硬変         | 1        | ( 0.5)     |
| 肝性脳症        | 1        | ( 0.5)     |
| 肝不全         | 1        | ( 0.5)     |
| 股関節部骨折      | 1        | ( 0.5)     |
| 高血糖         | 1        | ( 0.5)     |
| 高カリウム血症     | 1        | ( 0.5)     |
| 高血圧         | 1        | ( 0.5)     |
| 低血糖         | 1        | ( 0.5)     |
| 低カリウム血症     | 1        | ( 0.5)     |
| 低血圧         | 1        | ( 0.5)     |
| 血液量減少性ショック  | 1        | ( 0.5)     |
| 特発性肺線維症     | 1        | ( 0.5)     |

表 2.5.5-16 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重篤な有害事象  
(安全性解析対象集団) (続き)

| PT(基本語)     | 重篤な有害事象  |            |
|-------------|----------|------------|
|             | MD-711群  |            |
|             | (206例)   |            |
|             | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 感染          | 1        | ( 0.5)     |
| インフルエンザ     | 1        | ( 0.5)     |
| 損傷          | 1        | ( 0.5)     |
| 国際標準比増加     | 1        | ( 0.5)     |
| 乳管内乳頭腫      | 1        | ( 0.5)     |
| 左室不全        | 1        | ( 0.5)     |
| 下気道感染       | 1        | ( 0.5)     |
| 乳房切除        | 1        | ( 0.5)     |
| 真菌性足菌腫      | 1        | ( 0.5)     |
| 好中球減少症      | 1        | ( 0.5)     |
| 嚥下痛         | 1        | ( 0.5)     |
| 末梢性浮腫       | 1        | ( 0.5)     |
| 食道カンジダ症     | 1        | ( 0.5)     |
| 食道潰瘍        | 1        | ( 0.5)     |
| 疼痛          | 1        | ( 0.5)     |
| 急性膵炎        | 1        | ( 0.5)     |
| 腹膜炎         | 1        | ( 0.5)     |
| 胸水          | 1        | ( 0.5)     |
| 肺臓炎         | 1        | ( 0.5)     |
| 気胸          | 1        | ( 0.5)     |
| 妊娠          | 1        | ( 0.5)     |
| 偽膜性大腸炎      | 1        | ( 0.5)     |
| 肺出血         | 1        | ( 0.5)     |
| 腎盂腎炎        | 1        | ( 0.5)     |
| 直腸出血        | 1        | ( 0.5)     |
| 直腸脱         | 1        | ( 0.5)     |
| 腎動脈狭窄症      | 1        | ( 0.5)     |
| 呼吸窮迫        | 1        | ( 0.5)     |
| 呼吸不全        | 1        | ( 0.5)     |
| 強皮症         | 1        | ( 0.5)     |
| 副鼻腔炎        | 1        | ( 0.5)     |
| 扁平上皮癌       | 1        | ( 0.5)     |
| 肺扁平上皮癌      | 1        | ( 0.5)     |
| 全身性エリテマトーデス | 1        | ( 0.5)     |
| 血管収縮        | 1        | ( 0.5)     |
| 尿路性敗血症      | 1        | ( 0.5)     |
| アルコールの解毒    | 1        | ( 0.5)     |
| 深部静脈血栓症     | 1        | ( 0.5)     |
| ラクナ梗塞       | 1        | ( 0.5)     |
| アルコール離脱症候群  | 1        | ( 0.5)     |
| 遠隔転移を伴う結腸癌  | 1        | ( 0.5)     |
| 肺腫瘍         | 1        | ( 0.5)     |

表 2.5.5-16 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重篤な有害事象  
(安全性解析対象集団) (続き)

| PT(基本語)   | 重篤な有害事象  |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (206例)   |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 甲状腺腫瘍     | 1        | ( 0.5)     |
| 骨盤骨折      | 1        | ( 0.5)     |
| 椎間板変性症    | 1        | ( 0.5)     |
| 栄養障害      | 1        | ( 0.5)     |
| 非小細胞肺癌    | 1        | ( 0.5)     |
| 食道新生物     | 1        | ( 0.5)     |
| 中耳滲出液     | 1        | ( 0.5)     |
| びらん性食道炎   | 1        | ( 0.5)     |
| 外陰部出血     | 1        | ( 0.5)     |
| 慢性腎臓病     | 1        | ( 0.5)     |
| 腹壁血腫      | 1        | ( 0.5)     |
| 急性腎障害     | 1        | ( 0.5)     |
| 低酸素性虚血性脳症 | 1        | ( 0.5)     |
| 洞結節機能不全   | 1        | ( 0.5)     |
| 誤った製品適用経路 | 1        | ( 0.5)     |
| 脊柱管狭窄症    | 1        | ( 0.5)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE403

#### 2.5.5.2.4.4.3 海外第 IV 相試験 : RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験における重篤な有害事象を表 2.5.5-17 に、重篤な有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-15 に示した。

重篤な有害事象の発現率は 13.7% (10/73 例) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎および肺動脈性肺高血圧症 (各 2 例) であった。

重篤な副作用の発現率は 5.5% (4/73 例) であった。認められた重篤な副作用は、胃腸出血、失神、精神病性障害、喘息および脱水 (各 1 例) であった。胃腸出血 (1 例) は、中等度であり、その他の事象は、いずれも重度であった。転帰は、いずれも「持続なし」であった。

表 2.5.5-17 RIN-PH-401 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)   | 重篤な有害事象  |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (73例)    |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 10       | ( 13.7)    |
| 肺炎        | 2        | ( 2.7)     |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 2        | ( 2.7)     |
| 喘息        | 1        | ( 1.4)     |
| 心房細動      | 1        | ( 1.4)     |
| 肺性心       | 1        | ( 1.4)     |
| 脱水        | 1        | ( 1.4)     |
| 胃腸出血      | 1        | ( 1.4)     |
| インフルエンザ   | 1        | ( 1.4)     |
| 心筋梗塞      | 1        | ( 1.4)     |
| 失神        | 1        | ( 1.4)     |
| 精神病性障害    | 1        | ( 1.4)     |
| 洞結節機能不全   | 1        | ( 1.4)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE503

#### 2.5.5.2.4.4.4 海外第 IV 相試験：RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験における重篤な呼吸器関連有害事象を表 2.5.5-18 に、重篤な呼吸器関連有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-16 に示した。

重篤な呼吸器関連有害事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 14.4%（96/666 例）および 14.1%（94/667 例）であった。重篤な呼吸器関連有害事象の発生率は、0.174 件/人年（167 件）および 0.157 件/人年（172 件）であった。いずれかの群で発現率が 1%以上の重篤な呼吸器関連有害事象は、肺炎（44 例、41 例）、慢性閉塞性肺疾患（13 例、7 例）、呼吸不全（12 例、10 例）、急性呼吸不全（9 例、7 例）、呼吸困難（8 例、8 例）、気管支炎（8 例、3 例）および喘息（3 例、9 例）であった。これらの事象の発現率について、いずれも両群間に有意な差は認められなかった。また、これらの事象のうち、MD-711 群における発生率が MD-711 非投与群と比較して有意に高かった事象は、慢性閉塞性肺疾患（発生率比 [両側 95%信頼区間]：2.284 [1.047, 4.982]）であった。MD-711 非投与群における発生率が MD-711 群と比較して有意に高かった事象は、喘息（発生率比 [両側 95%信頼区間]：0.214 [0.067, 0.687]）および RS ウイルス感染（発生率比 [両側 95%信頼区間]：0.000 [0.000, 0.877]）であった。その他の事象の発生率について、いずれも両群間に有意な差は認められなかった。

重篤な呼吸器関連副作用の発現率は、それぞれ 1.4%（9/666 例）および 0.4%（3/667 例）であった。認められた重篤な呼吸器関連副作用は、肺炎（4 例、0 例）、上気道感染（2 例、0 例）、呼吸不全および咯血（各 1 例、1 例）、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、咳嗽、低酸素症、気道出血および喘息（各 1 例、0 例）ならびに鼻出血（各 0 例、1 例）であった。MD-711 群における肺炎（3 例）、呼吸不全、上気道感染、気管支炎および喘息（各 1 例）、ならびに MD-711 非投与群における呼吸不全および鼻出血（各 1 例）は、重度であった。重篤な呼吸器関連副作用の転帰について、MD-711 群における上気道感染および気管支炎（各 1 例）は回復したが後遺症あり、その他の事象は回復であった。

表 2.5.5-18 RIN-PH-403 試験における重篤な呼吸器関連有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)         | 重篤な呼吸器関連有害事象                 |            |          |               |                                  |            |          |               |                   |       |           |                   |       |        |
|-----------------|------------------------------|------------|----------|---------------|----------------------------------|------------|----------|---------------|-------------------|-------|-----------|-------------------|-------|--------|
|                 | MD-711群<br>(666例、957.94観察人年) |            |          |               | MD-711非投与群<br>(667例、1093.73観察人年) |            |          |               | オッズ比 <sup>a</sup> |       |           | 発生率比 <sup>a</sup> |       |        |
|                 |                              |            |          |               |                                  |            |          |               | 両側95%信頼区間         |       | 両側95%信頼区間 |                   |       |        |
|                 | 発現<br>例数                     | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 発現<br>例数                         | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 下限                | 上限    | 下限        | 上限                | 下限    | 上限     |
| 全体              | 96                           | ( 14.4)    | 167      | [0.174]       | 94                               | ( 14.1)    | 172      | [0.157]       | 1.027             | 0.746 | 1.413     | 1.109             | 0.896 | 1.371  |
| 肺炎              | 44                           | ( 6.6)     | 48       | [0.050]       | 41                               | ( 6.1)     | 49       | [0.045]       | 1.080             | 0.679 | 1.721     | 1.118             | 0.753 | 1.661  |
| 慢性閉塞性肺疾患        | 13                           | ( 2.0)     | 18       | [0.019]       | 7                                | ( 1.0)     | 9        | [0.008]       | 1.877             | 0.691 | 5.591     | 2.284             | 1.047 | 4.982  |
| 呼吸不全            | 12                           | ( 1.8)     | 13       | [0.014]       | 10                               | ( 1.5)     | 10       | [0.009]       | 1.206             | 0.474 | 3.138     | 1.484             | 0.665 | 3.312  |
| 急性呼吸不全          | 9                            | ( 1.4)     | 12       | [0.013]       | 7                                | ( 1.0)     | 10       | [0.009]       | 1.292             | 0.425 | 4.106     | 1.370             | 0.606 | 3.099  |
| 呼吸困難            | 8                            | ( 1.2)     | 10       | [0.010]       | 8                                | ( 1.2)     | 12       | [0.011]       | 1.002             | 0.326 | 3.081     | 0.951             | 0.421 | 2.152  |
| 気管支炎            | 8                            | ( 1.2)     | 8        | [0.008]       | 3                                | ( 0.4)     | 3        | [0.003]       | 2.691             | 0.642 | 15.806    | 3.045             | 0.877 | 10.573 |
| 上気道感染           | 6                            | ( 0.9)     | 6        | [0.006]       | 6                                | ( 0.9)     | 6        | [0.005]       | 1.002             | 0.266 | 3.767     | 1.142             | 0.388 | 3.357  |
| 低酸素症            | 5                            | ( 0.8)     | 5        | [0.005]       | 5                                | ( 0.7)     | 5        | [0.005]       | 1.002             | 0.229 | 4.374     | 1.142             | 0.354 | 3.684  |
| 間質性肺疾患          | 5                            | ( 0.8)     | 5        | [0.005]       | 2                                | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 2.515             | 0.410 | 26.483    | 2.854             | 0.639 | 12.745 |
| 肺塞栓症            | 4                            | ( 0.6)     | 4        | [0.004]       | 5                                | ( 0.7)     | 5        | [0.005]       | 0.800             | 0.158 | 3.735     | 0.913             | 0.266 | 3.140  |
| 喘息              | 3                            | ( 0.5)     | 3        | [0.003]       | 9                                | ( 1.3)     | 16       | [0.015]       | 0.331             | 0.057 | 1.334     | 0.214             | 0.067 | 0.687  |
| 咯血              | 3                            | ( 0.5)     | 3        | [0.003]       | 2                                | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 1.505             | 0.172 | 18.062    | 1.713             | 0.342 | 8.565  |
| ウイルス性肺炎         | 2                            | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 3                                | ( 0.4)     | 3        | [0.003]       | 0.667             | 0.056 | 5.841     | 0.761             | 0.152 | 3.807  |
| 胸水              | 2                            | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 2                                | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 1.002             | 0.072 | 13.854    | 1.142             | 0.202 | 6.468  |
| 鼻出血             | 2                            | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 2.006             | 0.104 | 118.524   | 2.284             | 0.299 | 17.426 |
| ウイルス性気管支炎       | 2                            | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 0                                | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       |           | -                 |       |        |
| パラインフルエンザウイルス感染 | 2                            | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 0                                | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       |           | -                 |       |        |
| 誤嚥性肺炎           | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 4                                | ( 0.6)     | 5        | [0.005]       | 0.249             | 0.005 | 2.530     | 0.228             | 0.035 | 1.474  |
| インフルエンザ         | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 3                                | ( 0.4)     | 3        | [0.003]       | 0.333             | 0.006 | 4.160     | 0.381             | 0.055 | 2.656  |
| 咳嗽              | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731    | 1.142             | 0.119 | 10.936 |
| ループス肺臓炎         | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731    | 1.142             | 0.119 | 10.936 |
| 気管支痙攣           | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                                | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       |           | -                 |       |        |
| 蜂巣炎             | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                                | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       |           | -                 |       |        |
| 慢性副鼻腔炎          | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                                | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       |           | -                 |       |        |
| 肺腺癌             | 1                            | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                                | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       |           | -                 |       |        |

表 2.5.5-18 RIN-PH-403 試験における重篤な呼吸器関連有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| PT(基本語)         | 重篤な呼吸器関連有害事象      |            |          |               |                    |            |          |               |                   |       |        |                   |       |       |
|-----------------|-------------------|------------|----------|---------------|--------------------|------------|----------|---------------|-------------------|-------|--------|-------------------|-------|-------|
|                 | MD-711群           |            |          |               | MD-711非投与群         |            |          |               | オッズ比 <sup>a</sup> |       |        | 発生率比 <sup>a</sup> |       |       |
|                 | (666例、957.94観察人年) |            |          |               | (667例、1093.73観察人年) |            |          |               | 両側95%信頼区間         |       |        | 両側95%信頼区間         |       |       |
|                 | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 発現<br>例数           | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 下限                | 上限    | 下限     | 上限                | 下限    | 上限    |
| 肺浸潤             | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 鼻閉              | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| R S ウイルス肺炎      | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| レンサ球菌性肺炎        | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 肺臓炎             | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 気胸              | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 呼吸性アシドーシス       | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 気道出血            | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 肺の悪性新生物         | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 閉塞性気道障害         | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 気管支反応性亢進        | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| メタニューモウイルス感染    | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| 口腔咽頭痛           | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| H 1 N 1 インフルエンザ | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -      |                   |       |       |
| R S ウイルス感染      | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 4                  | ( 0.6)     | 5        | [0.005]       | 0.000             | 0.000 | 1.114  | 0.000             | 0.000 | 0.877 |
| 気管支拡張症          | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 3                  | ( 0.4)     | 4        | [0.004]       | 0.000             | 0.000 | 1.715  | 0.000             | 0.000 | 1.097 |
| 慢性呼吸不全          | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 2                  | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 0.000             | 0.000 | 3.476  | 0.000             | 0.000 | 2.193 |
| 呼吸窮迫            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 2                  | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 0.000             | 0.000 | 3.476  | 0.000             | 0.000 | 2.193 |
| 副鼻腔炎            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 2                  | ( 0.3)     | 2        | [0.002]       | 0.000             | 0.000 | 3.476  | 0.000             | 0.000 | 2.193 |
| 急性副鼻腔炎          | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029 | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| 下気道感染           | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029 | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| 上咽頭炎            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029 | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| ヘモフィルス性肺炎       | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029 | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| ブドウ球菌性肺炎        | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029 | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| 肺線維症            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029 | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| 扁平上皮癌           | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029 | 0.000             | 0.000 | 4.386 |

表 2.5.5-18 RIN-PH-403 試験における重篤な呼吸器関連有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| PT(基本語)      | 重篤な呼吸器関連有害事象                 |            |          |               |                                  |            |          |               |                   |       |           |                   |       |       |
|--------------|------------------------------|------------|----------|---------------|----------------------------------|------------|----------|---------------|-------------------|-------|-----------|-------------------|-------|-------|
|              | MD-711群<br>(666例、957.94観察人年) |            |          |               | MD-711非投与群<br>(667例、1093.73観察人年) |            |          |               | オッズ比 <sup>a</sup> |       |           | 発生率比 <sup>a</sup> |       |       |
|              | 発現<br>例数                     | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 発現<br>例数                         | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 両側95%信頼区間         |       | 両側95%信頼区間 |                   |       |       |
|              |                              |            |          |               |                                  |            |          |               | 下限                | 上限    | 下限        | 上限                |       |       |
| 気管気管支炎       | 0                            | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029    | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| 細菌性肺炎        | 0                            | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029    | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| ライノウイルス感染    | 0                            | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029    | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| 気道感染         | 0                            | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029    | 0.000             | 0.000 | 4.386 |
| R S ウイルス検査陽性 | 0                            | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                                | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029    | 0.000             | 0.000 | 4.386 |

a : MD-711 群/MD-711 非投与群

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE603

## 2.5.5.2.4.5 その他の重要な有害事象

## 2.5.5.2.4.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

RIN-PH-403 試験では、各有害事象の治験薬に対する処置のデータについて、MD-711 と他の PAH 治療薬の区別なく、PAH 治療薬に対する処置を収集したことから、本 2.5.5.2.4.5.1 項では評価しなかった。

## 2.5.5.2.4.5.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験における安全性解析対象集団（主要期）の、主要期および継続期 I における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-19 に示した。

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例（5.9%、咳嗽および咽喉刺激感）に認められた。これらの事象は、いずれも治験薬投与 1 日目に発現し、いずれも治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。咳嗽に対しては、治験薬の投与中止以外の処置は要さず、咽喉刺激感に対しては、デカリニウム塩化物が投与された。転帰は、いずれも回復であった。これらの事象は、いずれも軽度、非重篤であったものの、被験者による希望で治験を中止した。本被験者が中止を希望した背景等は、2.7.4 項の付録 2.7.4-1 に添付した。

