MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

持田製薬株式会社

目次

略号一覧 6
2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧 8
2.7.3.1.2 試験デザインの概略 8
2.7.3.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711102 試験 8
2.7.3.1.2.2 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 9
2.7.3.1.2.3 海外第 IV 相試験：RIN-PH-401 試験 10
2.7.3.1.3 有効性評価指標 11
2.7.3.1.3.1 血行動態パラメータ 12
2.7.3.1.3.2 6 分間歩行距離 12
2.7.3.1.3.3 Borg 呼吸困難スコア 13
2.7.3.1.3.4 WHO 機能分類/NYHA 心機能分類 14
2.7.3.1.3.5 QOL 15
2.7.3.1.3.6 NT-proBNP 16
2.7.3.1.3.7 臨床症状の悪化までの時間 16
2.7.3.1.3.8 PAH の徴候および症状 16
2.7.3.1.4 有効性解析対象集団 17
2.7.3.1.5 有効性解析の統計手法 18
2.7.3.1.5.1 MD711102 試験 18
2.7.3.1.5.2 LRX-TRIUMPH 001 試験 18
2.7.3.1.5.3 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験 19
2.7.3.1.5.4 RIN-PH-401 試験 19
2.7.3.1.6 欠測データの補完方法 19
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 国内第 II/III 相試験（MD711102 試験） 19
2.7.3.2.1.1 主要エンドポイント 20
2.7.3.2.1.1.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化率 20
2.7.3.2.1.2 副次エンドポイント 23
2.7.3.2.1.2.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化量 23
2.7.3.2.1.2.2 12 週時における PVR の投与前からの変化率および変化量 24
2.7.3.2.1.2.3 12 週時における肺動脈圧の投与前からの変化率および変化量 25
2.7.3.2.1.2.4 12 週時における CO および CI の投与前からの変化率および変化量 26
2.7.3.2.1.2.5 12 週時におけるその他の血行動態パラメータの投与前からの変化率および変化量 28

2.7.3.2.1.2.6 開始時、6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 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 33
2.7.3.2.1.2.7 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 35
2.7.3.2.1.2.8 開始時、6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における Borg 呼吸困難スコアの投与前からの変化量 36
2.7.3.2.1.2.9 6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における WHO 機能分類の投与前からの変化 38
2.7.3.2.1.2.10 12 週時および 52 週時における MLWHF の投与前からの変化量 39
2.7.3.2.1.2.11 6 週時、12 週時および 52 週時における NT-proBNP 濃度の投与前からの変化量 40
2.7.3.2.1.2.12 臨床症状悪化までの時間 41
2.7.3.2.1.3 個別症例についての分析 42
2.7.3.2.1.3.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化率 44
2.7.3.2.1.3.1.1 被験者番号 [redacted] の個別分析 44
2.7.3.2.1.3.2 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 44
2.7.3.2.1.3.2.1 被験者番号 [redacted] の個別分析 44
2.7.3.2.1.3.2.2 被験者番号 [redacted] の個別分析 45
2.7.3.2.1.3.2.3 被験者番号 [redacted] の個別分析 46
2.7.3.2.1.3.2.4 被験者番号 [redacted] の個別分析 47
2.7.3.2.2 海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験） 48
2.7.3.2.2.1 主要エンドポイント 48
2.7.3.2.2.1.1 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 48
2.7.3.2.2.2 副次エンドポイント 50
2.7.3.2.2.2.1 開始時および 6 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 50
2.7.3.2.2.2.2 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 51
2.7.3.2.2.2.3 開始時、6 週時および 12 週時における Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量 52
2.7.3.2.2.2.4 6 週時および 12 週時における PAH の徴候・症状のベースライン時からの変化スコア 52
2.7.3.2.2.2.5 6 週時および 12 週時における NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化 52
2.7.3.2.2.2.6 12 週時における MLWHF のベースライン時からの変化量 53
2.7.3.2.2.2.7 臨床症状悪化までの時間 53

2.7.3.2.2.2.8 6 週時および 12 週時における NT-proBNP 濃度およびベースライン時からの変化量.....54
2.7.3.2.3 海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験［非盲検での長期継続投与試験］）.....55
2.7.3.2.3.1 各評価時期におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量.....56
2.7.3.2.3.2 各評価時期における Borg 呼吸困難スコアの変化.....57
2.7.3.2.3.3 各評価時期における PAH の徴候・症状のベースライン時からの変化.....57
2.7.3.2.3.4 各評価時期における NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化.....58
2.7.3.2.3.5 各評価時期における MLWHF のベースライン時からの変化量.....58
2.7.3.2.3.6 臨床症状悪化までの時間.....59
2.7.3.2.4 海外第 IV 相試験（RIN-PH-401）.....60
2.7.3.2.4.1 各評価時期におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量.....60
2.7.3.2.4.2 各評価時期における Borg 呼吸困難スコアのベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量.....61
2.7.3.2.4.3 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.....61
2.7.3.2.4.4 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.....62
2.7.3.2.4.5 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.....62
2.7.3.2.4.6 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.....62
2.7.3.2.4.7 各評価時期における NT-proBNP 濃度のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量.....62
2.7.3.2.4.8 各評価時期における WHO 機能分類のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量.....63
2.7.3.2.4.9 各評価時期における PAH の徴候・症状のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量.....63
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....63
2.7.3.3.1 試験対象集団.....63
2.7.3.3.1.1 対象疾患および選択・除外基準.....63
2.7.3.3.1.1.1 対象疾患.....63
2.7.3.3.1.1.2 人口統計学的特性およびその他の特性に関する主な選択・除外基準.....64
2.7.3.3.1.1.3 併用薬に関する主な選択・除外基準.....65
2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性およびその他の特性.....67