表 2.5.5-19 MD711102 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧  
(安全性解析対象集団 [主要期])

| 被験者<br>番号 | 性別 | 年齢<br>(歳) | PT(基本語)<br>(医師記載名) | 発現時<br>1 回量 | 発現<br>までの<br>日数 <sup>a</sup><br>(日) | 持続<br>期間 <sup>b</sup><br>(日) | 治験薬<br>との<br>因果関係 | 重症度 | 重篤度 | 治験薬に<br>対する<br>処置 | 治験薬<br>以外の<br>処置 <sup>c</sup> | 転帰 |
|-----------|----|-----------|--------------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------|-----|-----|-------------------|-------------------------------|----|
| ■         | 女性 | 61        | 咳嗽<br>(咳嗽)         | 3 吸入        | 1                                   | 105                          | 関連あり              | 軽度  | 非重篤 | 投与中止<br>(再投与なし)   | なし                            | 回復 |
|           |    |           | 咽喉刺激感<br>(咽喉頭刺激感)  | 3 吸入        | 1                                   | 105                          | 関連あり              | 軽度  | 非重篤 | 投与中止<br>(再投与なし)   | あり                            | 回復 |

a : 有害事象発現日-投与開始日+1

b : 有害事象回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c : 併用薬剤・併用療法について示した。

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 14.3.2.3.1、資料番号 5.3.7.2.8 16.2.7.2 より作成

#### 2.5.5.2.4.5.1.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-20 に示した。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.5.5-21 に、治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-17 に示した。

LRX-TRIUMPH 001 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 6.1% (7/115 例) および 3.3% (4/120 例) であった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 (2 例、1 例)、頭痛 (2 例、0 例)、咳嗽および呼吸困難 (各 1 例、1 例)、悪心、無力症、中耳炎、失神、喘鳴、喀血、口腔咽頭痛および胸部不快感 (各 1 例、0 例) ならびに咽喉刺激感、嚥下障害および倦怠感 (各 0 例、1 例) であった。これらはいずれも非重篤であり、MD-711 群における呼吸困難の 1 例を除き、いずれも副作用であった。

重度の治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 4 例および 3 例に認められた。認められた重度の治験薬の投与中止に至った有害事象は、MD-711 群では疲労 (2 例) ならびに頭痛、無力症、中耳炎、失神および喀血 (各 1 例)、プラセボ群では疲労、咳嗽、呼吸困難および倦怠感 (各 1 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の転帰について、MD-711 群における疲労 (1 例) は未回復、プラセボ群における疲労は「Recovered but residual effect(s) persist」、その他の事象は回復であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、24.8% (51/206 例) であった。発現率が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (18 例)、咳嗽 (6 例) および悪心 (5 例) であった。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、7.3% (15/206 例) であった。認められた治験薬の投与中止に至った副作用は、咳嗽 (6 例)、悪心および頭痛 (各 4 例) ならびに胸痛、咽喉乾燥、呼吸困難、倦怠感、咽喉刺激感、回転性めまい、嘔吐および処置によるめまい (各 1 例) であった。呼吸困難の 1 例は重篤であった。また、重度の治験薬の投与中止に至った副作用は、3 例に認められた。認められた重度の治験薬の投与中止に至った副作用は、咳嗽、頭痛および呼吸困難 (各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用の転帰について、頭痛 (2 例) ならびに咳嗽および回転性めまい (各 1 例) は「持続あり」、その他の事象は「持続なし」であった。

表 2.5.5-20 LRX-TRIUMPH 001 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

| 投与群<br>(例数)        | 被験者<br>番号 | 性別 | 年齢<br>(歳) | 基本語(PT)<br>(医師記載名)                                   | 発現時<br>1回量 <sup>a</sup> | 発現<br>までの<br>日数 <sup>b</sup><br>(日) | 持続<br>期間 <sup>c</sup><br>(日) | 治験薬との<br>因果関係  | 重症度 | 重篤度 | 治験薬<br>に対する<br>処置 | 治験薬<br>以外の<br>処置 | 転帰  |
|--------------------|-----------|----|-----------|--|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------|-----|-----|-------------------|------------------|-----|
| MD-711群<br>(n=115) | ■         | 女性 | 4         | 咳嗽<br>(COUGH)  | 6吸入                     | 14                                  | 18                           | おそらく関連<br>あり   | 中等度 | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    |           |    |           | 疲労<br>(FATIGUE)                                      | 6吸入                     | 14                                  | 18                           | 関連あるかも<br>しれない | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 未回復 |
|                    |           |    |           | 頭痛<br>(HEADACHE)                                     | 6吸入                     | 14                                  | 18                           | 関連あるかも<br>しれない | 中等度 | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    |           |    |           | 悪心<br>(NAUSEA)                                       | 6吸入                     | 14                                  | 18                           | 関連あるかも<br>しれない | 中等度 | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    | ■         | 女性 | 5         | 無力症<br>(WEAKNESS)                                    | 6吸入                     | 3                                   | 6                            | おそらく関連<br>あり   | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    |           |    |           | 疲労<br>(FATIGUE)                                      | 6吸入                     | 3                                   | 6                            | おそらく関連<br>あり   | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    |           |    |           | 中耳炎<br>(HEAD FEELS FOGGY)                            | 6吸入                     | 4                                   | 5                            | おそらく関連<br>あり   | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    |           |    |           | 失神<br>(NEARSYNCOPE)                                  | 6吸入                     | 4                                   | 5                            | おそらく関連<br>あり   | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    | ■         | 女性 | 5         | 喘鳴<br>(WHEEZE)                                       | 4吸入                     | 49                                  | 9                            | 関連あるかも<br>しれない | 軽度  | 非重篤 | 投与中止              | あり               | 回復  |
|                    | ■         | 女性 | 5         | 呼吸困難<br>(FELT UNABLE TO GET AIR WHEN<br>USING BIPAP) | 3吸入                     | 33                                  | 1                            | おそらく関連<br>なし   | 中等度 | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    | ■         | 女性 | 5         | 頭痛<br>(WORSENING HEADACHES)                          | 9吸入                     | 46                                  | 5                            | 関連あるかも<br>しれない | 重度  | 非重篤 | 用量調節              | なし               | 回復  |
|                    | ■         | 女性 | 6         | 喀血<br>(HEMOPTYSIS BLOOD REFLUX)                      | 6吸入                     | 9                                   | 1                            | おそらく関連<br>あり   | 重度  | 非重篤 | 投与中断              | なし               | 回復  |
|                    | ■         | 女性 | 6         | 胸部不快感<br>(CHEST TIGHTNESS)                           | 3吸入                     | 1                                   | 25                           | おそらく関連<br>あり   | 中等度 | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                    |           |    |           | 口腔咽頭痛<br>(SORE THROAT)                               | 3吸入                     | 1                                   | 25                           | おそらく関連<br>あり   | 軽度  | 非重篤 | 投与中止              | あり               | 回復  |

表 2.5.5-20 LRX-TRIUMPH 001 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

| 投与群<br>(例数)      | 被験者<br>番号 | 性別 | 年齢<br>(歳) | 基本語(PT)<br>(医師記載名)   | 発現時<br>1回量 <sup>a</sup> | 発現<br>までの<br>日数 <sup>b</sup><br>(日) | 持続<br>期間 <sup>c</sup><br>(日) | 治験薬との<br>因果関係  | 重症度 | 重篤度 | 治験薬<br>に対する<br>処置 | 治験薬<br>以外の<br>処置 | 転帰  |
|------------------|-----------|----|-----------|--|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------|-----|-----|-------------------|------------------|---|
| プラセボ群<br>(n=120) | ■         | 女性 | 4         | 咳嗽<br>(WORSENING COUGH)  | -                       | 18                                  | 1                            | 関連あるかも<br>しれない | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                  | ■         | 女性 | 6         | 疲労<br>(WORSENER FATIGUE)   | 2吸入                     | 4                                   | 11                           | おそらく関連<br>あり   | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | Recovered but residual<br>effect(s) persist |
|                  |           |    |           | 呼吸困難<br>(WORSENER DYSYPNEA)  | 1吸入                     | 9                                   | 6                            | 関連あるかも<br>しれない | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                  | ■         | 女性 | 5         | 嚥下障害<br>(DIFFICULT TO SWALLOW)   | 6吸入                     | 13                                  | 4                            | 関連あるかも<br>しれない | 中等度 | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                  |           |    |           | 咽喉刺激感<br>(BURNING SENSATIONS IN THE<br>THROAT PROBLEMS BY<br>SWALLOWING) | 6吸入                     | 13                                  | 4                            | 関連あるかも<br>しれない | 中等度 | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |
|                  | ■         | 女性 | 5         | 倦怠感<br>(SICKNESS)  | 3吸入                     | 37                                  | -                            | 関連あるかも<br>しれない | 重度  | 非重篤 | 投与中止              | なし               | 回復  |

a : 1 日の途中で 1 回量に変更された場合、同日内の最大の 1 回量を表示した。

b : 有害事象発現日-投与開始日+1

c : 有害事象回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

- : 発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 LAE303、資料番号 5.3.7.2.5 Appendix 16.2.7.3 より作成

表 2.5.5-21 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における  
治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)    | 治験薬の投与中止に至った有害事象  |            |
|------------|-------------------|------------|
|            | MD-711群<br>(206例) |            |
|            | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) |
| 全体         | 51                | ( 24.8)    |
| 肺動脈性肺高血圧症  | 18                | ( 8.7)     |
| 咳嗽         | 6                 | ( 2.9)     |
| 悪心         | 5                 | ( 2.4)     |
| 頭痛         | 4                 | ( 1.9)     |
| 肺炎         | 2                 | ( 1.0)     |
| 肺塞栓症       | 2                 | ( 1.0)     |
| 右室不全       | 2                 | ( 1.0)     |
| 急性呼吸不全     | 1                 | ( 0.5)     |
| アルコール乱用    | 1                 | ( 0.5)     |
| 大動脈狭窄      | 1                 | ( 0.5)     |
| 心停止        | 1                 | ( 0.5)     |
| 蜂巣炎        | 1                 | ( 0.5)     |
| 胸痛         | 1                 | ( 0.5)     |
| 慢性閉塞性肺疾患   | 1                 | ( 0.5)     |
| 溺死         | 1                 | ( 0.5)     |
| 咽喉乾燥       | 1                 | ( 0.5)     |
| 呼吸困難       | 1                 | ( 0.5)     |
| 労作性呼吸困難    | 1                 | ( 0.5)     |
| 疲労         | 1                 | ( 0.5)     |
| 水分過負荷      | 1                 | ( 0.5)     |
| 胃腸出血       | 1                 | ( 0.5)     |
| 吐血         | 1                 | ( 0.5)     |
| 肝硬変        | 1                 | ( 0.5)     |
| 肝性脳症       | 1                 | ( 0.5)     |
| 肝不全        | 1                 | ( 0.5)     |
| 股関節部骨折     | 1                 | ( 0.5)     |
| 特発性肺線維症    | 1                 | ( 0.5)     |
| 下気道感染      | 1                 | ( 0.5)     |
| 倦怠感        | 1                 | ( 0.5)     |
| 末梢血管障害     | 1                 | ( 0.5)     |
| 肺出血        | 1                 | ( 0.5)     |
| 腎不全        | 1                 | ( 0.5)     |
| 呼吸不全       | 1                 | ( 0.5)     |
| 敗血症性ショック   | 1                 | ( 0.5)     |
| 咽喉刺激感      | 1                 | ( 0.5)     |
| 回転性めまい     | 1                 | ( 0.5)     |
| 嘔吐         | 1                 | ( 0.5)     |
| 深部静脈血栓症    | 1                 | ( 0.5)     |
| 遠隔転移を伴う結腸癌 | 1                 | ( 0.5)     |
| 食道新生物      | 1                 | ( 0.5)     |

表 2.5.5-21 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における  
治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| PT(基本語)  | 治験薬の投与中止に至った有害事象  |            |
|----------|-------------------|------------|
|          | MD-711群<br>(206例) |            |
|          | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) |
| 処置によるめまい | 1                 | ( 0.5)     |

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE404

#### 2.5.5.2.4.5.1.3 海外第 IV 相試験：RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.5.5-22 に、治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-18 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、6.8% (5/73 例) であった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難 (2 例) ならびに胸痛、咳嗽、発声障害、体液貯留、心筋梗塞、精神病性障害および肺動脈性肺高血圧症 (各 1 例) であった。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、2.7% (2/73 例) であった。認められた治験薬の投与中止に至った副作用は、呼吸困難、胸痛、咳嗽、発声障害および精神病性障害 (各 1 例) であった。精神病性障害の 1 例は、重度、重篤であった。治験薬の投与中止に至った副作用の転帰について、精神病性障害 (1 例) は「持続なし」、その他の事象は「持続あり」であった。

表 2.5.5-22 RIN-PH-401 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象  
(安全性解析対象集団)

| PT(基本語)   | 治験薬の投与中止に至った有害事象 |            |
|-----------|------------------|------------|
|           | MD-711群<br>(73例) |            |
|           | 発現<br>例数         | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 5                | ( 6.8)     |
| 呼吸困難      | 2                | ( 2.7)     |
| 胸痛        | 1                | ( 1.4)     |
| 咳嗽        | 1                | ( 1.4)     |
| 発声障害      | 1                | ( 1.4)     |
| 体液貯留      | 1                | ( 1.4)     |
| 心筋梗塞      | 1                | ( 1.4)     |
| 精神病性障害    | 1                | ( 1.4)     |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 1                | ( 1.4)     |

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE504

#### 2.5.5.2.4.5.2 重度の有害事象

##### 2.5.5.2.4.5.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、重度の有害事象は認められなかった。

##### 2.5.5.2.4.5.2.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験における重度の有害事象を表 2.5.5-23 に、重度の有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-19 に示した。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重度の有害事象を表 2.5.5-24 に、重度の有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-20 に示した。

LRX-TRIUMPH 001 試験において、重度の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 13.0%（15/115 例）および 15.8%（19/120 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は、頭痛（3 例、2 例）、失神（3 例、0 例）、疲労（2 例、3 例）、咳嗽（2 例、2 例）、腹痛および胸痛（各 2 例、0 例）ならびに呼吸困難（0 例、3 例）であった。これらの事象のうち、MD-711 群における発現率がプラセボ群と比較して高値であった事象は、頭痛、失神、腹痛および胸痛であった。

重度の副作用の発現率は、それぞれ 10.4%（12/115 例）および 5.0%（6/120 例）であった。認められた重度の副作用は、頭痛（3 例、2 例）、疲労および咳嗽（各 2 例、1 例）、失神（2 例、0 例）、腹痛、胸痛、肺動脈性肺高血圧症、無力症、悪寒、息詰まり、錯乱状態、下痢、鼻出血、潮紅、喀血、中耳炎、咽頭浮腫、咽喉絞扼感、クロストリジウム・ディフィシレ感染および食欲減退（各 1 例、0 例）ならびに呼吸困難、うっ血性心不全および倦怠感（各 0 例、1 例）であった。重度、重篤の副作用は、それぞれ 3 例および 1 例に認められた。認められた重度、重篤の副作用は、MD-711 群における失神、腹痛、肺動脈性肺高血圧症および下痢（各 1 例）、ならびにプラセボ群におけるうっ血性心不全（1 例）であった。重度の副作用の転帰について、MD-711 群における疲労、咳嗽および胸痛（各 1 例）、ならびにプラセボ群における頭痛（1 例）は未回復、プラセボ群における頭痛および疲労（各 1 例）は「Recovered but residual effect(s) persist」、MD-711 群における鼻出血（1 例）は不明または欠測、その他の事象は回復であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、重度の有害事象の発現率は 42.2%（87/206 例）であった。発現率が 2%以上の重度の有害事象は、肺動脈性肺高血圧症（10.2% [21/206 例]）、肺炎および失神（各 3.4% [7/206 例]）ならびに咳嗽、呼吸困難、水分過負荷および敗血症性ショック（各 2.4% [5/206 例]）であった。

重度の副作用の発現率は 9.2%（19/206 例）であった。認められた重度の副作用は、咳嗽（5 例）、頭痛（4 例）、呼吸困難（3 例）、失神（2 例）ならびに動悸、疲労、気管支炎、胸部不快感、味覚不全、筋痙縮、鼻閉、副鼻腔炎および回転性めまい（各 1 例）であった。重度、重篤の副作用は、3 例に認められた。認められた重度、重篤の副作用は、失神（2 例）ならびに咳

嗽および呼吸困難（各 1 例）であった。重度の副作用の転帰について、咳嗽（2 例）ならびに頭痛、呼吸困難、動悸、疲労、副鼻腔炎および回転性めまい（各 1 例）は「持続あり」、その他の事象は「持続なし」であった。

表 2.5.5-23 LRX-TRIUMPH 001 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）  
PT(基本語)

| PT(基本語)           | 重度の有害事象           |            |                 |            |
|-------------------|-------------------|------------|-----------------|------------|
|                   | MD-711群<br>(115例) |            | プラセボ群<br>(120例) |            |
|                   | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) | 発現<br>例数        | 発現率<br>(%) |
| 全体                | 15                | ( 13.0)    | 19              | ( 15.8)    |
| 頭痛                | 3                 | ( 2.6)     | 2               | ( 1.7)     |
| 失神                | 3                 | ( 2.6)     | 0               | ( 0.0)     |
| 疲労                | 2                 | ( 1.7)     | 3               | ( 2.5)     |
| 咳嗽                | 2                 | ( 1.7)     | 2               | ( 1.7)     |
| 腹痛                | 2                 | ( 1.7)     | 0               | ( 0.0)     |
| 胸痛                | 2                 | ( 1.7)     | 0               | ( 0.0)     |
| 背部痛               | 1                 | ( 0.9)     | 1               | ( 0.8)     |
| 肺動脈性肺高血圧症         | 1                 | ( 0.9)     | 1               | ( 0.8)     |
| 無力症               | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 悪寒                | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 息詰まり              | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 錯乱状態              | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 下痢                | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 鼻出血               | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 潮紅                | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 痛風                | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 喀血                | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 頸部痛               | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 中耳炎               | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 咽頭浮腫              | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 咽喉絞扼感             | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 視力障害              | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 挫傷                | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 食欲減退              | 1                 | ( 0.9)     | 0               | ( 0.0)     |
| 呼吸困難              | 0                 | ( 0.0)     | 3               | ( 2.5)     |
| 不安                | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 心房粗動              | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 血中カリウム増加          | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 気管支炎              | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| うっ血性心不全           | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 蜂巣炎               | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 肺性心               | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 水分過負荷             | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 胃腸出血              | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 血尿                | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 鉄欠乏性貧血            | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 倦怠感               | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 鼻閉塞               | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 悪心                | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 疼痛                | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |
| 突然死               | 0                 | ( 0.0)     | 1               | ( 0.8)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE305