2.7.3.3.1.3 MD-711 の投与量 69
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 69
2.7.3.3.2.1 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離 69
2.7.3.3.2.2 24 週時（または 6 ヵ月時）および 52 週時（または 12 ヵ月時）におけるピーク時 6 分間歩行距離 70
2.7.3.3.2.3 12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離 71
2.7.3.3.2.4 Borg 呼吸困難スコア 72
2.7.3.3.2.5 WHO 機能分類/NYHA 心機能分類 74
2.7.3.3.2.6 MLWHF 75
2.7.3.3.2.7 NT-proBNP 濃度 76
2.7.3.3.2.8 臨床症状悪化までの時間 80
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 80
2.7.3.3.3.1 国内第 II/III 相試験（MD711102 試験） 80
2.7.3.3.3.1.1 PVRI 81
2.7.3.3.3.1.2 PVR 81
2.7.3.3.3.1.3 ピーク時 6 分間歩行距離 81
2.7.3.3.3.2 海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験） 82
2.7.3.3.3.3 部分集団解析のまとめ 83
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 83
2.7.3.4.1 海外における用法・用量選択の経緯 83
2.7.3.4.2 国内における推奨用法・用量について 86
2.7.3.4.2.1 薬物動態の成績 86
2.7.3.4.2.2 有効性の成績 87
2.7.3.4.2.3 安全性の成績 88
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 89
2.7.3.6 付録 89

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC_{inf}	Area under the 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_{last}	Area under the 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
BOCF	Baseline observation carried forward	欠測値が発生した場合、投与前の測定値（ベースライン値）を欠測値に代入して解析を行うこと
BSA	Body surface area	体表面積
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_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CO	Cardiac output	心拍出量
diastolic PAP	Diastolic pulmonary arterial pressure	肺動脈拡張期圧
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）
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
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
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
LRCF	Last rank 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から算出された順位を欠測値に代入して解析を行うこと
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure	左室拡張末期圧
mean PAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
mean RAP	Mean right arterial pressure	平均右心房圧
mITT	Modified intention-to-treat	改変された ITT
MLWHF	Minnesota living with heart failure questionnaire	ミネソタ心不全質問票
NS	Not significant	統計学的に有意ではないこと
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

略号	英語表記	日本語表記
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
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PDE5	Phosphodiesterase type-5	ホスホジエステラーゼ 5
PGI_2	Prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
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
PP/PPS	Per-protocol/Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
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
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SvO_2	Mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	Systemic vascular resistance	体血管抵抗
SVRI	Systemic vascular resistance index	体血管抵抗係数
systolic PAP	Systolic pulmonary arterial pressure	肺動脈収縮期圧
TSQM	Treatment satisfaction questionnaire of medication	薬物に対する治療満足度質問票
WHO	World health organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

MD-711 の有効性を評価する臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 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。

イロプロストから 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 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

試験番号 （国内／海外） 資料番号 資料区分	相	試験デザイン	対象	用法・用量[a]および投与期間	有効性解析対象例数
MD711102 試験 （国内） 5.3.5.2.2 評価	II/III	多施設共同、非盲検、非対照試験	PAH 患者	MD-711： 1 回 1～9 吸入を 1 日 4 回、52 週間（被験者が継続投与を希望する場合、MD-711 の製造販売承認時まで）吸入投与[b]	17 例
LRX-TRIUMPH 001 試験 （海外） 5.3.5.1.1 評価	III	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	PAH 患者[c]	MD-711 またはプラセボ： 1 回 1～9 吸入を 1 日 4 回、12 週間吸入投与	MD-711 群：115 例 プラセボ群：120 例
LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験 （海外） 5.3.5.1.2 評価	III	多施設共同、非盲検、非対照試験	LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者	MD-711： 1 回 3～12 吸入を 1 日 4 回、MD-711 の承認時まで（結果として平均 2.3 年間、最長 5.4 年間[d]）吸入投与	206 例
RIN-PH-401 試験 （海外） 5.3.5.2.3 参考	IV	多施設共同、非盲検、非対照試験	イロプロストで治療されている PAH 患者	MD-711： 1 回 3～12 吸入を 1 日 4 回、24 ヵ月間（結果として平均 32 週間、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。