表 2.5.5-24 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重度の有害事象  
(安全性解析対象集団)

| PT(基本語)   | 重度の有害事象  |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (206例)   |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 87       | (42.2)     |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 21       | (10.2)     |
| 肺炎        | 7        | (3.4)      |
| 失神        | 7        | (3.4)      |
| 咳嗽        | 5        | (2.4)      |
| 呼吸困難      | 5        | (2.4)      |
| 水分過負荷     | 5        | (2.4)      |
| 敗血症性ショック  | 5        | (2.4)      |
| 頭痛        | 4        | (1.9)      |
| 右室不全      | 4        | (1.9)      |
| 背部痛       | 3        | (1.5)      |
| 胃腸出血      | 3        | (1.5)      |
| 動悸        | 3        | (1.5)      |
| 尿路感染      | 3        | (1.5)      |
| 関節痛       | 2        | (1.0)      |
| 心房細動      | 2        | (1.0)      |
| 菌血症       | 2        | (1.0)      |
| 心停止       | 2        | (1.0)      |
| 蜂巣炎       | 2        | (1.0)      |
| 胸痛        | 2        | (1.0)      |
| 慢性閉塞性肺疾患  | 2        | (1.0)      |
| 疲労        | 2        | (1.0)      |
| ウイルス性胃腸炎  | 2        | (1.0)      |
| 低血圧       | 2        | (1.0)      |
| 肺塞栓症      | 2        | (1.0)      |
| 腎不全       | 2        | (1.0)      |
| 敗血症       | 2        | (1.0)      |
| 皮膚潰瘍      | 2        | (1.0)      |
| 硬膜下血腫     | 2        | (1.0)      |
| 突然死       | 2        | (1.0)      |
| 血小板減少症    | 2        | (1.0)      |
| 腹痛        | 1        | (0.5)      |
| 上腹部痛      | 1        | (0.5)      |
| アルコール乱用   | 1        | (0.5)      |
| 貧血        | 1        | (0.5)      |
| 大動脈狭窄     | 1        | (0.5)      |
| 大動脈弁狭窄    | 1        | (0.5)      |
| 無力症       | 1        | (0.5)      |
| 喘息        | 1        | (0.5)      |
| 完全房室ブロック  | 1        | (0.5)      |
| 異型肺炎      | 1        | (0.5)      |
| 膀胱癌       | 1        | (0.5)      |

表 2.5.5-24 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重度の有害事象  
(安全性解析対象集団) (続き)

| PT(基本語)     | 重度の有害事象  |            |
|-------------|----------|------------|
|             | MD-711群  |            |
|             | (206例)   |            |
|             | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 乳癌          | 1        | ( 0.5)     |
| 気管支炎        | 1        | ( 0.5)     |
| 心臓ペースメーカー挿入 | 1        | ( 0.5)     |
| 脳血管発作       | 1        | ( 0.5)     |
| 胸部不快感       | 1        | ( 0.5)     |
| 急性肺性心       | 1        | ( 0.5)     |
| 死亡          | 1        | ( 0.5)     |
| 希死念慮を有するうつ病 | 1        | ( 0.5)     |
| 憩室炎         | 1        | ( 0.5)     |
| 憩室          | 1        | ( 0.5)     |
| 溺死          | 1        | ( 0.5)     |
| 味覚不全        | 1        | ( 0.5)     |
| 嚥下障害        | 1        | ( 0.5)     |
| 労作性呼吸困難     | 1        | ( 0.5)     |
| 胃食道逆流性疾患    | 1        | ( 0.5)     |
| 吐血          | 1        | ( 0.5)     |
| 喀血          | 1        | ( 0.5)     |
| 痔核          | 1        | ( 0.5)     |
| 頭部損傷        | 1        | ( 0.5)     |
| 肝硬変         | 1        | ( 0.5)     |
| 肝嚢胞         | 1        | ( 0.5)     |
| 肝性脳症        | 1        | ( 0.5)     |
| 肝不全         | 1        | ( 0.5)     |
| 高血糖         | 1        | ( 0.5)     |
| 高カリウム血症     | 1        | ( 0.5)     |
| 高血圧         | 1        | ( 0.5)     |
| 感覚鈍麻        | 1        | ( 0.5)     |
| 低血糖         | 1        | ( 0.5)     |
| 低カリウム血症     | 1        | ( 0.5)     |
| 低ナトリウム血症    | 1        | ( 0.5)     |
| 低酸素症        | 1        | ( 0.5)     |
| 特発性肺線維症     | 1        | ( 0.5)     |
| 感染          | 1        | ( 0.5)     |
| 損傷          | 1        | ( 0.5)     |
| 角膜損傷        | 1        | ( 0.5)     |
| 国際標準比増加     | 1        | ( 0.5)     |
| 乳管内乳頭腫      | 1        | ( 0.5)     |
| 下気道感染       | 1        | ( 0.5)     |
| 乳房切除        | 1        | ( 0.5)     |
| 多発骨折        | 1        | ( 0.5)     |
| 筋痙縮         | 1        | ( 0.5)     |
| 筋肉痛         | 1        | ( 0.5)     |
| 真菌性足菌腫      | 1        | ( 0.5)     |

表 2.5.5-24 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における重度の有害事象  
(安全性解析対象集団) (続き)

| PT(基本語)     | 重度の有害事象           |            |
|-------------|-------------------|------------|
|             | MD-711群<br>(206例) |            |
|             | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) |
| 鼻閉          | 1                 | ( 0.5)     |
| 頸部痛         | 1                 | ( 0.5)     |
| 好中球減少症      | 1                 | ( 0.5)     |
| 食道カンジダ症     | 1                 | ( 0.5)     |
| 食道潰瘍        | 1                 | ( 0.5)     |
| 疼痛          | 1                 | ( 0.5)     |
| 腹膜炎         | 1                 | ( 0.5)     |
| 気胸          | 1                 | ( 0.5)     |
| 妊娠          | 1                 | ( 0.5)     |
| 失神寸前の状態     | 1                 | ( 0.5)     |
| 肺出血         | 1                 | ( 0.5)     |
| 腎盂腎炎        | 1                 | ( 0.5)     |
| レイノー現象      | 1                 | ( 0.5)     |
| 直腸脱         | 1                 | ( 0.5)     |
| 呼吸不全        | 1                 | ( 0.5)     |
| 強皮症         | 1                 | ( 0.5)     |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛   | 1                 | ( 0.5)     |
| 副鼻腔炎        | 1                 | ( 0.5)     |
| 睡眠時無呼吸症候群   | 1                 | ( 0.5)     |
| 扁平上皮癌       | 1                 | ( 0.5)     |
| 肺扁平上皮癌      | 1                 | ( 0.5)     |
| 上室性頻脈       | 1                 | ( 0.5)     |
| 全身性エリテマトーデス | 1                 | ( 0.5)     |
| 頻脈          | 1                 | ( 0.5)     |
| 上気道感染       | 1                 | ( 0.5)     |
| 血管収縮        | 1                 | ( 0.5)     |
| 回転性めまい      | 1                 | ( 0.5)     |
| 深部静脈血栓症     | 1                 | ( 0.5)     |
| 遠隔転移を伴う結腸癌  | 1                 | ( 0.5)     |
| 抗凝固薬濃度治療量以上 | 1                 | ( 0.5)     |
| 出血性卵巣嚢胞     | 1                 | ( 0.5)     |
| 肝酵素上昇       | 1                 | ( 0.5)     |
| 骨盤骨折        | 1                 | ( 0.5)     |
| 非小細胞肺癌      | 1                 | ( 0.5)     |
| 食道新生物       | 1                 | ( 0.5)     |
| びらん性食道炎     | 1                 | ( 0.5)     |
| 慢性腎臓病       | 1                 | ( 0.5)     |
| 低酸素性虚血性脳症   | 1                 | ( 0.5)     |
| 洞結節機能不全     | 1                 | ( 0.5)     |
| 虚血性皮膚潰瘍     | 1                 | ( 0.5)     |
| 脊柱管狭窄症      | 1                 | ( 0.5)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE405

#### 2.5.5.2.4.5.2.3 海外第 IV 相試験：RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験における重度の有害事象を表 2.5.5-25 に、重度の有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-21 に示した。

重度の有害事象の発現率は、28.7% (21/73 例) であった。発現率が 2%以上の重度の有害事象は、鼻出血、疲労、頭痛、インフルエンザ、肺炎、失神、上気道感染および肺動脈性肺高血圧症 (各 2.7% [2/73 例]) であった。

重度の副作用の発現率は、11.0% (8/73 例) であった。認められた重度の副作用は、頭痛 (2 例) ならびに鼻出血、失神、アンモニア増加、喘息、脱水、悪心および精神病性障害 (各 1 例) であった。重度、重篤の副作用は、4 例に認められた。認められた重度、重篤の副作用は、失神、喘息、脱水および精神病性障害 (各 1 例) であった。重度の副作用の転帰について、頭痛 (2 例) は「持続あり」、その他の事象は「持続なし」であった。

表 2.5.5-25 RIN-PH-401 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)   | 重度の有害事象  |            |
|-----------|----------|------------|
|           | MD-711群  |            |
|           | (73例)    |            |
|           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%) |
| 全体        | 21       | (28.8)     |
| 鼻出血       | 2        | (2.7)      |
| 疲労        | 2        | (2.7)      |
| 頭痛        | 2        | (2.7)      |
| インフルエンザ   | 2        | (2.7)      |
| 肺炎        | 2        | (2.7)      |
| 失神        | 2        | (2.7)      |
| 上気道感染     | 2        | (2.7)      |
| 肺動脈性肺高血圧症 | 2        | (2.7)      |
| 腹部不快感     | 1        | (1.4)      |
| アンモニア増加   | 1        | (1.4)      |
| 貧血        | 1        | (1.4)      |
| 大動脈狭窄     | 1        | (1.4)      |
| 喘息        | 1        | (1.4)      |
| 心房細動      | 1        | (1.4)      |
| 肺性心       | 1        | (1.4)      |
| 脱水        | 1        | (1.4)      |
| 水分過負荷     | 1        | (1.4)      |
| 体液貯留      | 1        | (1.4)      |
| 痛風        | 1        | (1.4)      |
| 帯状疱疹      | 1        | (1.4)      |
| 低カリウム血症   | 1        | (1.4)      |
| 心筋梗塞      | 1        | (1.4)      |
| 悪心        | 1        | (1.4)      |
| 失神寸前の状態   | 1        | (1.4)      |
| 鼻炎        | 1        | (1.4)      |
| 尿路感染      | 1        | (1.4)      |
| 霧視        | 1        | (1.4)      |
| 骨密度減少     | 1        | (1.4)      |
| 眼そう痒症     | 1        | (1.4)      |
| 精神病性障害    | 1        | (1.4)      |
| 洞結節機能不全   | 1        | (1.4)      |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE505

#### 2.5.5.2.4.5.2.4 海外第 IV 相試験：RIN-PH-403 試験

RIN-PH-403 試験における重度の呼吸器関連有害事象を表 2.5.5-26 に、重度の呼吸器関連有害事象一覧を 2.7.4 項の付表 2.7.4-22 に示した。

重度の呼吸器関連有害事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 10.1%（67/666 例）および 9.9%（66/667 例）であった。重篤な呼吸器関連有害事象の発生率は、0.111 件/人年（106 件）および 0.109 件/人年（119 件）であった。いずれかの群で発現率が 1%以上の重度の呼吸器関連有害事象は、肺炎（18 例、16 例）、呼吸不全（12 例、10 例）、呼吸困難（7 例、12 例）および気管支炎（7 例、3 例）であった。これらの事象の発現率および発生率について、いずれも両群間に有意な差は認められなかった。

重度の呼吸器関連副作用の発現率は、それぞれ 1.7%（11/666 例）および 0.6%（4/667 例）であった。認められた重度の呼吸器関連副作用は、咳嗽（4 例、0 例）、肺炎（3 例、0 例）、口腔咽頭痛（2 例、0 例）、呼吸不全および鼻出血（各 1 例、1 例）、気管支炎、上気道感染、喘息および舌新生物（各 1 例、0 例）ならびに呼吸困難、鼻閉および副鼻腔痛（各 0 例、1 例）であった。重度、重篤の呼吸器関連副作用は、それぞれ 4 例および 2 例に認められた。認められた重度、重篤の副作用は、MD-711 群における肺炎（3 例）、呼吸不全、気管支炎、上気道感染および喘息（各 1 例）、ならびに MD-711 非投与群における呼吸不全および鼻出血（各 1 例）であった。重度の呼吸器関連副作用の転帰について、MD-711 群における咳嗽（1 例）および MD-711 非投与群における呼吸困難（1 例）は未回復、MD-711 群における気管支炎、上気道感染および舌新生物（各 1 例）は回復したが後遺症あり、その他の事象は回復であった。

表 2.5.5-26 RIN-PH-403 試験における重度の呼吸器関連有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語)  | 重度の呼吸器関連有害事象                 |            |          |               |                                  |            |          |               |                   |       |                   |       |       |        |
|----------|------------------------------|------------|----------|---------------|----------------------------------|------------|----------|---------------|-------------------|-------|-------------------|-------|-------|--------|
|          | MD-711群<br>(666例、957.94観察人年) |            |          |               | MD-711非投与群<br>(667例、1093.73観察人年) |            |          |               | オッズ比 <sup>a</sup> |       | 発生率比 <sup>a</sup> |       |       |        |
|          | 発現<br>例数                     | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 発現<br>例数                         | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 両側95%信頼区間         |       | 両側95%信頼区間         |       |       |        |
|          |                              |            |          |               |                                  |            |          |               | 下限                | 上限    | 下限                | 上限    |       |        |
| 全体       | 67                           | (10.1)     | 106      | [0.111]       | 66                               | (9.9)      | 119      | [0.109]       | 1.019             | 0.700 | 1.482             | 1.017 | 0.783 | 1.320  |
| 肺炎       | 18                           | (2.7)      | 19       | [0.020]       | 16                               | (2.4)      | 20       | [0.018]       | 1.130             | 0.539 | 2.392             | 1.085 | 0.585 | 2.012  |
| 呼吸不全     | 12                           | (1.8)      | 12       | [0.013]       | 10                               | (1.5)      | 10       | [0.009]       | 1.206             | 0.474 | 3.138             | 1.370 | 0.606 | 3.099  |
| 呼吸困難     | 7                            | (1.1)      | 7        | [0.007]       | 12                               | (1.8)      | 13       | [0.012]       | 0.580             | 0.192 | 1.610             | 0.615 | 0.253 | 1.496  |
| 気管支炎     | 7                            | (1.1)      | 7        | [0.007]       | 3                                | (0.4)      | 3        | [0.003]       | 2.351             | 0.534 | 14.141            | 2.664 | 0.751 | 9.451  |
| 急性呼吸不全   | 6                            | (0.9)      | 9        | [0.009]       | 5                                | (0.7)      | 6        | [0.005]       | 1.204             | 0.304 | 5.011             | 1.713 | 0.635 | 4.618  |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 6                            | (0.9)      | 10       | [0.010]       | 5                                | (0.7)      | 6        | [0.005]       | 1.204             | 0.304 | 5.011             | 1.903 | 0.719 | 5.036  |
| 低酸素症     | 4                            | (0.6)      | 4        | [0.004]       | 3                                | (0.4)      | 3        | [0.003]       | 1.337             | 0.225 | 9.163             | 1.522 | 0.382 | 6.074  |
| 咳嗽       | 4                            | (0.6)      | 5        | [0.005]       | 0                                | (0.0)      | 0        | [0.000]       | -                 |       |                   | -     |       |        |
| 上気道感染    | 3                            | (0.5)      | 3        | [0.003]       | 4                                | (0.6)      | 4        | [0.004]       | 0.750             | 0.109 | 4.453             | 0.856 | 0.215 | 3.417  |
| 喘息       | 2                            | (0.3)      | 2        | [0.002]       | 6                                | (0.9)      | 11       | [0.010]       | 0.332             | 0.033 | 1.866             | 0.208 | 0.052 | 0.835  |
| 間質性肺疾患   | 2                            | (0.3)      | 2        | [0.002]       | 3                                | (0.4)      | 3        | [0.003]       | 0.667             | 0.056 | 5.841             | 0.761 | 0.152 | 3.807  |
| 肺塞栓症     | 2                            | (0.3)      | 2        | [0.002]       | 3                                | (0.4)      | 3        | [0.003]       | 0.667             | 0.056 | 5.841             | 0.761 | 0.152 | 3.807  |
| 口腔咽頭痛    | 2                            | (0.3)      | 3        | [0.003]       | 0                                | (0.0)      | 0        | [0.000]       | -                 |       |                   | -     |       |        |
| 誤嚥性肺炎    | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 4                                | (0.6)      | 5        | [0.005]       | 0.249             | 0.005 | 2.530             | 0.228 | 0.035 | 1.474  |
| ウイルス性肺炎  | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 3                                | (0.4)      | 3        | [0.003]       | 0.333             | 0.006 | 4.160             | 0.381 | 0.055 | 2.656  |
| 慢性呼吸不全   | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 2                                | (0.3)      | 2        | [0.002]       | 0.500             | 0.008 | 9.631             | 0.571 | 0.075 | 4.356  |
| 胸水       | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 2                                | (0.3)      | 2        | [0.002]       | 0.500             | 0.008 | 9.631             | 0.571 | 0.075 | 4.356  |
| 鼻出血      | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 1                                | (0.1)      | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731            | 1.142 | 0.119 | 10.936 |
| 喀血       | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 1                                | (0.1)      | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731            | 1.142 | 0.119 | 10.936 |
| インフルエンザ  | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 1                                | (0.1)      | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731            | 1.142 | 0.119 | 10.936 |
| 鼻閉       | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 1                                | (0.1)      | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731            | 1.142 | 0.119 | 10.936 |
| 肺臓炎      | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 1                                | (0.1)      | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731            | 1.142 | 0.119 | 10.936 |
| ループス肺臓炎  | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 1                                | (0.1)      | 1        | [0.001]       | 1.002             | 0.013 | 78.731            | 1.142 | 0.119 | 10.936 |
| 肺腺癌      | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 0                                | (0.0)      | 0        | [0.000]       | -                 |       |                   | -     |       |        |
| 肺浸潤      | 1                            | (0.2)      | 1        | [0.001]       | 0                                | (0.0)      | 0        | [0.000]       | -                 |       |                   | -     |       |        |

表 2.5.5-26 RIN-PH-403 試験における重度の呼吸器関連有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| PT(基本語)         | 重度の呼吸器関連有害事象      |            |          |               |                    |            |          |               |                   |       |                   |       |       |       |
|-----------------|-------------------|------------|----------|---------------|--------------------|------------|----------|---------------|-------------------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
|                 | MD-711群           |            |          |               | MD-711非投与群         |            |          |               | オッズ比 <sup>a</sup> |       | 発生率比 <sup>a</sup> |       |       |       |
|                 | (666例、957.94観察人年) |            |          |               | (667例、1093.73観察人年) |            |          |               | 両側95%信頼区間         |       | 両側95%信頼区間         |       |       |       |
|                 | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 発現<br>例数           | 発現率<br>(%) | 発現<br>件数 | 発生率<br>(件/人年) | 下限                | 上限    | 下限                | 上限    |       |       |
| R S ウイルス肺炎      | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| レンサ球菌性肺炎        | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| 呼吸性アシドーシス       | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| ウイルス性気管支炎       | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| 肺の悪性新生物         | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| 閉塞性気道障害         | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| パラインフルエンザウイルス感染 | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| 舌新生物            | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| メタニューモウイルス感染    | 1                 | ( 0.2)     | 1        | [0.001]       | 0                  | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | -                 |       | -                 |       |       |       |
| 気管支拡張症          | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 3                  | ( 0.4)     | 4        | [0.004]       | 0.000             | 0.000 | 1.715             | 0.000 | 0.000 | 1.097 |
| R S ウイルス感染      | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 3                  | ( 0.4)     | 4        | [0.004]       | 0.000             | 0.000 | 1.715             | 0.000 | 0.000 | 1.097 |
| 下気道感染           | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 上咽頭炎            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| ブドウ球菌性肺炎        | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 肺線維症            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 呼吸窮迫            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 副鼻腔痛            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 副鼻腔炎            | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 扁平上皮癌           | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 気管気管支炎          | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| 細菌性肺炎           | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |
| ライノウイルス感染       | 0                 | ( 0.0)     | 0        | [0.000]       | 1                  | ( 0.1)     | 1        | [0.001]       | 0.000             | 0.000 | 19.029            | 0.000 | 0.000 | 4.386 |

a : MD-711 群/MD-711 非投与群

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE605

#### 2.5.5.2.4.6 注目すべき有害事象

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性有害事象と全身性有害事象に大別し、注目すべき有害事象とした。さらに、MD-711 の薬理学的特性に基づき、また、MD-711 の米国添付文書<sup>3)</sup>および既承認のトレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内添付文書<sup>4)</sup>で注意喚起している事象を参考に、注目すべき有害事象として低血圧事象、失神、出血性事象および血小板減少を特定した。これらの注目すべき有害事象について、国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）および海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）およびその非盲検長期継続投与試験の成績に基づき分析した。各注目すべき有害事象の定義および分析の詳細は、2.7.4.2.1.6 項に示した。

##### 2.5.5.2.4.6.1 局所性有害事象

局所性有害事象は、国内（MD711102 試験）および海外（LRX-TRIUMPH 001 試験）およびその非盲検長期継続投与試験のいずれにおいても高頻度（MD711102 試験：88.2% [15/17 例]、LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群：71.3% [82/115 例]、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験：70.4% [145/206 例]）に認められた。

MD711102 試験で認められた局所性有害事象は、15 例中 14 例が副作用と判断された。認められた局所性有害事象のうち、1 例（肺血栓症）は重篤であった。本被験者は肺血栓症の合併症を有しており、重篤な肺血栓症と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断された。また、他の 1 例（咳嗽および咽喉刺激感）は治験薬の投与中止に至ったものの、重篤な肺血栓症を含むその他の局所性有害事象は治験薬の投与中止には至らず、投与を継続した。重度の局所性有害事象は認められなかった。発現時期別の分析では、投与 6 週以内における発現例数が最も多かった。投与量別の分析では、開始時の 1 回量である 3 吸入を含む 1～3 吸入における発現例数が最も多く、投与量の増加による発現率の増加は認められなかった。増量から発現までの日数の分析では、初回増量前における発現例数が最も多く、治験薬の増量後において、増量から発現までの日数に一定の傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.6.1.1 項参照）。

国内外の比較として、MD711102 試験の主要期における MD-711 群（以下、本 2.5.5.2.4.6.1 項では国内試験）および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群（以下、本 2.5.5.2.4.6.1 項では海外試験）における局所性有害事象の発現率を比較した（表 2.5.5-27 参照）。発現率の比較においては、海外試験の発現率が国内試験の発現率の両側 95%信頼区間に含まれた場合、発現率が国内外で大きく異ならないとした。局所性有害事象全体の発現率は、国内外で大きく異ならなかった。カテゴリー別（刺激関連事象群、出血関連事象群およびその他の局所性有害事象）については、刺激関連事象群を除き、発現率は国内外で大きく異ならなかった。また、国内試験または海外試験のいずれかで発現率が 10%以上の局所性有害事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭不快感および口腔咽頭痛）については、口腔咽頭不快感を除き、発現率は国内外で大きく異ならなかった。刺激関連事象群については、海外の発現率が国内試験の発現率の両側 95%信頼区間の下限値を下回り、両試験で差異がある可能性が示唆され、口腔咽頭不快感についても同様であった。口腔咽頭不快感は刺激関連事象群に属し、刺激関連事象群の発現率の差は、口腔

咽頭不快感の発現率の差が主に影響したと考えられた。一方、国内試験で認められた刺激関連事象群の局所性有害事象（咽喉刺激感、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛および口腔内不快感）は、いずれも軽度、非重篤であり、咽喉刺激感（1例）を除き、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。治験薬の投与中止に至った咽喉刺激感については、デカリニウム塩化物が投与され、転帰は回復であった。局所性有害事象は、国内試験、海外試験ともに、12週間の投与期間の前半での発現が多く認められた。また、投与量の増加による発現率の増加は認められなかった。以上より、国内における局所性有害事象のリスクは、海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、MD-711 の投与期間は平均 2.3 年、最長 5.4 年であった。治験薬の投与開始から 96 週までを 12 週ごと、および 96 週から 5.4 年までに期間を区切り、初発の発現時期を分析したところ、期間区分の後半になるほど発現率が増加するような局所性有害事象は認められなかった（2.7.4 項の付表 2.7.4-8 参照）。

MD-711 の米国添付文書では、FDA からの指示を受け、2022 年 5 月に、「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に気管支痙攣に対する注意喚起が追加されたものの、気管支痙攣を除く局所性有害事象については、「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項で特段の注意喚起は行われておらず、「6 ADVERSE REACTIONS」の項のみで高頻度に認められた事象について情報提供している<sup>3)</sup>。MD-711 の国内添付文書における局所性有害事象の注意喚起の必要性について、次の通り検討した。

気管支痙攣を除く局所性有害事象について、United Therapeutics 社が作成した米国申請資料では、LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験で発現率が高かった咳嗽、咽喉刺激感および口腔咽頭痛に着目し、咳嗽については多くが軽度または中等度、咽喉刺激感および口腔咽頭痛については多くが軽度であった旨が記載されている。このうち咽喉刺激感および口腔咽頭痛については、以下の通り分析されている。

-LRX-TRIUMPH 001 試験において、咽喉刺激感および口腔咽頭痛は MD-711 群において多く発現したものの、MD-711 群およびプラセボ群の両群ともに認められ、軽度が多く、投与の継続には概ね支障を来さなかった。

-LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験の理学的検査において、局所刺激症状を示唆する異常所見が認められた被験者は少なく、認められた異常所見の多くは、治験薬の投与を中止することなく回復した。

また、局所性有害事象は、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験のいずれにおいても高頻度に認められたものの、重篤な局所性副作用は、MD711102 試験では認められず、LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群では 115 例中 2 例（いずれも肺動脈性肺高血圧症）、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では 206 例中 2 例（呼吸困難および咳嗽 1 例、咯血 1 例）のみに認められた。

さらに、MD-711 を投与したときの呼吸器関連有害事象を MD-711 非投与群と比較検討した海外第 IV 相試験（RIN-PH-403 試験）の結論は、「本試験で認められた呼吸器関連有害事象は、

2014年8月時点（試験実施当時）におけるMD-711の米国添付文書と一致していた。」であった（2.7.6.10.2.3項参照）。

以上を踏まえ、気管支痙攣を除く局所性有害事象については、米国添付文書と同様に、「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等の項での特段の注意喚起は不要と考え、高頻度に認められた事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛等）について、「その他の副作用」の項で適切に情報提供することとする。

気管支痙攣については、以下の理由より、特段の注意喚起は不要と考えた。

-MD711102試験およびLRX-TRIUMPH 001試験では、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1例に認められたものの、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、非重篤であった。

-MD-711の米国添付文書では、FDAからの指示を受けるまでは、気管支痙攣について「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項での注意喚起は行われていなかった。

-気管支痙攣に対する注意喚起が必要とのFDAの判断は、MD-711の臨床試験の成績や市販後の安全性情報に基づくものではなく、気管支痙攣が化学物質や冷氣などの刺激によって引き起こされる可能性があること、MD-711と同様にプロスタサイクリン経路を標的とした吸入剤であるイロprostの米国添付文書において注意喚起されていることを踏まえたものであった。

-気管支痙攣はMD-711の薬理学的作用から懸念される事象であるか否か明らかではない。

表 2.5.5-27 MD711102 試験の主要期および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群の  
いずれかで発現率が2%以上の局所性有害事象  
(安全性解析対象集団 [主要期]、安全性解析対象集団)

| 局所性事象の種類<br>PT(基本語) | 局所性有害事象      |            |           |      |                   |            |
|---------------------|--------------|------------|-----------|------|-------------------|------------|
|                     | MD711102試験   |            |           |      | LRX-TRIUMPH 001試験 |            |
|                     | 主要期<br>(17例) |            |           |      | MD-711群<br>(115例) |            |
|                     | 発現<br>例数     | 発現率<br>(%) | 両側95%信頼区間 |      | 発現<br>例数          | 発現率<br>(%) |
|                     |              |            | 下限        | 上限   |                   |            |
| 全体                  | 15           | ( 88.2)    | 63.6      | 98.5 | 82                | ( 71.3)    |
| 刺激関連事象群             | 11           | ( 64.7)    | 38.3      | 85.8 | 30                | ( 26.1)    |
| 咽喉刺激感               | 5            | ( 29.4)    | 10.3      | 56.0 | 16                | ( 13.9)    |
| 口腔咽頭不快感             | 3            | ( 17.6)    | 3.8       | 43.4 | 0                 | ( 0.0)     |
| 口腔咽頭痛               | 2            | ( 11.8)    | 1.5       | 36.4 | 13                | ( 11.3)    |
| 口腔内不快感              | 1            | ( 5.9)     | 0.1       | 28.7 | 0                 | ( 0.0)     |
| 出血関連事象群             | 1            | ( 5.9)     | 0.1       | 28.7 | 10                | ( 8.7)     |
| 咯血                  | 1            | ( 5.9)     | 0.1       | 28.7 | 3                 | ( 2.6)     |
| 肺出血                 | 1            | ( 5.9)     | 0.1       | 28.7 | 0                 | ( 0.0)     |
| 鼻出血                 | 0            | ( 0.0)     | 0.0       | 19.5 | 6                 | ( 5.2)     |
| その他の局所性有害事象         | 9            | ( 52.9)    | 27.8      | 77.0 | 71                | ( 61.7)    |
| 咳嗽                  | 8            | ( 47.1)    | 23.0      | 72.2 | 62                | ( 53.9)    |
| 喘息                  | 1            | ( 5.9)     | 0.1       | 28.7 | 0                 | ( 0.0)     |
| 鼻閉                  | 1            | ( 5.9)     | 0.1       | 28.7 | 0                 | ( 0.0)     |
| 呼吸困難                | 0            | ( 0.0)     | 0.0       | 19.5 | 9                 | ( 7.8)     |
| 口内炎                 | 0            | ( 0.0)     | 0.0       | 19.5 | 3                 | ( 2.6)     |
| 喘鳴                  | 0            | ( 0.0)     | 0.0       | 19.5 | 3                 | ( 2.6)     |
| 肺動脈性肺高血圧症           | 0            | ( 0.0)     | 0.0       | 19.5 | 3                 | ( 2.6)     |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE211(1)を改変

#### 2.5.5.2.4.6.2 全身性有害事象

全身性有害事象は、国内（MD711102 試験）および海外（LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験）のいずれにおいても高頻度（MD711102 試験：100.0% [17/17 例]、LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群：81.7% [94/115 例]、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験：93.7% [193/206 例]）に認められた。

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）で 2 例以上に認められた全身性有害事象は、頭痛（58.8% [10/17 例]）、発熱（35.3% [6/17 例]）、ほてりおよび下痢（各 29.4% [5/17 例]）、上咽頭炎（23.5% [4/17 例]）、悪心、頭部不快感、浮動性めまい、血圧低下および動悸（各 17.6% [3/17 例]）ならびに胸痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、鉄欠乏性貧血、発疹、筋肉痛、上気道感染、嘔吐、蕁麻疹および注射部位疼痛（各 11.8% [2/17 例]）であった。2 例以上に認められた全身性副作用は、頭痛、ほてり、悪心、頭部不快感、浮動性めまい、血圧低下、動悸、下痢および発熱であった。これらはいずれも他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも添付文書に記載のある事象<sup>1),2)</sup>であった。認められた全身性有害事象は、1 例（肺炎）を除き、非重篤であった。重篤な肺炎は、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った全身性有害事象および重度の全身性有害事象は認められなかった。発現時期別の分析では、投与 6 週以内における発現例数が最も多く、投与期間が長くなるほど発現例数が増える傾向は認められなかった。主要期における投与量別の分析では、開始時の 1 回量である 3 吸入を含む 1～3 吸入における発現例数が最も多く、投与量の増加による発現率の増加は認められなかった。主要期および継続期 I における投与量別の分析では、主要期の成績と比較して、7～9 吸入の区分のみで発現例数が増加したが、一因として、継続期 I では 7～9 吸入の投与例数が最も多く曝露期間も長かったことが影響したと考えられた。各投与量区分における曝露量の違いを踏まえると、主要期および継続期 I における全身性有害事象の発現率を投与量区分別に比較することは困難と考えた。なお、継続期 I では、7～9 吸入における全身性副作用の発現例数は、2 例のみであり、いずれも軽度または中等度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかった。増量から発現までの日数の分析では、初回増量前における発現例数が最も多かった（2.7.4.2.1.6.2.1 項参照）。

国内外の比較として、MD711102 試験の主要期における MD-711 群（以下、本 2.5.5.2.4.6.2 項では国内試験）および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群（以下、本 2.5.5.2.4.6.2 項では海外試験）における全身性有害事象の発現率を比較した（表 2.5.5-28 参照）。発現率の比較においては、海外試験の発現率が国内試験の発現率の両側 95%信頼区間に含まれた場合、発現率が国内外で大きく異ならなかった。全身性有害事象全体の発現率は、国内外で大きく異ならなかった。また、国内試験または海外試験で発現率が 10%以上の全身性有害事象のうち、頭痛、悪心、浮動性めまい、胸痛および潮紅についても、発現率は国内外で大きく異ならなかった。一方、上咽頭炎、ほてり、頭部不快感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加および血圧低下については、海外の発現率が国内試験の発現率の両側 95%信頼区間の下限値を下回り、両試験で差異がある可能性が示唆された。しかしながら、国内試験で認められた上咽頭炎および血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

上咽頭炎はいずれも軽度であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は2例に認められ、1例が軽度、別の1例が中等度であった。上咽頭炎および血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。ほてり、頭部不快感および血圧低下は、いずれも治験薬との因果関係を「関連あり」と判断されたものの、軽度、非重篤であり、治験薬の投与中止には至らず、投与を継続した。また、国内試験、海外試験ともに、投与期間が長くなることおよび投与量の増加により、全身性有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。以上より、国内における全身性有害事象のリスクは、海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、MD-711 の投与期間は平均 2.3 年、最長 5.4 年であった。治験薬の投与開始から 96 週までを 12 週ごと、および 96 週から 5.4 年までに期間を区切り、初発の発現時期を分析したところ、12 週ごとの期間区分の後半になるほど発現率が増加するような全身性有害事象は認められなかった (2.7.4 項の付表 2.7.4-8 参照)。

MD-711 の国内添付文書においては、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤と同様に、高頻度に認められた全身性有害事象について、その他の副作用の項で適切に情報提供することとする。

表 2.5.5-28 MD711102 試験の主要期および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群の  
いずれかで発現率が 10%以上の全身性有害事象  
(安全性解析対象集団 [主要期]、安全性解析対象集団)

| PT(基本語)          | 全身性有害事象      |        |           |          |                   |        |
|------------------|--------------|--------|-----------|----------|-------------------|--------|
|                  | MD711102試験   |        |           |          | LRX-TRIUMPH 001試験 |        |
|                  | 主要期<br>(17例) |        | 両側95%信頼区間 |          | MD-711群<br>(115例) |        |
| 発現<br>例数         | 発現率<br>(%)   | 下限     | 上限        | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)        |        |
| 全体               | 16           | (94.1) | 71.3      | 99.9     | 94                | (81.7) |
| 頭痛               | 9            | (52.9) | 27.8      | 77.0     | 47                | (40.9) |
| 上咽頭炎             | 4            | (23.5) | 6.8       | 49.9     | 2                 | (1.7)  |
| 悪心               | 3            | (17.6) | 3.8       | 43.4     | 22                | (19.1) |
| ほてり              | 3            | (17.6) | 3.8       | 43.4     | 1                 | (0.9)  |
| 頭部不快感            | 3            | (17.6) | 3.8       | 43.4     | 0                 | (0.0)  |
| 浮動性めまい           | 2            | (11.8) | 1.5       | 36.4     | 18                | (15.7) |
| 胸痛               | 2            | (11.8) | 1.5       | 36.4     | 4                 | (3.5)  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2            | (11.8) | 1.5       | 36.4     | 0                 | (0.0)  |
| 血圧低下             | 2            | (11.8) | 1.5       | 36.4     | 0                 | (0.0)  |
| 潮紅               | 1            | (5.9)  | 0.1       | 28.7     | 17                | (14.8) |