2.7.3.1.2 試験デザインの概略

2.7.3.1.2.1 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 2.7.3-1 に示した。

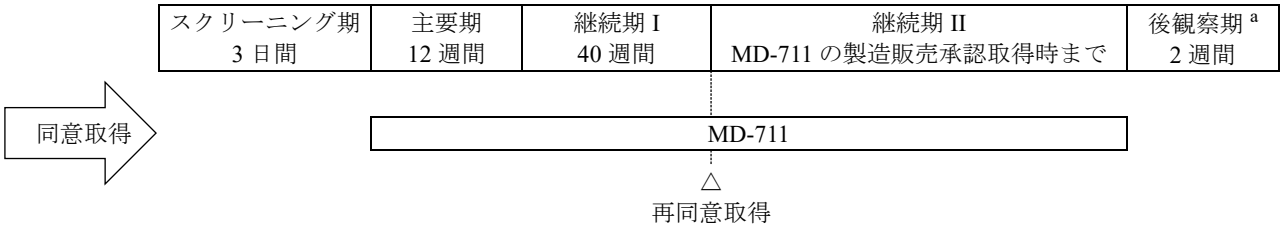
対象患者は、PAH に対して未治療の患者、または、ERA、PDE5 阻害薬もしくは sGC 刺激薬のうち、いずれか 1 剤もしくは 2 剤で既に治療されている患者とした。ERA、PDE5 阻害薬および sGC 刺激薬の用法・用量は、主要期の期間中は変更しないこととした。

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 吸入ずつ行った。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 2.7.3-1 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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。

2.7.3.1.2.2 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 週時までに、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。

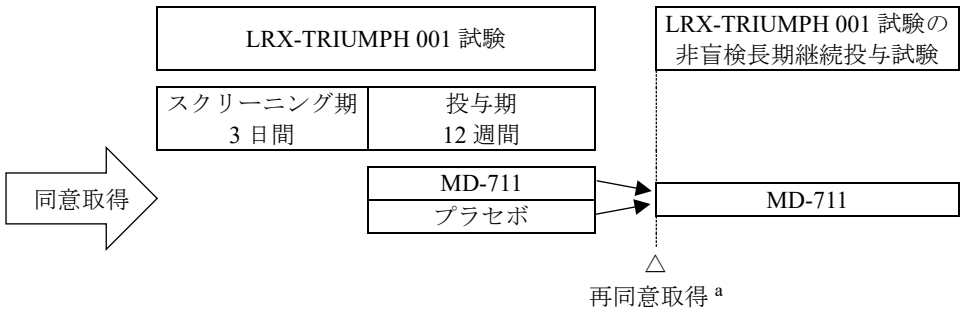
LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験は、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した PAH 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

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 2.7.3-2 に示した。

図 2.7.3-2 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。

2.7.3.1.2.3 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 ヵ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。

2.7.3.1.3 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 [1)]。

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 [2)]。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[3)]（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 [3), 4)]（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 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2 各試験の有効性評価指標

評価指標	MD711102 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験	RIN-PH-401
血行動態パラメータ	◎[a]	-	-	-
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

なお、各評価指標のベースライン値は、MD711102 試験では、スクリーニング期の値とした（以下、「投与前」と表記）。LRX-TRIUMPH 001 試験においても同様に、スクリーニング期の値とし、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 試験からの MD-711 の継続投与例ではスクリーニング期の値、プラセボからの切り替え投与例では LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時の値とした。また、RIN-PH-401 試験

においては、イロプロスト投与時の値とした（海外試験のベースライン値は、以下、いずれの試験においても「ベースライン時」と表記）。

2.7.3.1.3.1 血行動態パラメータ

血行動態パラメータは、主に右心カテーテル検査に基づく指標であり、肺高血圧症の確定診断、分類、重症度や治療効果の判定には必須の検査項目である[1)]。有効性の評価に用いた試験のうち、MD711102 試験のみ、血行動態パラメータを評価した。

表 2.7.3-3 血行動態パラメータ（測定項目）

測定項目
平均肺動脈圧（mean PAP）
肺動脈拡張期圧（diastolic PAP）
肺動脈収縮期圧（systolic PAP）
肺動脈楔入圧（PAWP）
心拍出量（CO）
平均右心房圧（mean RAP）
混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）

表 2.7.3-4 血行動態パラメータ（測定項目から算出する項目）

算出項目	算出方法
心係数（CI）	CO／体表面積（BSA）[a]
肺血管抵抗（PVR）	（mean PAP − PAWP）／CO
肺血管抵抗係数（PVRI）	（mean PAP − PAWP）／CI
体血管抵抗（SVR）	{（2×拡張期血圧 ＋ 収縮期血圧）／3 − mean RAP} ／CO
体血管抵抗係数（SVRI）	{（2×拡張期血圧 ＋ 収縮期血圧）／3 − mean RAP} ／CI

a： $BSA=0.007184\times(\text{体重（kg）})^{0.425}\times(\text{身長（cm）})^{0.725}$

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 9.5-3 を改変

MD711102 試験では、一般的に PAH に対する治療薬の効果判定は投与開始後 3 ヵ月で実施すること[5)]から「12 週時における PVRI の投与前からの変化率」を主要エンドポイントとして評価した。12 週時における PVRI は、治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分の 3 時点で算出し、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、より低い値を最良値として評価に用いた。また、「12 週時における PVRI 以外の各血行動態パラメータの投与前からの変化率」および「12 週時における各血行動態パラメータの投与前からの変化量」を副次エンドポイントとして評価した。

2.7.3.1.3.2 6 分間歩行距離

6 分間歩行距離は、血行動態指標と密接な関連があることが示され、PAH を対象とした肺血管拡張薬の多くの臨床試験において主要エンドポイントとして用いられている[1)]。有効性の評価に用いたすべての試験において、6 分間歩行距離を評価した。

各試験の 6 分間歩行距離の評価時期を表 2.7.3-5 に示した。

表 2.7.3-5　各試験の 6 分間歩行距離の評価時期

試験名	6 分間歩行距離の評価時期
MD711102 試験	投与開始時、6、12[a]、24、32、40、52 週時
LRX-TRIUMPH 001 試験	投与開始時、6、12[a] 週時
LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験 [b]	6、12、18、24、36、48、60 ヵ月時
RIN-PH-401 試験	6、12 週時、6、12 ヵ月時

a：ピーク時（治験薬投与後 10 分～60 分）とトラフ時（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）の 6 分間歩行距離を評価した。その他の評価時期ではピーク時（治験薬投与後 10 分～60 分）の 6 分間歩行距離のみを評価した。

b：ピーク時の 6 分間歩行距離を評価する計画であったが、実際は、トラフ時の測定結果も含め評価した。

MD711102 試験では、「各評価時期におけるピーク時（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」および「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」を副次エンドポイントとして評価した。

LRX-TRIUMPH 001 試験では、一般的に PAH に対する治療薬の効果判定は投与開始後 3 ヵ月で実施すること [5]から「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」を主要エンドポイントとして評価した。また、「6 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」および「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」を副次エンドポイントとして評価した。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験および RIN-PH-401 試験では、「各評価時期におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量」について評価した。

2.7.3.1.3.3　Borg 呼吸困難スコア

Borg 呼吸困難スコアは、被験者の呼吸困難の程度を被験者自身が評価するものであり、「0」は呼吸困難を感じない、「10.0」は呼吸困難が非常に強いことを示す。6 分間歩行試験終了時の呼吸困難の程度を評価するため、有効性の評価に用いたすべての試験において、Borg 呼吸困難スコアを評価した。

表 2.7.3-6　Borg 呼吸困難スコア

Borg 呼吸困難スコア	呼吸困難の度合い
0	なにも感じない
0.5	非常に弱い
1.0	かなり弱い
2.0	弱い
3.0	
4.0	やや強い
5.0	強い
6.0	
7.0	かなり強い
8.0	
9.0	
10.0	非常に強い

2.7.3.1.3.4　WHO 機能分類/NYHA 心機能分類

PAH の重症度を臨床症状により規定した重症度分類として、世界保健機関（WHO：World Health Organization）の肺高血圧症機能分類とニューヨーク心臓協会（NYHA：New York Heart Association）の心機能分類がある。両分類における各重症度レベルはほぼ同一であり、本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）では 2 つを組み合わせて NYHA/WHO 機能分類として用いている。NYHA/WHO 機能分類は、予後予測因子の 1 つであり、肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）において、NYHA/WHO 機能分類に従った治療指針が示されている [1)]。

MD711102 試験および RIN-PH-401 試験では WHO 機能分類にて、LRX-TRIUMPH 001 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では NYHA 心機能分類にて、それぞれ医師が評価した。

表 2.7.3-7　WHO 機能分類と NYHA 心機能分類 [1)]

	WHO 機能分類	NYHA 心機能分類 [a]
クラス I	身体活動に制限のない肺高血圧症患者。 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神など生じない。	通常の身体活動では無症状
クラス II	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者。 安静時には自覚症状がない。 普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。	通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される
クラス III	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者。 安静時に自覚症状がない。 普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や前失神などが起こる。	通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される
クラス IV	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者。 これらの患者の一部は右心不全の症状を呈している。 安静時にも呼吸困難および／または疲労がみられる。 どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。	どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

a：「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」では、NYHA 心機能分類は I 度、II 度、III 度、IV 度に分類されているが、本 2.7.3 項ではクラス I、クラス II、クラス III、クラス IV と表記した。

2.7.3.1.3.5　QOL

PAH 患者の日常生活における充実度・満足度を評価するため、被験者自身が質問票に回答することで QOL を評価した。LRX-TRIUMPH 001 試験では、ミネソタ心不全質問票（MLWHF）を用いて評価した。MD711102 試験では日本語訳された MLWHF を用いて評価した。RIN-PH-401 試験では CAMPHOR 質問票、TSQM 質問票、薬物投与活動質問票、PIC 質問票を用いて評価した。

MLWHF は、心不全の症状やそれに伴う活動制限に対する認識について、21 項目の質問からなる。項目は Physical Score と Emotional Score に分けられ、それらを総合して Global Score として評価する。項目ごとに「全くなかった、ほとんどなかった、とてもあった」の段階を 0～5 のスコアで示し、その合計スコア（0～105）で QOL を評価する。高スコアほど心不全関連 QOL の低下を示す。