Source : 資料番号 5.3.5.3.1 TAE221(1)を改変

### 2.5.5.2.4.6.3 低血圧事象

低血圧事象は、MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において 17.6%（3/17 例）に認められた。LRX-TRIUMPH 001 試験においては、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 1.7%（2/115 例）および 2.5%（3/120 例）、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験においては 2.9%（6/206 例）に認められた。

重篤な低血圧事象は、MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群では認められず、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では 1 例に認められた。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

MD711102 試験における低血圧事象の発現率（17.6%）は、LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験と比較して高値であった。ただし、MD711102 試験で認められた低血圧事象（血圧低下 [3 例]）は、いずれも軽度、非重篤であり、治験薬に対する処置は要さず、転帰は回復であったこと、3 例のうち低血圧事象の副作用が認められた 2 例のいずれも、被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師に判断され、治験薬の 1 回量を 9 吸入まで漸増されたことを踏まえると、国内における血圧低下のリスクは海外におけるリスクを超えるものではないと考えた。

また、トレプロスチニル注射剤の PAH 患者を対象とした臨床試験成績と比較して（2.7.4 項の付表 2.7.4-24 参照）、発現率、重症度、重篤性等を踏まえ、吸入剤における血圧低下のリスクは注射剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。

血圧低下は、MD-711 の薬理学的作用（血管拡張作用）により懸念される事象であり、MD-711 の米国添付文書では低血圧について注意喚起している<sup>3)</sup>。さらに、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験で重篤な低血圧が認められたこと、ならびに既承認のトレプロスチニル注射剤の米国添付文書で低血圧について注意喚起していること<sup>5)</sup>、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書でも、国内臨床試験、海外臨床試験および市販後における自発報告で重篤例が認められたことを踏まえ重大な副作用として注意喚起していることから<sup>4)</sup>、MD-711 の国内添付文書でもトレプロスチニル注射剤と同様に、重大な副作用として注意喚起することとする。

### 2.5.5.2.4.6.4 失神

失神は、MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）では認められなかった。LRX-TRIUMPH 001 試験においては、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 6.1%（7/115 例）および 0.8%（1/120 例）に、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験においては 8.3%（17/206 例）に認められた。

重篤な失神は、LRX-TRIUMPH 001 試験では、MD-711 群の 2 例に認められ、このうち副作用は 1 例であった。また、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では、7 例に認められ、このうち副作用は 2 例であった。これらの副作用の 3 例は、いずれも重度であったものの、治験薬に対する処置は要さず、転帰は回復または「持続なし」であった。

MD711102 試験では失神は認められず、国内における失神のリスクは海外におけるリスクを超えるものではないと考えた。

また、トレプロスチニル注射剤の PAH 患者を対象とした臨床試験成績と比較して (2.7.4 項の付表 2.7.4-25 参照)、発現率、重症度、重篤性等を踏まえ、吸入剤における失神のリスクは注射剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。

MD-711 の米国添付文書では、失神について注意喚起は行われていないものの<sup>3)</sup>、失神は、MD-711 の薬理学的作用 (血管拡張作用) による血圧低下に起因して発現することが懸念される事象である。既承認のトレプロスチニル注射剤の米国添付文書でも失神について注意喚起は行われていないものの<sup>5)</sup>、国内添付文書では、海外臨床試験および市販後における自発報告で重篤例が認められたことを踏まえ、重大な副作用として注意喚起している<sup>4)</sup>。MD711102 試験において失神は認められなかったものの、LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験においては重篤な失神が認められたこと、ならびに MD-711 の薬理学的作用を踏まえ、MD-711 の国内添付文書でもトレプロスチニル注射剤と同様に、重大な副作用として注意喚起することとする。

#### 2.5.5.2.4.6.5 出血性事象

出血性事象は、MD711102 試験全体 (主要期および継続期 I) において 5.9% (1/17 例、3 件) に認められた。LRX-TRIUMPH 001 試験においては、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 12.2% (14/115 例) および 5.0% (6/120 例)、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験においては 18.9% (39/206 例) に認められた。

重篤な出血性事象は、MD711102 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群では認められず、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では 13 例に認められ、このうち副作用は 1 例 (喀血) であった。喀血は中等度であり、治験薬に対する処置は要さず、転帰は「持続なし」であった。

MD711102 試験で認められた出血性事象は 1 例 3 件のみで、いずれも軽度、非重篤であり、国内における出血のリスクは海外におけるリスクを超えるものではないと考えた。

また、トレプロスチニル注射剤の PAH 患者を対象とした臨床試験成績と比較して (2.7.4 項の付表 2.7.4-28 参照)、発現率、重症度、重篤性等を踏まえ、吸入剤における出血のリスクは注射剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。

出血は、MD-711 の薬理学的作用 (血小板凝集抑制作用) により懸念される事象であり、MD-711 の米国添付文書では出血について注意喚起している<sup>3)</sup>。さらに、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験で重篤な出血性事象が認められたこと、ならびに既承認のトレプロスチニル注射剤の米国添付文書で出血について注意喚起していること<sup>5)</sup>、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書でも、国内臨床試験、海外臨床試験および市販後における自発報告で重篤例が認められたことを踏まえ、重大な副作用として注意喚起していることから<sup>4)</sup>、MD-711 の国内添付文書でもトレプロスチニル注射剤と同様に、重大な副作用として注意喚起することと

する。また、血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用についても、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書<sup>4)</sup>と同様に注意喚起することとする。

#### 2.5.5.2.4.6.6 血小板減少

血小板減少は、MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）では認められなかった。また、LRX-TRIUMPH 001 試験においても認められなかった。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験においては 3.9%（8/206 例）に認められた。

重篤な血小板減少は認められなかった。

MD711102 試験では血小板減少は認められず、国内における血小板減少のリスクは海外におけるリスクを超えるものではないと考えた。

また、トレプロスチニル注射剤の PAH 患者を対象とした臨床試験成績と比較して（2.7.4 項の付表 2.7.4-29 参照）、発現率、重症度、重篤性等を踏まえ、吸入剤における血小板減少のリスクは注射剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。

MD-711 の米国添付文書および既承認のトレプロスチニル注射剤の米国添付文書では、血小板減少について注意喚起は行われていない<sup>3),5)</sup>。一方、トレプロスチニル注射剤の国内添付文書では、国内臨床試験で重篤例が認められたことを踏まえ、重大な副作用として注意喚起している<sup>4)</sup>。MD-711 の臨床試験では重篤な血小板減少は認められなかったものの、血小板減少は全身性有害事象であり、投与経路によらず認められる可能性は否定できないことを踏まえ、MD-711 の国内添付文書でもトレプロスチニル注射剤と同様に、重大な副作用として注意喚起することとする。

#### 2.5.5.2.4.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

##### 2.5.5.2.4.7.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、発現率が高い有害事象の SOC（器官別大分類）の上位 3 項目は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（88.2%）、「神経系障害」（76.5%）および「一般・全身障害および投与部位の状態」（52.9%）であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭不快感および口腔咽頭痛、「神経系障害」では頭痛、頭部不快感および浮動性めまい、「一般・全身障害および投与部位の状態」では発熱、胸痛および注射部位疼痛が認められており、比較的良好に見られる有害事象（2.5.5.2.4.2.1 項参照）を反映した結果であった（2.7.4.2.1.7.1 項参照）。

##### 2.5.5.2.4.7.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験において、MD-711 群で発現率が高い有害事象の SOC（器官別大分類）の上位 3 項目は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（MD-711 群：69.6%、プラセボ群：45.0% [以下同順]）、「神経系障害」（52.2%、39.2%）および「胃腸障害」（31.3%、26.7%）であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、咳嗽、咽喉刺激感および口腔咽頭痛、「神経系障害」では頭痛および浮動性めまい、「胃腸障害」では悪心が認められており、比較的良好に見られる有害事象（2.5.5.2.4.2.2 項参照）を反映した結果であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、発現率が高い有害事象の SOC（器官別大分類）の上位 3 項目は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（70.4%）、「感染症および寄生虫症」（69.9%）および「神経系障害」（52.9%）であった。「感染症および寄生虫症」に属する有害事象の多くは、治験薬との因果関係は「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断され、発現率が高い副作用の SOC（器官別大分類）の上位 3 項目は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（42.7%）、「神経系障害」（32.5%）および「胃腸障害」（18.9%）であった（2.7.4.2.1.7.2 項参照）。

#### 2.5.5.2.5 臨床検査値の評価

##### 2.5.5.2.5.1 国内第 II/III 相試験 : MD711102 試験

MD711102 試験の安全性解析対象集団（主要期）における血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査について、主要期のいずれかの時点で、測定値の平均値または中央値が男性または女性の基準値範囲外であった検査項目を検討したところ、 $\gamma$ -GTP が該当した。 $\gamma$ -GTP は、平均値が女性の基準値上限を超えたものの、個々の測定値を確認したところ、基準値上限を超えた被験者は、いずれも投与前から基準値上限を超えており、治験責任（分担）医師に有害事象と判断された変動は認められなかった。

同様に、安全性解析対象集団（継続期 I）の血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査において、継続期 I のいずれかの時点で、測定値の平均値または中央値が男性または女性の基準値範囲外であった検査項目を検討したところ、該当する検査項目はなかった。

MD711102 試験の安全性解析対象集団（主要期）における尿検査について、主要期および継続期 I のいずれかの時点で、投与前から悪化し、かつ基準値上限を超えた被験者が認められた検査項目は、尿蛋白および尿潜血であった。しかしながら、個々の検査値異常について、治験責任（分担）医師に有害事象と判断された異常は認められなかった。

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、臨床検査値に関連する有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。1 例は、治験薬投与 84 日目に発現し、軽度、非重篤であった。別の 1 例は、治験薬投与 85 日目に発現し、中等度、非重篤であった。いずれも治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった。なお、血中クレアチンホスホキナーゼは MD711102 試験の評価項目ではなく、これらの事象はいずれも院内検査の結果から有害事象と判断された（[2.7.4.3.2.1](#) 項参照）。

#### 2.5.5.2.5.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験

LRX-TRIUMPH 001 試験の血液学的検査、血液生化学的検査（トロポニン T を除く）および血液凝固検査について、投与前からの変化量の平均値を検討したところ、治験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められず、MD-711 群とプラセボ群の両群間で大きく異ならなかった。トロポニン T は心筋筋原線維の構造蛋白であり、心筋細胞が障害を受けると血中に流出すると考えられていることから、トロポニン T 増加は心筋障害の指標とされている<sup>6)</sup>。トロポニン T は、多くの被験者（MD-711 群およびプラセボ群 [以下同順]）で、それぞれ 89.6% [69/77 例] および 91.9% [79/86 例]）では、12 週時に投与前からの変化は認められなかったものの、減少が認められた被験者はそれぞれ 9.1% (7/77 例) および 3.5% (3/86 例) であり、増加が認められた被験者はそれぞれ 1.3% (1/77 例) および 4.7% (4/86 例) であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群において、2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象は、低カリウム血症（2 例）であった。低カリウム血症は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、軽度、非重篤であった。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験の血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査において、投与前からの変化量の平均値を検討したところ、治験期間を通して臨床的に意味のある変化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において、臨床検査値に関連する重篤な有害事象は 7 例（低ナトリウム血症 [2 例]、低血糖、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症および貧血 [各 1 例]）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。

また、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験で併用を許容したボセンタン水和物は、投与により肝機能障害が発現することが報告されていることから<sup>7)</sup>、肝機能検査値上昇に関連する有害事象について検討した。

肝機能検査値上昇に関連する有害事象は、21 例に認められた。肝機能検査値上昇に関連する有害事象が認められた 21 例中 17 例が、ボセンタン水和物で治療されていた。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験全体では、ボセンタン水和物で治療されていた被験者が 69.4% (143/206 例) であり (2.5.5.2.3 項参照)、治験期間中に新たに 3 例がボセンタン水和物による治療を開始された。ボセンタン水和物で治療されていた被験者における肝機能検査値上昇に関連する有害事象の発現率 (11.6% [17/146 例]) は、ボセンタン水和物 (Tracleer) の米国添付文書<sup>8)</sup>を超えなかった (2.7.4.3.2.2 項参照)。

#### 2.5.5.2.5.3 海外第 IV 相試験：RIN-PH-401 試験

RIN-PH-401 試験の血液学的検査および血液生化学的検査について、投与前からの変化量の平均値を検討したところ、治験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった (2.7.4.3.2.3 項参照)。

#### 2.5.5.2.6 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

##### 2.5.5.2.6.1 バイタルサイン

###### 2.5.5.2.6.1.1 国内第 II/III 相試験 : MD711102 試験

MD711102 試験の安全性解析対象集団（主要期）におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、SpO<sub>2</sub>）の変化量の平均値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、バイタルサインに関連する有害事象は 5 例に認められた。認められたバイタルサインに関連する有害事象は、血圧低下および動悸（各 3 例）であった。このうち、副作用は血圧低下および動悸（各 2 例）であった。これらの副作用は、いずれも軽度、非重篤であり、治験薬に対する処置もその他の処置も要さなかった。転帰は、いずれも回復であった（2.7.4.4.1.2.1 項参照）。

###### 2.5.5.2.6.1.2 海外第 III 相試験 : LRX-TRIUMPH 001 試験

LRX-TRIUMPH 001 試験のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）について、変化量の平均値および異常変動の割合を検討した。

治験期間を通して、変化量の平均値および異常変動の割合は、MD-711 群とプラセボ群の両群間で大きく異ならなかった（2.7.4.4.1.2.2 項参照）。

#### 2.5.5.2.6.2 標準 12 誘導心電図

MD-711 の心室の再分極への影響については、トレプロスチニル注射剤の初回製造販売承認申請時に、QT/QTc 評価試験 (RIN-PH-103 試験) の成績に基づき評価済みである (1.13.1.3.11 2.7.4.4.2.3 項参照)。RIN-PH-103 試験では、MD-711 は心室の再分極に影響を及ぼさなかった (2.7.2.3.3.2 項参照)。MD-711 の QT/QTc 間隔の延長に関するリスクについては、曝露量を踏まえ、2.7.2.3.3.2 項で考察した。なお、MD711102 試験ならびに海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験) およびその非盲検長期継続投与試験) および海外第 IV 相試験 (RIN-PH-401 試験) のいずれにおいても、QT/QTc 間隔の延長に関連する有害事象は認められなかった。

##### 2.5.5.2.6.2.1 国内第 II/III 相試験 : MD711102 試験

MD711102 試験の安全性解析対象集団 (主要期) における標準 12 誘導心電図について、17 例中 15 例で投与前および 12 週時に異常所見が認められた。このうち、52 週時にも異常所見が認められた被験者は 13 例であった。投与前に異常所見が認められなかった 2 例では、12 週時および 52 週時においても異常所見は認められなかった。

MD711102 試験全体 (主要期および継続期 I) において、心電図に関連する有害事象は 2 例に認められた。認められた心電図に関連する有害事象は、心不全および心房細動 (各 1 例) であった。心不全 (医師記載名 : 心不全悪化) は合計 2 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された (詳細は 2.5.5.2.6.3.1 項参照)。心房細動 (医師記載名 : 発作性心房細動) は、治験薬投与 84 日目に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。軽度、非重篤であった。治験薬に対する処置は要さず、チアミラールナトリウムが投与された。転帰は回復であった (2.7.4.4.2.2.1 項参照)。

### 2.5.5.2.6.3 胸部 X 線検査、呼吸機能検査、動脈血液ガス分析、体重および理学的検査

#### 2.5.5.2.6.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験

MD711102 試験の安全性解析対象集団（主要期）における胸部 X 線検査について、17 例中 15 例で投与前に異常所見が認められた。このうち、12 週時にも異常所見が認められた被験者は 14 例であった。また、52 週時にも異常所見が認められた被験者は 12 例であった。投与前に異常所見が認められなかった 2 例では、12 週時および 52 週時においても異常所見は認められなかった。呼吸機能検査 (FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC)、動脈血液ガス分析 (SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>) および体重について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

MD711102 試験全体（主要期および継続期 I）において、胸部 X 線検査に関連する有害事象は 1 例（心不全）に認められた。心不全（医師記載名：心不全悪化）は合計 2 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。いずれも軽度、非重篤であった。1 件は、治験薬投与 8 日目に発現し、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった。別の 1 件は、治験薬投与 28 日目に発現し、治験薬の 1 回量が 6 吸入から 3 吸入に減量された。転帰は回復であった。また、体重に関連する有害事象は 1 例（肥満）に認められた。肥満（医師記載名：肥満）は、治験薬投与 225 日目に発現し、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。軽度、非重篤であり、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は未回復であった（2.7.4.4.3.2.1 項参照）。

#### 2.5.5.2.6.3.2 海外第 III 相試験：LRX-TRIUMPH 001 試験

LRX-TRIUMPH 001 試験の胸部 X 線検査について、12 週時に投与前からの変化が認められた被験者の割合は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 6.1% (6/98 例) および 5.8% (6/104 例) であり、両群間で大きく異ならなかった。また、MD-711 群において、治験薬による安全性上のリスクが示唆された被験者は認められなかった。呼吸機能検査 (FEV<sub>1</sub>、FVC) について、治験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、MD-711 群において、治験薬による呼吸機能への悪影響は認められなかった。理学的検査について、治験期間を通して新たな鼻部、咽喉／咽頭部の異常所見が認められた被験者は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 5 例および 8 例と少なく、両群間で大きく異ならなかった。また、MD-711 群の 5 例中 4 例の異常所見は、治験薬の投与を中止することなく回復した（2.7.4.4.3.2.2 項参照）。

### 2.5.5.3 特殊な患者集団及び状況下における安全性のまとめ

#### 2.5.5.3.1 内因性要因

内因性要因として、性別、年齢、PAHの臨床分類およびWHO機能分類またはNYHA心機能分類について、国内第II/III相試験(MD711102試験)および海外第III相試験(LRX-TRIUMPH 001試験)の成績に基づき部分集団分析した。MD711102試験では、被験者数が少なかったことに加え、有害事象、副作用ともに全例(100.0%)に認められたこと、主要期および継続期Iにおいて重度の有害事象は認められなかったこと、重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象は各1例のみであったことから、評価困難であった(2.7.4項の付表2.7.4-31～付表2.7.4-38)。LRX-TRIUMPH 001試験における性別、年齢区分別(65歳未満、65歳以上)およびPAHの臨床分類別(特発性または家族性肺動脈性肺高血圧症、膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、その他の肺動脈性肺高血圧症[エイズウイルス感染症に伴う肺動脈性肺高血圧症、食欲抑制剤に伴う肺動脈性肺高血圧症、その他])の部分集団において、有害事象および副作用全体の発現率、ならびにMD-711群で発現率が10%以上の有害事象(咳嗽、頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅、咽喉刺激感、口腔咽頭痛)の発現率を部分集団間で比較し、部分集団間で発現率に差が認められた場合、各部分集団で認められた事象の重篤性、重症度、処置、転帰等を分析した。その結果、特記すべき部分集団はないと考えた。NYHA心機能分類別(III度、IV度)の部分集団については、MD-711群におけるIII度の被験者数が112例、IV度の被験者数が3例であり、IV度の被験者数が少なかったことから評価困難であった(詳細は2.7.4.5.1.1項～2.7.4.5.1.4項参照)。

腎機能障害については、腎機能障害患者または健康成人を対象とした海外第I相試験(TDE-PH-120試験)の成績に基づき検討した。TDE-PH-120試験では、腎機能障害患者(血液透析を要し、クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の末期腎疾患患者)8例がトレプロスチニル経口剤をトレプロスチニルとして1回1 mg、第I期(血液透析直後)および第II期(血液透析4時間前)にそれぞれ単回投与され、健康成人8例がトレプロスチニル経口剤をトレプロスチニルとして1回1 mg単回投与された。TDE-PH-120試験において、有害事象の発現率、重症度、重篤性等に、腎機能障害の有無による差および血液透析前後での差は認められなかった。臨床検査値およびバイタルサインにおいても、特記すべき問題は認められなかった。また、腎機能障害の有無および血液透析前後で、血漿中トレプロスチニル濃度は大きく異ならなかった(2.7.4.5.1.5項参照)。

なお、肝機能障害については、トレプロスチニル注射剤の初回製造販売承認申請時に評価済みである(1.13.1.3.11 2.7.4.5.1.7項参照)。

### 2.5.5.3.2 外因性要因

外因性要因として、PAH 治療薬の併用について、国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験) および海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験) の成績に基づき部分集団分析した。MD711102 試験では、2.5.5.3.1 項と同様の理由により部分集団分析は困難であった (2.7.4 項の付表 2.7.4-39 および付表 2.7.4-40 参照)。LRX-TRIUMPH 001 試験における PAH 治療薬の併用別 (ボセンタン水和物、シルденаフィルクエン酸塩) の部分集団において、有害事象および副作用全体の発現率、ならびに MD-711 群で発現率が 10%以上の有害事象 (咳嗽、頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅、咽喉刺激感、口腔咽頭痛) の発現率を部分集団間で比較し、特記すべき部分集団は認められなかった (詳細は 2.7.4.5.2.1 項参照)。

#### 2.5.5.4 薬物相互作用

薬物相互作用については、トレプロスチニル注射剤の初回製造販売承認申請時に評価済みである(1.13.1.3.11 2.7.4.5.3 項参照)。トレプロスチニル注射剤の製造販売承認以降、本申請時点までにおいて、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

#### 2.5.5.5 妊娠および授乳時の使用

MD-711の安全性評価に用いた試験のうち、海外第III相試験(LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験)において、妊娠が1例に認められ、重篤な有害事象として報告された。本被験者は、妊娠判明後に治験薬の投与を中断し、治療的流産後、投与再開した。本被験者では、治験期間中、妊娠の他に頭痛および失神が認められたものの、頭痛の発現日は妊娠判明から約6ヵ月後、失神の発現日は約1年後であり、いずれも妊娠期間中の有害事象ではなかった。

その他のMD-711の安全性評価に用いた試験において、妊娠は報告されなかった。

国内外で妊婦および授乳婦に対する安全性は確立していないため、トレプロスチニル注射剤(トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg)の国内添付文書では、妊婦については「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投与すること」、授乳婦については「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」としている<sup>4)</sup>。MD-711の国内添付文書においても同様に注意喚起することとする。

#### 2.5.5.6 過量投与

MD-711を過量投与した場合に予想される徴候および症状は、トレプロスチニル注射液と同様に、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等である。

MD-711の安全性評価に用いた試験のうち、海外第III相試験(LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験)において、MD-711の過量投与が1例報告された。本被験者は、MD-711を1アンプル(トレプロスチニルとして約1.8 mg)液剤のまま経口投与し、重篤な有害事象(誤った製品適用経路)として報告された。同日に多汗症、悪心および嘔吐が認められ、いずれも中等度、非重篤であった。誤った製品適用経路を含むこれらの有害事象は、発現当日に回復した。

トレプロスチニルの吸入剤としての過量投与について、MD-711の米国添付文書では、MD-711を液剤のまま経口投与しないよう注意喚起している<sup>3)</sup>。また、過量投与時に出現する症状(潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等)を示すとともに、処置として「症状が治まるまで一般的な支持療法を行うこと」としている<sup>3)</sup>。国内添付文書では、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(令和3年6月11日 薬生発0611第1号)に従い、過量投与時に出現する症状について記載することとする。

### 2.5.5.7 薬物乱用

MD-711 の薬物依存性を検討した非臨床試験は実施されていない。MD-711 の安全性評価に用いた試験において、MD-711 の乱用の可能性は認められていない。MD-711 は薬理的におよび構造上、薬物乱用の可能性は低いと考えられる。また、トレプロスチニル注射剤の製造販売承認以降、本申請時点までにおいて、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

### 2.5.5.8 離脱症状および反跳現象

反跳現象は、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の持続投与で知られており、エポプロステノールナトリウム（静注用フローラン 0.5mg、1.5mg）、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）ともに、国内添付文書で突然の投与中止や急激な減量による肺高血圧症の悪化のリスクに関して注意喚起されている<sup>4,9)</sup>。

一方、MD-711 は投与間隔を約 4 時間とした間歇投与であり、さらに、夜間（就寝中）は投与を行わず、日中よりも長い休薬期間が発生する。国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）において、血漿中トレプロスチニル濃度は、投与後 4 時間でほぼ消失することが示されている（2.7.2.2.2.1.1 項参照）。また、MD711102 試験において、12 週時の治験薬投与前（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）における PVRI は、投与前と比較して統計学的に有意な改善が認められており（2.7.3.2.1.1.1 項参照）、血行動態パラメータの反跳を示すデータは得られていない。

MD711102 試験は本申請時点で継続中であるものの、中止例の 1 例において、治験薬の投与中止後に新たな有害事象は認められなかった。また、海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験）では、治験薬の投与中止後に新たな有害事象（重篤な有害事象を含む）が発現した例が認められたものの、それらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断されており、反跳を示唆する安全性上の報告はなかった。

以上、MD-711 は間歇投与であり、血漿中トレプロスチニル濃度が検出下限未満の時点においても血行動態パラメータの反跳を示すデータは得られていないこと、MD711102 試験、ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験において、反跳を示唆する安全性上の報告はなかったこと、MD-711 の米国添付文書では反跳現象について特段の注意喚起は行われていないことから<sup>3)</sup>、MD-711 の国内添付文書において、反跳現象に関する注意喚起は不要と考えた。

### 2.5.5.9 自転車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自転車運転および機械操作に対する MD-711 の影響に関する試験は実施していない。また、トレプロスチニル注射剤の製造販売承認以降、本申請時点までにおいて、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

### 2.5.5.10 市販後データ

#### 2.5.5.10.1 トレプロスチニル注射剤の国内市販後データ

トレプロスチニル注射剤は、2014年3月24日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・効果で製造販売承認を取得した。発売（2014年9月）から最新の安全性定期報告（第10回）の調査単位期間終了（2021年5月20日）までの推定使用患者数は、294人であった<sup>10)</sup>。

トレプロスチニル注射剤の製造販売承認以降、最新の安全性定期報告（第10回）の調査単位期間終了（2021年5月20日）までに、医薬品リスク管理計画において、新たな安全性検討事項の追加、ならびに医薬品安全性監視活動およびリスク最小化活動の変更を要する情報はなかった。

#### 2.5.5.10.2 海外市販後データ

MD-711は、米国において2009年7月30日に肺動脈性肺高血圧症、2021年3月31日に間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症の効能・効果でUnited Therapeutics社が承認を取得している。

United Therapeutics社が作成した最新のPBRER（5.3.6.2参照）において、トレプロスチニルの国際誕生日（2002年5月21日）から本PBRERのデータロック時点（2021年5月21日）までのMD-711の累積推定曝露\*は、30,795患者年であった。

MD-711の承認以降、本PBRERのデータロック時点（2021年5月21日）までの期間において、自発的な情報源（文献を含む）ならびに非介入市販後試験およびその他の非自発的な情報源から報告された重篤な副作用は、のべ12,054件であった。これらの重篤な副作用について、500件以上の報告があったSOC（器官別大分類）および当該SOC（器官別大分類）で100件以上の報告があったPT（基本語）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（全体2,433件、呼吸困難 [781件]、肺動脈性肺高血圧症 [287件]、喀血 [173件]、肺高血圧症 [132件]、肺水腫 [118件]）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（全体2,433件、死亡 [1,542件]、胸痛 [141件]）、「感染症および寄生虫症」（全体1,323件、肺炎 [653件]）、「神経系障害」（全体806件、失神 [219件]、意識消失 [121件]、浮動性めまい [119件]）、「胃腸障害」（全体776件、100件以上のPT [基本語] はなし）、「心臓障害」（全体769件、うっ血性心不全 [133件]、心不全 [101件]）、「臨床検査」（全体763件、酸素飽和度低下 [192件]）および「代謝および栄養障害」（全体601件、体液貯留 [296件]、水分過負荷 [165件]）であった（5.3.6.2 Page.418-453参照）。

MD-711の承認以降、重要な安全性情報は新たに得られておらず、本PBRERにおいても、ベネフィット・リスクのバランスは良好であり、ベネフィット・リスク情報に変更はないと記載されている。

本PBRERにおいて、MD-711の重要なリスクは、重要な特定されたリスクとして肝機能障害患者における安全性、重要な潜在的リスクとしてCYP2C8阻害剤または誘導剤の併用、不足情報として18歳未満の患者における安全性とされている。なお、MD-711の米国添付文書で

は、市販後に特定された副作用として血管浮腫の記載があり<sup>3)</sup>、過去の PBRER において、血管浮腫は重要なリスクとされていた。しかしながら、2020 年 5 月 21 日までに報告された血管浮腫は 16 例のみと稀であり、いずれも致命的な転帰に至っていないことから、本 PBRER では、重要なリスクから削除されている。

\*：本 PBRER では累積推定使用患者数は示されていない。United Therapeutics 社が 2020 年 7 月 21 日付で作成した治験薬概要書によると、米国における累積推定使用患者数は 16,638 例であった。

### 2.5.5.11 まとめ

PAH 患者における安全性について、国内第 II/III 相試験 (MD711102 試験)、海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験) および海外第 IV 相試験 (RIN-PH-401 試験および RIN-PH-403 試験) の成績に基づき評価した。

有害事象は、いずれの試験においても、投与経路に特異的な事象 (咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛等) および他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも添付文書に記載のある事象<sup>1),2)</sup> (頭痛、潮紅、ほてり、悪心、浮動性めまい等) が主に認められた。MD711102 試験全体 (主要期および継続期 I) において、死亡および重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、17 例中 1 例 (肺炎および肺血栓症) に認められた。肺炎および肺血栓症は、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、転帰は回復または軽快であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、17 例中 1 例 (咳嗽および咽喉刺激感) のみに認められた。咳嗽および咽喉刺激感は、いずれも軽度であったものの、被験者による希望で治験を中止し、転帰は回復であった。LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験、RIN-PH-401 試験ならびに RIN-PH-403 試験で認められた死亡は、いずれも治験薬 (試験薬) との因果関係を「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。重篤な有害事象および重度の有害事象についても、多くが治験薬 (試験薬) との因果関係を「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象について、LRX-TRIUMPH 001 試験の MD-711 群および RIN-PH-401 試験における発現率は、それぞれ 6.1% (7/115 例) および 6.8% (5/73 例) であった。MD-711 を長期間 (平均 2.3 年、最長 5.4 年) 投与した LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における発現率は 24.8% (51/206 例) であったものの、最も高頻度に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (原疾患の悪化) であった。また、認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、多くが治験薬との因果関係を「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性有害事象と全身性有害事象に大別し、MD711102 試験の成績を LRX-TRIUMPH 001 試験と比較した。その結果、局所性有害事象においても全身性有害事象においても、国内におけるリスクは海外におけるリスクを超えるものではないと考えた。加えて、MD-711 の薬理学的特性に基づき、また、MD-711 の米国添付文書<sup>3)</sup> および既承認のトレプロスチニル注射剤 (トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg) の国内添付文書<sup>4)</sup> で注意喚起している事象を参考に特定した注目すべき有害事象 (低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少) についても、国内におけるリスクが海外におけるリスクを超えるものではないと考えた。また、低血圧事象、失神、出血性事象および血小板減少について、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験の成績をトレプロスチニル注射剤の臨床試験成績と比較した結果、MD-711 (吸入剤) におけるリスクは注射剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。

なお、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験の成績を、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤であるイロprost (吸入剤) およびセレキシパグ (経口剤) の主要な臨床試験と比較した (付表 2.5.5-1 参照)。各臨床試験の実

施時期、組入れ基準および評価期間等の違いにより、正確に比較することは困難であるものの、MD-711におけるリスクは、有害事象の発現率、重篤性、処置等を踏まえ、イロプロストおよびセレキシパグにおけるリスクを超えるものではないと考えた。また、これらの臨床試験における副作用について、頭痛、下痢および悪心\*の発現率を比較した（付表 2.5.5-2 参照）。MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験における頭痛、下痢および悪心の発現率は、MD711102 試験はセレキシパグの国内臨床試験、LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験はセレキシパグの海外第 III 相試験とそれぞれ比較して、いずれも低値であった。

\*: セレキシパグの海外第 III 相試験 (AC-065A302 試験) における治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、セレキシパグ群の発現率がプラセボ群と比較して 1% よりも高値であった事象<sup>11)</sup>

#### 2.5.5.12 付録

付表 2.5.5-1 MD-711、イロプロストおよびセレキシパグの PAH 患者を対象とした国内臨床試験および海外第 III 相試験成績の比較

| 治験薬                  | MD-711                      |  |          | イロプロスト <sup>12)</sup>                                      |          |                                |          | セレキシパグ <sup>13)</sup>                |          |                            |          |                        |          |  |          |   |          |                               |          |                               |     |        |
|----------------------|-----------------------------|--|----------|--|----------|--------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|----------------------------|----------|------------------------|----------|--|----------|---|----------|-------------------------------|----------|-------------------------------|-----|--------|
|                      | 国内/海外                       | 国内                                     | 海外       | 国内   |          | 海外                             |          | 国内                                   |          | 海外                         |          |                        |          |  |          |   |          |                               |          |                               |     |        |
| 試験番号                 | MD711102<br>試験 <sup>a</sup> | LRX-<br>TRIUMPH 001<br>試験 <sup>b</sup> |          | LRX-<br>TRIUMPH 001<br>試験の非盲検<br>長期継続投与<br>試験 <sup>c</sup> |          | 15503 試験 <sup>d</sup><br>主要投与期 |          | 15503 試験 <sup>d</sup><br>長期継続<br>投与期 |          | ME97218<br>試験 <sup>e</sup> |          | 303045 試験 <sup>f</sup> |          | AC-065A201<br>試験 <sup>g</sup><br>16 週間 |          | AC-065A201<br>試験 <sup>g</sup><br>長期投与期間 |          | AC-065A302<br>試験 <sup>h</sup> |          | AC-065A303<br>試験 <sup>i</sup> |     |        |
|                      |                             | (17 例)                                 | (115 例)  | (206 例)  | (27 例)   | (22 例)                         | (101 例)  | (71 例)                               | (37 例)   | (37 例)                     | (575 例)  | (218 例)                |          |  |          |   |          |                               |          |                               |     |        |
|                      | 発現<br>例数                    | 発現率<br>(%)                             | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)   | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)                     | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)                           | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)                 | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)             | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)                             | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)                              | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)                    | 発現<br>例数 | 発現率<br>(%)                    |     |        |
| 有害事象                 | 17                          | (100.0)                                | 101      | (87.8)   | 197      | (95.6)                         | 25       | (92.6)                               | 22       | (100.0)                    | 91       | (90.1)                 | 67       | (94.4)                                 | 36       | (97.3)                                  | 37       | (100.0)                       | 565      | (98.3)                        | 209 | (95.9) |
| 副作用 <sup>j</sup>     | 17                          | (100.0)                                | 88       | (76.5)   | 130      | (63.1)                         | 20       | (74.1)                               | 17       | (77.3)                     | 72       | (71.3)                 | 42       | (59.2)                                 | 35       | (94.6)                                  | 37       | (100.0)                       | 515      | (89.6)                        | 175 | (80.3) |
| 死亡                   | 0                           | ( 0.0)                                 | 0        | ( 0.0)   | 22       | (10.7)                         | 0        | ( 0.0)                               | 0        | ( 0.0)                     | 1        | ( 1.0)                 | 15       | (21.1)                                 | 0        | ( 0.0)                                  | 2        | ( 5.4)                        | 49       | ( 8.5)                        | 55  | (25.2) |
| 重篤な有害事象              | 1                           | ( 5.9)                                 | 9        | ( 7.8)   | 106      | (51.5)                         | 2        | ( 7.4)                               | 2        | ( 9.1)                     | 29       | (28.7)                 | 50       | (70.4)                                 | 4        | (10.8)                                  | 11       | (29.7)                        | 224      | (39.0)                        | 88  | (40.4) |
| 治験薬の投与中止に<br>至った有害事象 | 1                           | ( 5.9)                                 | 7        | ( 6.1)   | 51       | (24.8)                         | 2        | ( 7.4)                               | 2        | ( 9.1)                     | 5        | ( 5.0)                 | 23       | (32.4)                                 | 1        | ( 2.7)                                  | 8        | (21.6)                        | 182      | (31.7)                        | 52  | (23.9) |

a : 20██年█月～実施中であり、安全性の評価期間は最長 52 週間である。

b : 2005 年 6 月～20██年█月に実施され、投与期間は 12 週間であった。

c : 20██年█月～20██年█月に実施され、投与期間は平均 2.3 年、最長 5.4 年であった。

d : 2012 年 6 月～2014 年 12 月に実施され、投与期間は主要投与期が 12 週間、長期継続投与期が 40 週間であった。

e : 原発性肺高血圧症または二次性肺高血圧症患者を対象に、1999 年 8 月～2001 年 4 月に実施され、投与期間は 12 週間であった。

f : 原発性肺高血圧症または二次性肺高血圧症患者を対象に、1999 年 8 月～2005 年 8 月に実施され、投与期間は 24 ヶ月間またはイロプロストの承認時もしくは薬価収載時までであった。

g : 実施時期、長期投与期間の投与期間ともに、審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）<sup>13)</sup>からは特定できず

h : 実施時期、投与期間ともに、審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）<sup>13)</sup>からは特定できず

i : 実施時期、投与期間ともに、審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）<sup>13)</sup>からは特定できず

j : イロプロストおよびセレキシパグは、審査報告書<sup>12), 13)</sup>の「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」を示した。