CAMPHOR 質問票は、PAH 患者の健康に関連する生活の質に対する認識について、症状は 25 項目、活動は 15 項目、QOL は 25 項目の計 65 項目からなる。症状と QOL の分類では「はい、いいえ」の段階を 0 または 1、活動の分類では 0～2 のスコアで示し、その合計スコア（0～80）で QOL を評価する。高スコアほど健康関連 QOL の低下を示す。

TSQM は、薬剤に対する満足度に対する認識について、有効性、副作用、利便性、全般的満足度の 4 項目に分類される 14 の質問からなる。1 つの質問では「はい、いいえ」で、ほかの質問では、「もっとも満足していない、もっとも満足している」の段階を 1～5 または 1～7 のスコアで示し、各項目のスコアは 0～100 のスケールに変換し、薬剤に対する満足度を評価する。高スケールほど薬剤に対する満足度の改善を示す。

PIC 質問票は、RIN-PH-401 試験固有の評価方法で、イロプロストから MD-711 へ切り替えにあたり、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を「とてもよい、よい、同等、悪い、とても悪い」の選択肢で評価した。

薬物投与活動質問票は、RIN-PH-401 試験固有の評価方法で、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）について評価した。

2.7.3.1.3.6 NT-proBNP

NT-proBNP は、心不全の有力なバイオマーカーである[6]。肺高血圧症が重症となり、右心負荷や右心不全が生じるようになると、NT-proBNP が上昇する。NT-proBNP の測定は、心不全の程度を評価するために実施した。すべての試験で NT-proBNP を測定したが、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験においては、検体保管に問題があったため、評価していない。

2.7.3.1.3.7 臨床症状の悪化までの時間

臨床症状悪化までの時間は、RIN-PH-401 試験を除くすべての試験で評価した。各試験における臨床症状悪化の定義を表 2.7.3-8 に示した。

各試験において、定義の文言は異なるものの、臨床症状悪化の定義に大きな相違はなかった。

表 2.7.3-8 各試験の臨床症状の悪化の定義

試験名	臨床症状悪化の定義
MD711102 試験	・死亡（原因は問わない） ・肺移植を必要とする PAH の悪化 ・PAH の悪化のための入院（検査、待機的手術、事故または薬剤に関連した有害事象のための入院は該当しない） ・PAH に対する治療の追加（以下の薬剤の「使用開始」または「使用のための治験の中止」） -MD-711 以外のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（PGI_2 誘導体製剤、PGI_2 製剤、PGI_2 受容体作動薬） -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 -可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬
LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験 [a]	・死亡 ・移植 ・PAH のための入院 ・PAH に対する治療薬の追加

a： LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では、実際は「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。

2.7.3.1.3.8 PAH の徴候および症状

LRX-TRIUMPH 001 試験では PAH の徴候および症状は、肺高血圧症によく認められる 17 の徴候および症状を評価した。17 の徴候および症状を表 2.7.3-9 に示した。徴候・症状ごとにベースライン時に「なし」で評価時に「あり」であった項目を 1、ベースライン時には

「あり」で評価時に「なし」であった項目を-1、評価時にベースライン時から変化がなかった項目を 0 で示し、その合計スコアで PAH の徴候・症状を評価した。

LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では、LRX-TRIUMPH 001 試験と同様に評価する計画であったが、実際は、表 2.7.3-9 のうち浮腫、胸痛、起坐呼吸、浮動性めまい、呼吸困難、失神および疲労の発現状況を評価した。

RIN-PH-401 試験では、表 2.7.3-9 のうち疲労、呼吸困難、浮腫、浮動性めまい、失神、胸痛、起坐呼吸の発現状況を評価した。

MD711102 試験では評価しなかった。

表 2.7.3-9 PAH の徴候および症状

PAH の徴候および症状	
P2 音亢進 右心室の S3 音 右心室の S4 音 右心室隆起 三尖弁閉鎖不全による前収縮期雑音 肺動脈弁閉鎖不全による雑音 肝腫大 上半身を 45 度に傾斜したときの頸静脈怒張 浮腫	腹水 呼吸困難 起坐呼吸 浮動性めまい 失神 胸痛 動悸 疲労

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 9.5.1.2 を改変

2.7.3.1.4 有効性解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団を表 2.7.3-10 に示した。また、感度分析に用いた有効性の解析対象集団を表 2.7.3-11 に示した。

表 2.7.3-10 有効性の主要な解析対象集団

試験	解析対象集団
MD711102 試験	Full analysis set（FAS） FAS（主要期） 主要期に治験薬を投与され、有効性評価に関するデータがある被験者 FAS（継続期 I） 継続期 I に治験薬を投与され、有効性評価に関するデータがある被験者
LRX-TRIUMPH 001 試験	Intent-to-Treat population（ITT） ランダム化された被験者
LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験	治験薬を投与された被験者
RIN-PH-401 試験	試験薬を投与された被験者