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.1.3、資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.2.2-1、Table 12.2.2-2、12.3.1.1、Table 12.3.1.2-1、Table 12.3.1.3.2-1、資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-3、Table 12-4、12.3.1.1、Table 12-7、Table 12-9 より作成

付表 2.5.5-2 MD-711、イロプロストおよびセレキシパグの PAH 患者を対象とした国内臨床試験および海外第 III 相試験における副作用

| 治験薬  | MD-711                      |  |  | イロプロスト <sup>12)</sup>          |                                      |                            |                        | セレキシパグ <sup>13)</sup>                  |   |                               |                               |
|------|-----------------------------|--|--|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------------|--|---|-------------------------------|-------------------------------|
|      | 国内/海外                       | 国内                                     | 海外   | 国内                             |                                      | 海外                         |                        | 国内                                     |   | 海外                            |                               |
| 試験番号 | MD711102<br>試験 <sup>a</sup> | LRX-<br>TRIUMPH 001<br>試験 <sup>b</sup> | LRX-<br>TRIUMPH 001<br>試験の非盲検<br>長期継続投与<br>試験 <sup>c</sup> | 15503 試験 <sup>d</sup><br>主要投与期 | 15503 試験 <sup>d</sup><br>長期継続<br>投与期 | ME97218<br>試験 <sup>e</sup> | 303045 試験 <sup>f</sup> | AC-065A201<br>試験 <sup>g</sup><br>16 週間 | AC-065A201<br>試験 <sup>g</sup><br>長期投与期間 | AC-065A302<br>試験 <sup>h</sup> | AC-065A303<br>試験 <sup>i</sup> |
|      | (17 例)                      | (115 例)                                | (206 例)  | (27 例)                         | (22 例)                               | (101 例)                    | (71 例)                 | (37 例)                                 | (37 例)                                  | (575 例)                       | (218 例)                       |
|      | 発現<br>例数                    | 発現<br>例数                               | 発現<br>例数   | 発現<br>例数                       | 発現<br>例数                             | 発現<br>例数                   | 発現<br>例数               | 発現<br>例数                               | 発現<br>例数                                | 発現<br>例数                      | 発現<br>例数                      |
|      | 発現率<br>(%)                  | 発現率<br>(%)                             | 発現率<br>(%)   | 発現率<br>(%)                     | 発現率<br>(%)                           | 発現率<br>(%)                 | 発現率<br>(%)             | 発現率<br>(%)                             | 発現率<br>(%)                              | 発現率<br>(%)                    | 発現率<br>(%)                    |
| 頭痛   | 10 (58.8)                   | 39 (33.9)                              | 45 (21.8)  | 10 (37.0)                      | 9 (40.9)                             | 28 (27.7)                  | 7 (9.9)                | 23 (62.2)                              | 27 (73.0)                               | 353 (61.4)                    | 115 (52.8)                    |
| 下痢   | 2 (11.8)                    | 8 (7.0)                                | 3 (1.5)  | 2 (7.4)                        | -                                    | -                          | -                      | 16 (43.2)                              | 17 (45.9)                               | 207 (36.0)                    | 62 (28.4)                     |
| 悪心   | 3 (17.6)                    | 17 (14.8)                              | 26 (12.6)  | 2 (7.4)                        | -                                    | -                          | -                      | 13 (35.1)                              | 14 (37.8)                               | 155 (27.0)                    | 35 (16.1)                     |

AC-065A302 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、セレキシパグ群の発現率がプラセボ群と比較して 1% よりも高値であった有害事象（頭痛、下痢、悪心）<sup>11)</sup>を示した。

イロプロストおよびセレキシパグは、審査報告書<sup>12), 13)</sup>の「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」を示した。

審査報告書（平成 27 年 8 月 10 日）<sup>12)</sup>から特定できない発現例数は「-」とした。

a：20 年 月 月～実施中であり、安全性の評価期間は最長 52 週間である。

b：2005 年 6 月～20 年 月に実施され、投与期間は 12 週間であった。

c：20 年 月 月～20 年 月に実施され、投与期間は平均 2.3 年、最長 5.4 年であった。

d：2012 年 6 月～2014 年 12 月に実施され、投与期間は主要投与期が 12 週間、長期継続投与期が 40 週間であった。

e：原発性肺高血圧症または二次性肺高血圧症患者を対象に、1999 年 8 月～2001 年 4 月に実施され、投与期間は 12 週間であった。発現例数は、被験者数および発現率を用いて算出した。

f：原発性肺高血圧症または二次性肺高血圧症患者を対象に、1999 年 8 月～2005 年 8 月に実施され、投与期間は 24 ヶ月間またはイロプロストの承認時もしくは薬価収載時までであった。

g：実施時期、長期投与期間の投与期間ともに、審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）<sup>13)</sup>からは特定できず。

h：実施時期、投与期間ともに、審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）<sup>13)</sup>からは特定できず。

i：実施時期、投与期間、発現例数ともに、審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）<sup>13)</sup>からは特定できず。発現例数は、被験者数および発現率を用いて算出した。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.3、資料番号 5.3.5.3.1 TAE302(2)、TAE402(2)より作成

### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤である。トレプロスチニルは米国の United Therapeutics 社（以下、UT 社）によって開発された PGI<sub>2</sub> 誘導体であり、血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。本剤は 2021 年 7 月時点において、米国（2009 年）、イスラエル（2010 年）およびアルゼンチン（2015 年）の 3 カ国で肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬として承認されている。また、トレプロスチニルを有効成分とする注射剤は現在 30 カ国以上で PAH 治療薬として承認されており、国内では、持田製薬株式会社が 2014 年にトレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg として、効能・効果「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）」の適応症で製造販売承認を取得した。

本申請に際し持田製薬株式会社が新たに実施した臨床試験は、健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（MD711101 試験）および PAH 患者を対象とした第 II/III 相試験（MD711102 試験）の 2 試験である。

#### 2.5.6.1 治療の背景

##### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

PAH は肺動脈内腔の狭窄などにより肺血管抵抗（PVR）が増大し、肺動脈圧が上昇することで、右心負荷が増大して右心不全をきたす疾患であり、安静時に右心カテーテル検査で実測した平均肺動脈圧（mean PAP）が 25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg 以下、かつ PVR が 3 Wood 単位を超える状態と定義されている。肺高血圧症は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称で、PAH は病因・病態から肺高血圧症を 5 つの群に分類した中の第 1 群に該当する。第 1 群には特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）、薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症および各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症などが含まれる<sup>1)</sup>。

PAH は希少疾病であり、国内で特定医療費（指定難病）受給者証の交付を受けている PAH 患者は令和元年度で 3,934 人であった<sup>2)</sup>。

PAH の早期には、肺循環系の予備能は減少しても心拍出量は保たれるため無症状であるが、労作時にはそれに見合った心拍出量を駆出することができないため、労作時呼吸困難、易疲労感、胸痛、失神、咳嗽などの自覚症状を認めるようになる。進行するにつれて右心負荷に伴う右室肥大、右室壁肥厚が起こり、それに伴って左室側への心室中隔の扁平化が起こり、左室機能障害も呈するようになる。また、右室の代償不全が起こると、右心不全症状（下肢浮腫、肝うっ血、胸水）も認められる。早期発見が難しく、比較的若い人に発症し、十分な治療がなされないと数年以内に死亡する難病である。

##### 2.5.6.1.2 現行の治療

「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」において、PAH と確定診断された場合は速やかに肺血管拡張薬を中心とした薬物治療を開始することが推奨されており、あらゆる内科的治療に反応しない場合は肺移植などの外科的治療が適用される。肺血管拡張薬として

は、現在、PAHの発症機序に関連するとされるプロスタサイクリン経路、エンドセリン経路および一酸化窒素経路の3経路を標的とした薬剤が用いられている<sup>1)</sup>。プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤には、注射剤、吸入剤、経口剤があり、エンドセリン経路および一酸化窒素経路を標的とした薬剤は経口剤があるが<sup>1)</sup>、本剤はプロスタサイクリン経路を標的とした吸入剤に該当する。

「肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）」では、肺血管拡張薬の治療選択を決定する際、予後のリスク分類を行い、低リスク例および中リスク軽症例では、合併症などを考慮して内服あるいは吸入薬を選択し、重症度や改善度に応じて、単剤あるいは併用で投与する。中リスク重症例では、プロスタサイクリン経路を標的とした静注あるいは皮下注剤を優先した初期併用療法を施行する。高リスク例では、プロスタサイクリン経路を標的としたエポプロステノール静注を優先させて初期併用療法を施行し、静注にリスクがある、または静注が難しい症例では、皮下注を含む初期併用療法を行う旨が記載されている<sup>1)</sup>。

前述のとおり、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤のうち、注射剤と吸入剤および経口剤では臨床的位置付けが異なるが、注射剤は、持続皮下投与に関連した注入部位局所反応や持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染のリスクを伴うほか、24時間持続投与のため持続注入ポンプを常時携帯する必要があり、患者の行動が制限される<sup>3)</sup>ため、導入のハードルが高い。一方、吸入剤は、携帯型ネブライザを用いた非侵襲的な投与が可能であり、目標臓器である肺に薬剤が直接届くため肺特異性が高く、全身性有害事象の発現リスクが低いと言われている<sup>4)</sup>。経口剤については、最も簡便な投与経路であり、本邦において、ベラプロストとセレキシパグがPAH治療薬として承認されているが、ベラプロストは欧米においてPAH治療薬として承認されておらず、推奨度は高くない（2.5.1.3.1項の表2.5.1-2参照）。セレキシパグについては、長期的な病状悪化および死亡の抑制効果が検証された薬剤であり<sup>1)</sup>、多くのPAH患者に使用されているが、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の中で、有害事象による中止のリスクが高いとの報告もあり、頭痛、下痢、悪心などの全身性有害事象が発現し、中止を余儀なくされるケースがある<sup>5)</sup>。

吸入剤は主に安全性の観点で選択されやすい投与経路であるが、現在国内で上市されている吸入剤のイロプロストは、消失半減期が短く1日に6回～9回の頻回な吸入を必要とすることに加え、吸入準備や洗浄等のメンテナンスが煩雑であることから、患者のコンプライアンス低下につながる可能性が指摘されている<sup>3), 4), 14)</sup>。本剤は、消失半減期がイロプロストと比較して長く、1日に必要とする吸入回数は4回である。さらに、本剤の投与に使用するネブライザについても、吸入準備や洗浄等のメンテナンスがイロプロストの投与に使用するネブライザと比較して簡便であることから、吸入に要する一連の時間（総投与時間）が短縮されることが期待される。

### 2.5.6.2 ベネフィット

#### (1) 有効性

PAHの臨床試験におけるエンドポイントとして、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ことが報告され<sup>6)</sup>、PVRを体表面積で補正した肺血管抵抗係数

(PVRI)とともにPAH治療薬の効果判定に用いられている。また、運動耐容能の指標である6分間歩行距離も、PAH患者の生命予後を予測する重要な指標と考えられており<sup>6,7)</sup>、現在までに承認されているPAH治療薬の第III相試験の多くで主要エンドポイントとして用いられてきた<sup>1)</sup>。なお、6分間歩行距離の変化量について、Benzaらは、PAH患者を対象とした短期試験において12週時の6分間歩行距離がベースライン時より20m以上改善した患者は、その後の予後がよいことを報告している<sup>8)</sup>。

PAH患者を対象に本剤を投与したMD711102試験において、主要エンドポイントである12週時におけるPVRIの投与前からの変化率(平均値±標準偏差[両側95%信頼区間])は、治験薬投与前で $-19.23 \pm 26.82\%$  [ $-33.02, -5.44\%$ ]、最良値(各被験者における投与後15分または30分の算出値のうち、より低い値、以下同様)で $-39.43 \pm 25.53\%$  [ $-52.55, -26.30\%$ ]であり、12週時の治験薬投与前、最良値ともに、統計学的に有意な低下が認められた。

MD711102試験の12週時におけるPVRIの最良値の投与前からの変化率または変化量を、他のプロスタサイクリン経路を標的としたイロprost(評価時期:12週時)およびセレキシパグ(評価時期:16週時)の成績と比較したところ、大きな相違はなく、MD711102試験で認められたPVRIの低下は、臨床的意義のある低下と考えられた。

また、MD711102試験の副次エンドポイントである6分間歩行距離の変化量について、12週時におけるピーク時(治験薬投与後10分~60分、以下同様)の6分間歩行距離の投与前からの変化量の平均値±標準偏差[両側95%信頼区間]は $24.8 \pm 34.2$  m [7.2, 42.3 m]、中央値は34.0 mであった。平均値、中央値ともに、Benzaらが報告している予後改善が見込まれる閾値(20 m)を超えていた。同じく副次エンドポイントである12週時におけるトラフ時(直前の治験薬投与から4時間以上経過後、以下同様)の6分間歩行距離の投与前からの変化量の平均値±標準偏差[両側95%信頼区間]は、 $17.8 \pm 35.5$  m [ $-0.5, 36.0$  m]、中央値は23.0 mであり、中央値については、ピーク時だけでなくトラフ時においても20 mを超えていた。さらに、24週時におけるピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量の平均値±標準偏差[両側95%信頼区間]は $28.1 \pm 30.7$  m [11.1, 45.1 m]、中央値は29.0 mであり、有効性が維持されていた。MD711102試験の12週時におけるピーク時6分間歩行距離の投与前からの変化量を、他のプロスタサイクリン経路を標的としたイロprost(評価時期:12週時)およびセレキシパグ(評価時期:16週時)の成績と比較したところ、大きな相違はなく、MD711102試験で認められた6分間歩行距離の延長は、臨床的意義のある延長と考えられた。

なお、MD711102試験の登録例17例中12例(70.6%)において、12週時におけるPVRIおよびピーク時6分間歩行距離のいずれにおいても改善が認められ、その他の5例については、4例でPVRIの改善、1例でピーク時6分間歩行距離の改善が認められた。すなわち、17

例全例で、PVRI およびピーク時 6 分間歩行距離のいずれかで改善が認められた。また、登録例 17 例中 9 例 (52.9%) が他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の前治療歴を有しており、そのうち 7 例 (41.2%) はセレキシパグの前治療歴を有していたが、セレキシパグの前治療歴を有す 7 例中 4 例は、PVRI の変化率およびピーク時 6 分間歩行距離のいずれにおいても改善が認められた。

長期投与時の成績について、24 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量の平均値  $\pm$  標準偏差 [両側 95%信頼区間] は、それぞれ  $28.1 \pm 30.7$  m [11.1, 45.1 m] および  $36.3 \pm 55.0$  m [7.0, 65.6 m]、中央値は、それぞれ 29.0 m および 39.0 m であり、有効性が維持されていた (2.7.3.2.1.2.6 項参照)。また、WHO 機能分類の投与前からの変化についても、いずれの評価時期においても改善した被験者は認められたが、悪化した被験者は認められなかった。

PAH 患者 (NYHA 心機能分類 III 度または IV 度) を対象に本剤またはプラセボを投与した海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験) の主要エンドポイントである、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量について、本剤群とプラセボ群の差の中央値 [両側 95%信頼区間] は 20.0 m [8.0, 32.8 m] であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に改善した。また、副次エンドポイントである 12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量についても、両群間の差の中央値 [両側 95%信頼区間] は 13.7 m [4.0, 24.8 m] であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に改善した。さらに、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験において、24 ヶ月時までのピーク時 6 分間歩行距離は、ベースライン時 (LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群だった被験者は、LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時をベースラインとした) と比較して有意に改善した。

以上より、本剤は、国内 PAH 患者において、PAH 治療薬に求められる PVRI および運動耐容能の改善が認められており、海外 PAH 患者と同様に、また、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤と同様に、有効性が期待できると考えた。

## (2) 利便性

PAH 治療における吸入剤は、目標臓器である肺に薬剤が直接届くため肺特異性が高く、全身性有害事象の発現リスクが低いと言われており<sup>4)</sup>、携帯型ネブライザを用いた非侵襲的な投与が可能である。そのため、持続皮下投与に関連した注入部位局所反応や持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染等の理由で注射剤が導入できないケース、経口剤の全身性有害事象で投与継続が難しいケースなどに吸入剤が選択されることが想定される。また、吸入剤は、肺内のより換気が良い場所に優先的に送達され、障害されている肺胞の血管拡張に伴う血流量増加が抑制されることから、換気血流比不均等も生じにくいと考えられており<sup>9)</sup>、特に強皮症などの結合組織病に伴う PAH で低酸素血症の悪化が懸念され、PAH 治療を躊躇するケースなどにも選択されることが想定される。一方、現在国内で上市されている吸入剤のイロprostは、消失半減期が短く 1 日に 6 回～9 回の頻回な吸入を必要とすることに

加え、吸入準備や洗浄等のメンテナンスが煩雑であることから、患者のコンプライアンス低下につながる可能性が指摘されている<sup>3), 4), 14)</sup>。

本剤は、消失半減期がイロプロストと比較して長く、1日に必要とする吸入回数は4回である。さらに、本剤の投与に使用するネブライザについても、表 2.5.6-1 に示すとおり、吸入準備や洗浄等のメンテナンスがイロプロストの投与に使用するネブライザと比較して簡便であることから、吸入に要する一連の時間（総投与時間）が短縮されることが期待される。