表 2.7.3-11　感度分析に用いた有効性の解析対象集団

試験	解析対象集団
MD711102 試験	Per protocol set（PPS） PPS（主要期） FAS（主要期）に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者 - 投与日数が 8 週間以上の被験者 - 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 - スクリーニング期および主要期において、「禁止する治療法」を受けていない被験者 - 主要期において、併用条件を逸脱した「許容する治療法」を受けていない被験者 - 主要期において、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、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の用法・用量をスクリーニング期における用法・用量から変更されていない被験者
LRX-TRIUMPH 001 試験	modified-Intent-to-Treat population（mITT） ランダム化され、治験薬を投与された被験者
	Per-Protocol population（PP） 治験薬を少なくとも 8 週間投与され、選択除外基準を満たし、主要な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべてのランダム化された患者

2.7.3.1.5　有効性解析の統計手法

2.7.3.1.5.1　MD711102 試験

血行動態パラメータ、6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、MLWHF および NT-proBNP 濃度について、各評価時期の投与前からの変化量または変化率の要約統計量および両側 95%信頼区間を算出した。WHO 機能分類について、シフトテーブルを作成した。臨床症状悪化までの時間について、Kaplan-Meier プロットを作成し、イベント発現割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.1.5.2　LRX-TRIUMPH 001 試験

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、ベースライン時の 6 分間歩行距離および PAH の臨床分類を調整因子としたノンパラメトリック共分散分析（ANCOVA）を用いて群間比較を行った。両群間の差の中央値は Hodges-Lehmann 推定値により算出した。Borg 呼吸困難スコア、MLWHF、NYHA 心機能分類、PAH の徴候および症状および NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量について、群間比較には Wilcoxon 順位和検定を用いた。臨床的悪化までの時間について、Kaplan-Meier プロットを作成し、イベント発現割合を算出し、群間比較にはログランク検定を用いた。

2.7.3.1.5.3 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験

有効性評価について、ベースライン時と各評価時期の比較には対応のある t 検定または Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。臨床的悪化までの時間については、Kaplan-Meier プロットを作成し、イベント発現割合を算出した。

2.7.3.1.5.4 RIN-PH-401 試験

有効性評価について、ベースライン時と各評価時期の比較には Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。

2.7.3.1.6 欠測データの補完方法

各試験の欠測データの補完方法を表 2.7.3-12 に示した。

表 2.7.3-12 各試験の欠測データの補完方法

評価項目	MD711102 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験	RIN-PH-401 試験
血行動態パラメータ	補完あり [a]	-	-	-
6 分間歩行距離	補完あり [a]	補完あり [b]	補完なし	補完なし
Borg 呼吸困難スコア	補完あり [a]	補完あり [c]	補完なし	補完なし
WHO 機能分類 NYHA 心機能分類	補完あり [a]	補完あり [d]	補完なし	補完なし
QOL	補完あり [a]	補完あり [d]	補完なし	補完なし
NT-proBNP	補完あり [a]	補完なし	-	補完なし
臨床症状悪化までの時間	補完なし	補完なし	補完なし	-
PAH の徴候および症状	-	補完あり [d]	補完なし	補完なし

a：LOCF で補完した。

b：死亡または病状悪化による治験の中止、重篤な症状による 6 分間歩行試験の未実施、評価前に承認済み PAH 治療薬の追加のいずれかの場合、測定された被験者の最悪値またはその順位に基づいて補完を行った。有効性の欠如による治験の中止の場合、背景情報をマッチさせたプラセボ群の平均値またはその順位で補完した。それ以外は LOCF/LRCF で補完した。

c：死亡または病状悪化による治験の中止、重篤な症状による 6 分間歩行試験の未実施、評価前に承認済み PAH 治療薬の追加のいずれかの場合、最悪値補完を行った。それ以外の場合は LOCF で補完した。ただし、治験薬投与後の評価がない場合は BOCF で補完した。

d：死亡または病状悪化による治験の中止、評価前に承認済み PAH 治療薬の追加のいずれかの場合、最悪値補完を行った。それ以外の場合は LOCF で補完した。ただし、治験薬投与後の評価がない場合は BOCF で補完した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）

治験薬投与例は 17 例であり、このうち 16 例が主要期を完了し、1 例が主要期を中止した。主要期完了例の 16 例全例が継続期 I を完了した。なお、継続期 I 完了例の 16 例全例が継続期 II への移行について再同意し、継続期 II へ移行した。主要期および継続期 I の中止例は、主要期中止例の 1 例のみであり、中止理由は「有害事象」（咳嗽および咽喉刺激感、

2.7.4.2.1.5.1.2.1 項参照）であった。本被験者は、有効性の主要評価時期である 12 週時の観察・検査および評価完了後に中止した。

FAS（主要期）は、治験薬投与例の 17 例全例であった。PPS（主要期）は 16 例であり、PPS（主要期）除外例 1 例の除外理由は「主要期において、併用条件を逸脱した「許容する治療法」を受けたため」であった。この 1 例は、併用許容療法である長期酸素療法（在宅酸素療法）について、併用条件を逸脱し、投与前を超える用量を使用された（労作時のみの条件で長期酸素療法を使用されていたが、有害事象［上咽頭炎］に対し、投与 6 日目および 7 日目の就寝時にも酸素療法を使用された）ため、PPS（主要期）から除外された（2.7.3.1.4 項参照）。

FAS（継続期 I）は、主要期完了例の 16 例全例であり、FAS（継続期 I）除外例は、主要期中止例の 1 例であった。

2.7.3.2.1.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.1.1.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化率

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 2.7.3-13 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 2.7.3-3 に示した。また、感度分析として PPS（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 2.7.3-14 に示し、個別症例の成績を付表 2.7.3-1 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の PVRI（平均値 ± 標準偏差）は 11.621 ± 2.670 Wood 単位･m^2 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 ± 26.82%［−33.02, −5.44%］、−35.32 ± 25.86%［−48.62, −22.02%］および−36.99 ± 26.03%［−50.37, −23.61%］であり、最良値は−39.43 ± 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。

PPS（主要期）においても、各時点の PVRI は FAS（主要期）と大きく異ならず、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、FAS（主要期）と同様に、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 2.7.3-13 PVRI（Wood 単位･m^2）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）

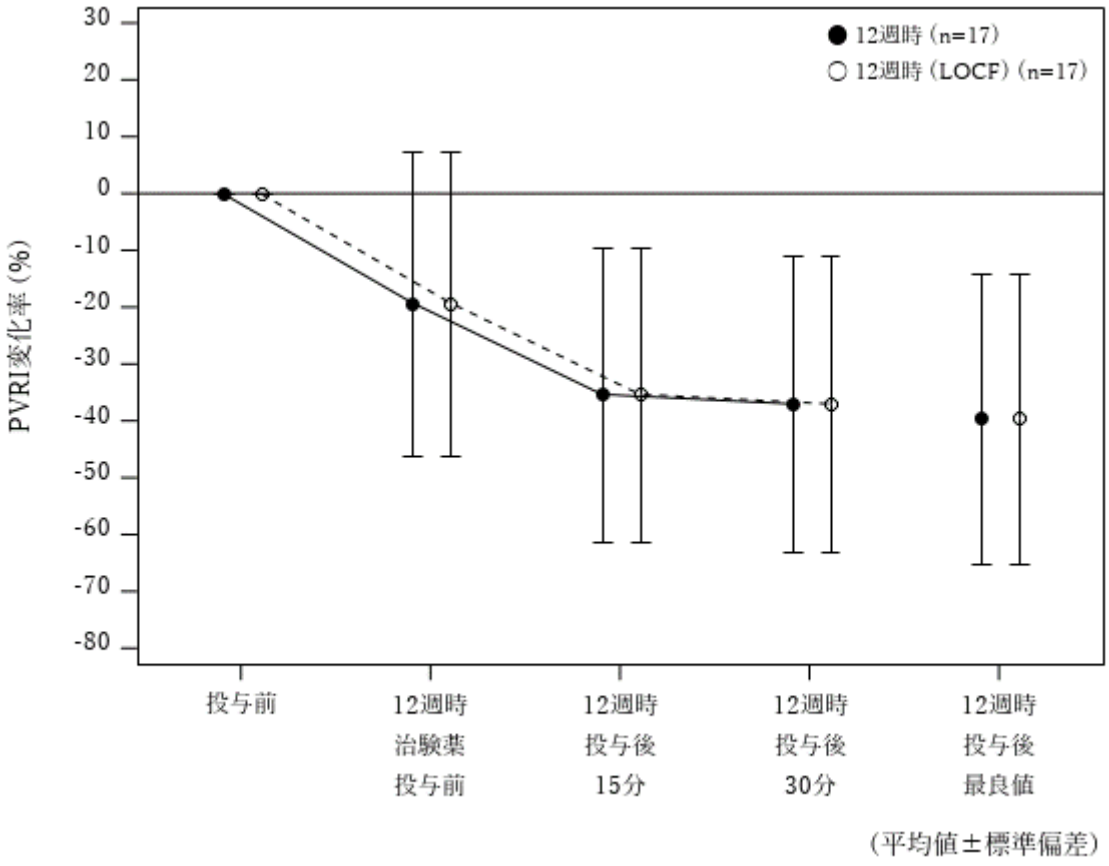
解析対象：FAS(主要期)

PVRI	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値	投与前	-	17	11.621	2.670	8.00	9.950	11.340	13.110	18.81	10.248	12.994
(Wood	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
単位・m^2)		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	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 2.7.3-3　PVRI の変化率の経時的な変化（平均値 ± 標準偏差）[a]

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

表 2.7.3-14　PVRI（Wood 単位･m²）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（PPS）

解析対象：PPS(主要期)