イロプロストから切り替えたときの本剤の安全性および有効性を検討した RIN-PH-401 試験の結果<sup>15)</sup>、QOL（CAMPHOR 質問票、TSQM 質問票、薬物投与活動質問票、PIC 質問票）の改善が認められており、薬物投与活動質問票の評価結果より、イロプロストから MD-711 への切替えにより、1日あたりの吸入時間は平均 53.2 分短縮されて 13.0 分となり、1日あたりの総投与時間は平均 79.3 分短縮されて 39.1 分となった（2.5.4.4.5 項参照）。

表 2.5.6-1 本剤とイロプロストの投与に使用するネブライザの比較

| 項目            | 本剤                     | イロプロスト                          |
|---------------|------------------------|---------------------------------|
| 薬液容器          | プラスチックアンプル             | ガラスアンプル                         |
| アンプルの使用本数     | 1日1本                   | 1日6本～9本 <sup>a</sup>            |
| ネブライザへの薬液充填頻度 | 1日1回                   | 1日6回～9回 <sup>a</sup>            |
| ネブライザの洗浄頻度    | 1日1回<br>週1回チャンバー内の拭き掃除 | 1日6回～9回 <sup>a</sup><br>週1回煮沸洗浄 |

a：吸入回数（1日6回～9回）に応じて変動する。

以上より、本剤は既存の吸入剤にない特徴を有しており、国内の PAH 治療における新たな選択肢として PAH 患者の生活の質の向上に貢献できるものとする。

### 2.5.6.3 リスク

本剤の PAH 患者における安全性については、国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）、海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験）および海外第 IV 相試験（RIN-PH-401 試験および RIN-PH-403 試験）の成績に基づき評価した。

有害事象は、いずれの試験においても、投与経路に特異的な事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛等）および他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも添付文書に記載のある事象<sup>10), 11)</sup>（頭痛、潮紅、ほてり、悪心、浮動性めまい等）が主に認められた。

MD711102 試験では、52 週間の長期投与において良好な忍容性が認められ、死亡および重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、17 例中 1 例（肺炎および肺血栓症）に認められたが、治験薬との因果関係は、治験責任医師により「関連なし」と判断され、転帰は回復または軽快であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、17 例中 1 例（咳嗽および咽喉刺激感）に認められた。いずれも軽度であったものの、被験者による希望で治験を中止し、転帰は回復であった。

本剤の投与経路に基づき、有害事象を局所性有害事象と全身性有害事象に大別し、MD711102 試験の成績を LRX-TRIUMPH 001 試験の成績と比較した。その結果、局所性有害事象において

も全身性有害事象においても、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。加えて、本剤の薬理学的特性に基づき、また、本剤の米国添付文書<sup>12)</sup>および既承認のトレプロスト注射液の国内添付文書<sup>13)</sup>で注意喚起している事象を参考に特定した注目すべき有害事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少）についても、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。また、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験の成績をトレプロスト注射液の臨床試験成績と比較し、吸入剤におけるリスクは注射剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。

なお、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験の成績を他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（イロプロストおよびセレキシパグ）の主要な臨床試験成績と比較したところ、各臨床試験の実施時期、組入れ基準、評価期間等に違いがあり正確な比較は困難であったものの、有害事象の発現率、重篤性、処置等を踏まえ、本剤におけるリスクは他剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。また、セレキシパグで中止を余儀なくされるケースがあるとされている頭痛、下痢および悪心（2.5.6.1.2 項参照）については、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験における発現率をセレキシパグの主要な臨床試験における発現率と比較したところ、セレキシパグの発現率に比し、本剤の発現率はいずれも低値であった。

以上を踏まえ、本剤のリスクとして、トレプロスト注射液のリスクと同様に以下を設定し、RMP を策定した（1.11 項参照）。

重要な特定されたリスク：

- ・出血
- ・血圧低下、失神
- ・肺静脈閉塞性疾患を有する患者
- ・甲状腺機能亢進症

重要な潜在的リスク：

- ・血小板減少、好中球減少

なお、肺静脈閉塞性疾患を有する患者は、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験では除外したため、臨床試験成績からは評価不能であったが、本剤を含む肺血管拡張薬を肺静脈閉塞性疾患を有する患者に投与することにより肺循環血流量が増加し、生命に危険を及ぼす可能性のある肺水腫および肺うっ血を招く危険性が考えられることからリスクに設定した。また、甲状腺機能亢進症および好中球減少については、MD711102 試験ならびに LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験では重篤な副作用は認められなかったものの、注射剤における臨床試験成績および市販後の成績に基づきリスクに設定した。

これらのリスクについては、いずれもリスク最小化活動として、添付文書で注意喚起することとする。なお、前述した高頻度に認められた有害事象については、添付文書のその他の副作用の項で適切に情報提供することとする。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

MD711102 試験の成績より、本剤の 12 週時における PVRI の投与前からの変化率は低下が認められ、12 週時におけるピーク時およびトラフ時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量は延長することが確認された。52 週間の長期投与においても、有効性は維持されていた。また、LRX-TRIUMPH 001 試験の成績より、本剤の 12 週時におけるピーク時およびトラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量は、プラセボ群と比較して有意に改善し、有効性が検証された。MD711102 試験の成績を他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（イロprost およびセレキシパグ）の成績と比較したところ、大きな相違はなく、MD711102 試験で認められた PVRI の低下や 6 分間歩行距離の延長は、臨床的意義のある変化と考えられた。これより、国内 PAH 患者においても海外 PAH 患者と同様に、また、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤と同様に、有効性が期待できると考えた。

PAH 治療における吸入剤は、目標臓器である肺に薬剤が直接届くため肺特異性が高く、全身性有害事象の発現リスクが低いと言われており<sup>4)</sup>、携帯型ネブライザを用いた非侵襲的な投与が可能である。そのため、持続皮下投与に関連した注入部位局所反応や持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染等の理由で注射剤が導入できないケース、経口剤の全身性有害事象で投与継続が難しいケースなどに吸入剤が選択されることが想定される。また、吸入剤は、肺内のより換気が良い場所に優先的に送達され、障害されている肺胞の血管拡張に伴う血流量増加が抑制されることから、換気血流比不均等も生じにくいと考えられており<sup>9)</sup>、特に強皮症などの結合組織病に伴う PAH で低酸素血症の悪化が懸念され、PAH 治療を躊躇するケースなどにも選択されることが想定される。既承認の吸入剤である類薬のイロprost は、1 日に 6 回～9 回の頻回な吸入を必要とすることに加え、吸入準備や洗浄等のメンテナンスが煩雑であるのに対し<sup>3), 4), 14)</sup>、本剤は、1 日に必要とする吸入回数は 4 回であり、本剤の投与に使用するネブライザについても、吸入準備や洗浄等のメンテナンスがイロprost の投与に使用するネブライザと比較して簡便であることから、PAH 治療における新たな選択肢として PAH 患者の生活の質の向上に貢献できるものとする。

安全性については、本剤の国内外の臨床試験成績を比較し、国内におけるリスクは海外で認められたリスクを超えるものではないと考えた。また、本剤の国内外の臨床試験成績をトレprost 注射液の臨床試験成績と比較し、吸入剤におけるリスクは注射剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。なお、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（イロprost およびセレキシパグ）の臨床試験成績とは、実施時期、組入れ基準、評価期間等に違いがあり正確な比較は困難であったものの、本剤におけるリスクは他剤におけるリスクを超えるものではないと考えた。また、セレキシパグで中止を余儀なくされるケースがあるとされている頭

痛、下痢および悪心については、セレキシパグの発現率と比較し、本剤の発現率はいずれも低値であった。

以上より、本剤は PAH 治療薬に求められる有効性を有し、安全性については、トレプロスト注射液のリスクを超えるものではないと考えた。本剤の臨床的位置付けは、既承認のプロスタサイクリン経路を標的とした吸入剤であるイロプロストと同様であるが、利便性がより高い有用な治療選択肢になることが期待される。

## 2.5.7 参考文献

### 2.5.7.1 2.5.1 製品開発の根拠で引用した参考文献

- 1) 一般社団法人日本循環器学会 [Internet]. Tokyo: 肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）; [cited 2021 Dec 28]; [114 pages]. Available from: [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017\\_fukuda\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf).  
<資料番号 5.4.1>
- 2) 公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター [Internet]. Tokyo: 令和元年度末現在特定医療費（指定難病）受給者証所持者数; [cited 2021 Dec 24]; [11 pages]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2021/03/koufu20201.pdf>.  
<資料番号 5.4.2>
- 3) 坂尾誠一郎. 特集, 肺高血圧症の病態と治療 2016 Up to Date: 肺高血圧症に対する肺選択的薬剤効果を目指して. 呼と循. 2016;64(6):588-92.  
<資料番号 5.4.3>
- 4) Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension. Respir Care. 2015 Jun;60(6):794-802.  
<資料番号 5.4.4>
- 5) Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019 Apr 9;8(4):481.  
<資料番号 5.4.5>
- 6) Voswinckel R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H. Inhaled treprostinil [corrected] for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med. 2006 Jan 17;144(2):149-50.  
<資料番号 5.4.6>
- 7) Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 17;48(8):1672-81.  
<資料番号 5.4.7>
- 8) Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, et al. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. Pulm Pharmacol Ther. 2008 Oct;21(5):824-32.  
<資料番号 5.4.8>
- 9) Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1433-7.  
<資料番号 5.4.9>
- 10) Richter MJ, Stollfuß B, Roitenberg A, Kleinjung F, Graeff V, Berghaus S, et al. Switching inhaled iloprost formulations in patients with pulmonary arterial hypertension: the VENTASWITCH Trial. Pulm Circ. 2018 Oct-Dec;8(4):1-7.  
<資料番号 5.4.26>

### 2.5.7.2 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価で引用した参考文献

該当資料なし

### 2.5.7.3 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価で引用した参考文献

- 1) 持田製薬株式会社. トレプロスト®注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg 添付文書. 2021 年 5 月改訂 (第 2 版) .

<添付せず>

### 2.5.7.4 2.5.4 有効性の概括評価で引用した参考文献

- 1) 一般社団法人日本循環器学会 [Internet]. Tokyo: 肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版) ; [cited 2021 Dec 28]; [114 pages]. Available from: [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017\\_fukuda\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf).

<資料番号 5.4.1>

- 2) 日本肺高血圧・肺循環学会 [Internet]. Chiba: 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) 診療ガイドライン; [cited 2021 Dec 14]; [74 pages]. Available from: [http://jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu\\_guideline.pdf](http://jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf).

<資料番号 5.4.10>

- 3) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164-72.

<資料番号 5.4.11>

- 4) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):156-63.

<資料番号 5.4.12>

- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ベンテイビス®吸入液 10µg 審査報告書. 平成 27 年 8 月 10 日.

<添付せず>

- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ウプトラビ®錠 0.2mg、同錠 0.4mg 審査報告書. 平成 28 年 8 月 16 日.

<添付せず>

- 7) アステラス製薬株式会社. ケアロード®LA 錠 60µg 添付文書. 2015 年 7 月改訂 (第 8 版) .

<添付せず>

- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. オプスミット®錠 10mg 審査報告書. 平成 27 年 2 月 2 日.

<添付せず>

- 9) グラクソ・スミスクライン株式会社. ヴォリブリス錠 2.5mg 添付文書. 2021 年 3 月改訂 (第 2 版) .

<添付せず>

- 10) ヴィアトリス製薬株式会社. レバチオ®錠 20mg、レバチオ®OD フィルム 20mg、レバチオ®懸濁用ドライシロップ 900mg 添付文書. 2021 年 9 月改訂 (第 3 版) .

<添付せず>

- 11) 日本新薬株式会社. アドシルカ®錠 20mg 添付文書. 2020 年 5 月改訂 (第 1 版) .

<添付せず>

- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. アデムパス®錠 0.5mg、同錠 1.0mg、同錠 2.5mg 審査報告書. 平成 27 年 1 月 13 日.

<添付せず>

- 13) Saji T, Myoishi M, Sugimura K, Tahara N, Takeda Y, Fukuda K, et al. Efficacy and Safety of Inhaled Iloprost in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension - Insights From the IBUKI and AIR Studies. *Circ J*. 2016;80(4):835-42.  
<資料番号 5.4.13>
- 14) Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Sep;30(9):982-9.  
<資料番号 5.4.14>
- 15) バイエル薬品株式会社. ベンテイビス®吸入液 10µg 医薬品インタビューフォーム. 2020年6月改訂 (第6版) .  
<添付せず>
- 16) 一般社団法人日本心不全学会 [Internet]. Tokyo: 血中 BNP や NT-proBNP 値を用いた心不全診療の留意点について; [cited 2021 Dec 14]; [3 pages]. Available from: <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html>.  
<資料番号 5.4.15>
- 17) 波多野将. 1-1.特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (I/HPAH) の診断と治療方針. 波多野将編. 肺高血圧症診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2020. p.29-30.  
<資料番号 5.4.16>
- 18) United Therapeutics Corp. TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2009年7月改訂.  
<資料番号 5.4.17>
- 19) Voswinckel R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H. Inhaled treprostinil [corrected] for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 17;144(2):149-50.  
<資料番号 5.4.6>
- 20) Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 17;48(8):1672-81.  
<資料番号 5.4.7>
- 21) Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, et al. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008 Oct;21(5):824-32.  
<資料番号 5.4.8>
- 22) Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 3;48(7):1433-7.  
<資料番号 5.4.9>
- 23) United Therapeutics Corp. TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2022年5月改訂  
<資料番号 5.4.18>
- 24) 持田製薬株式会社. トレプロスト®注射液 20mg、同注射液 50mg、同注射液 100mg、同注射液 200mg 添付文書. 2021年5月改訂 (第2版) .  
<添付せず>

## 2.5.7.5 2.5.5 安全性の概括評価で引用した参考文献

- 1) 日本新薬株式会社. ウプトラビ®錠 0.2mg、同錠 0.4mg 添付文書. 2021年8月改訂（第4版）.  
＜添付せず＞
- 2) バイエル薬品株式会社. ベンテイビス®吸入液 10µg 添付文書. 2020年3月改訂（第1版）.  
＜添付せず＞
- 3) United Therapeutics Corp. TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2022年5月改訂.  
＜資料番号 5.4.18＞
- 4) 持田製薬株式会社. トレプロスト®注射液 20mg、同注射液 50mg、同注射液 100mg、同注射液 200mg 添付文書. 2021年5月改訂（第2版）.  
＜添付せず＞
- 5) United Therapeutics Corp. REMODULIN® PRESCRIBING INFORMATION. 2021年7月改訂.  
＜資料番号 5.4.19＞
- 6) 佐藤幸人, 藤原久義, 鷹津良樹. 「心不全のモニタリングと治療：バイオマーカーから遠隔モニタリングまで」：心不全における心筋トロポニン測定. 日本心臓病学会誌. 2012;7(2):146-51.  
＜資料番号 5.4.20＞
- 7) ヤンセンファーマ株式会社. トラクリア®錠 62.5mg 添付文書. 2020年10月改訂（第15版）.  
＜添付せず＞
- 8) Actelion Pharmaceuticals US, Inc. TRACLEER® tablets PRESCRIBING INFORMATION. 2019年5月改訂.  
＜資料番号 5.4.21＞
- 9) グラクソ・スミスクライン株式会社. 静注用フローラン 0.5mg、同 1.5mg 添付文書. 2020年4月改訂（第3版）.  
＜添付せず＞
- 10) 持田製薬株式会社. トレプロスト®注射液 20mg、同注射液 50mg、同注射液 100mg、同注射液 200mg 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書. 2021年8月18日.  
＜添付せず＞
- 11) Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2522-33.  
＜資料番号 5.4.22＞
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ベンテイビス®吸入液 10µg 審査報告書. 平成27年8月10日.  
＜添付せず＞
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ウプトラビ®錠 0.2mg、同錠 0.4mg 審査報告書. 平成28年8月16日.  
＜添付せず＞

## 2.5.7.6 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論で引用した参考文献

- 1) 一般社団法人日本循環器学会 [Internet]. Tokyo: 肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）; [cited 2021 Dec 28]; [114 pages]. Available from: [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017\\_fukuda\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf).  
＜資料番号 5.4.1＞

- 2) 公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター [Internet]. Tokyo: 令和元年度末現在特定医療費（指定難病）受給者証所持者数; [cited 2021 Dec 24]; [11 pages]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2021/03/koufu20201.pdf>.  
＜資料番号 5.4.2＞
- 3) 坂尾誠一郎. 特集, 肺高血圧症の病態と治療 2016 Up to Date: 肺高血圧症に対する肺選択的薬剤効果を目指して. 呼と循. 2016;64(6):588-92.  
＜資料番号 5.4.3＞
- 4) Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension. *Respir Care*. 2015 Jun;60(6):794-802.  
＜資料番号 5.4.4＞
- 5) Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 9;8(4):481.  
＜資料番号 5.4.5＞
- 6) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164-72.  
＜資料番号 5.4.11＞
- 7) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the Nathan SD, Barbera JA modern management era. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):156-63.  
＜資料番号 5.4.12＞
- 8) Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Sep;30(9):982-9.  
＜資料番号 5.4.14＞
- 9) Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801914.  
＜資料番号 5.4.23＞
- 10) 日本新薬株式会社. ウプトラビ®錠 0.2mg、同錠 0.4mg 添付文書. 2021年8月改訂（第4版）.  
＜添付せず＞
- 11) バイエル薬品株式会社. ベンテイビス®吸入液 10μg 添付文書. 2020年3月改訂（第1版）.  
＜添付せず＞
- 12) United Therapeutics Corp. TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2022年5月改訂.  
＜資料番号 5.4.18＞
- 13) 持田製薬株式会社. トレプロスト®注射液 20mg、同注射液 50mg、同注射液 100mg、同注射液 200mg 添付文書. 2021年5月改訂（第2版）.  
＜添付せず＞
- 14) Richter MJ, Stollfuß B, Roitenberg A, Kleinjung F, Graeff V, Berghaus S, et al. Switching inhaled iloprost formulations in patients with pulmonary arterial hypertension: the VENTASWITCH Trial. *Pulm Circ*. 2018 Oct-Dec;8(4):1-7.  
＜資料番号 5.4.26＞

- 15) Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2013 Feb;31(1):38-44.

<資料番号 [5.4.27](#)>