PVRI	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (Wood 単位・m^2)	投与前	-	16	11.511	2.718	8.00	9.430	11.260	12.665	18.81	10.063	12.960
	12週時	治験薬投与前	16	9.593	2.886	2.27	7.910	9.525	11.230	14.07	8.055	11.130
		投与後15分	16	7.651	2.651	1.19	6.645	7.310	9.140	13.22	6.239	9.064
		投与後30分	16	7.593	2.889	1.00	5.895	7.025	9.320	14.29	6.053	9.132
		投与後最良値	16	7.266	2.721	1.00	5.810	6.770	9.140	13.22	5.816	8.716
変化率 (%)	12週時	治験薬投与前	16	-16.06	24.18	-71.6	-27.06	-16.78	-12.33	36.4	-28.94	-3.17
		投与後15分	16	-32.69	24.25	-85.1	-44.45	-31.69	-24.12	25.3	-45.61	-19.77
		投与後30分	16	-33.91	23.45	-87.5	-43.89	-33.69	-24.37	17.4	-46.40	-21.41
		投与後最良値	16	-36.50	23.23	-87.5	-49.93	-35.65	-27.84	17.4	-48.87	-24.12

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.1.2.1.2 を改変

2.7.3.2.1.2　副次エンドポイント

2.7.3.2.1.2.1　12 週時における PVRI の投与前からの変化量

FAS（主要期）における PVRI の 12 週時における投与前からの変化量を表 2.7.3-15 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の PVRI（平均値 ± 標準偏差）は 11.621 ± 2.670 Wood 単位･m^2 であった。12 週時における PVRI の投与前からの変化量（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−2.356 ± 2.999 Wood 単位･m^2［−3.898, −0.815 Wood 単位･m^2］、−4.242 ± 2.976 Wood 単位･m^2［−5.772, −2.712 Wood 単位･m^2］および−4.368 ± 3.017 Wood 単位･m^2［−5.919, −2.816 Wood 単位･m^2］であり、最良値は−4.675 ± 2.999 Wood 単位･m^2［−6.217, −3.133 Wood 単位･m^2］であった。変化量の平均値の両側 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 2.7.3-15 PVRI（Wood 単位･m^2）の 12 週時における投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
PVRI	測定値	投与前	-	17	11.621	2.670	8.00	9.950	11.340	13.110	18.81	10.248	12.994
(Wood		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
単位・m^2)			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
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	-2.356	2.999	-9.36	-4.220	-2.040	-1.110	3.16	-3.898	-0.815
			投与後15分	17	-4.242	2.976	-10.36	-6.480	-4.490	-2.900	2.20	-5.772	-2.712
			投与後30分	17	-4.368	3.017	-11.55	-5.520	-4.240	-3.060	1.51	-5.919	-2.816
			投与後最良値	17	-4.675	2.999	-11.55	-6.760	-4.490	-3.120	1.51	-6.217	-3.133

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2 を改変

2.7.3.2.1.2.2 12 週時における PVR の投与前からの変化率および変化量

FAS（主要期）における PVR 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および変化量を表 2.7.3-16 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の PVR（平均値 ± 標準偏差）は 7.181 ± 1.892 Wood 単位であった。12 週時における PVR の投与前からの変化率および変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は、治験薬投与前ではそれぞれ−19.64 ± 26.84%［−33.44, −5.84%］および−1.482 ± 1.926 Wood 単位［−2.472, −0.492 Wood 単位］、投与後 15 分ではそれぞれ−35.64 ± 25.94%［−48.98, −22.30%］および−2.661 ± 1.999 Wood 単位［−3.689, −1.634 Wood 単位］、投与後 30 分ではそれぞれ−37.30 ± 26.11%［−50.73, −23.87%］および−2.762 ± 2.061 Wood 単位［−3.822, −1.703 Wood 単位］であり、最良値はそれぞれ−39.73 ± 25.64%［−52.91, −26.54%］および−2.935 ± 2.030 Wood 単位［−3.979, −1.892 Wood 単位］であった。変化率および変化量ともに、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 2.7.3-16 PVR（Wood 単位）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および変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
PVR	測定値	投与前	-	17	7.181	1.892	5.18	5.710	6.730	8.820	11.73	6.208	8.154
(Wood単位)		12週時	治験薬投与前	17	5.699	2.150	1.52	4.520	5.680	6.530	10.00	4.594	6.805
			投与後15分	17	4.520	1.816	0.80	4.150	4.680	4.920	8.25	3.586	5.454
			投与後30分	17	4.419	1.974	0.67	3.710	4.380	5.240	8.93	3.404	5.434
			投与後最良値	17	4.246	1.879	0.67	3.710	4.380	4.810	8.25	3.280	5.212
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	-1.482	1.926	-6.16	-2.490	-1.280	-0.790	2.32	-2.472	-0.492
			投与後15分	17	-2.661	1.999	-6.83	-3.480	-2.900	-1.620	1.65	-3.689	-1.634
			投与後30分	17	-2.762	2.061	-7.62	-3.250	-2.250	-1.920	1.15	-3.822	-1.703
			投与後最良値	17	-2.935	2.030	-7.62	-3.480	-2.980	-1.920	1.15	-3.979	-1.892
	変化率	12週時	治験薬投与前	17	-19.64	26.84	-71.4	-27.85	-17.96	-12.96	38.1	-33.44	-5.84
	(%)		投与後15分	17	-35.64	25.94	-84.9	-49.51	-35.56	-25.71	27.1	-48.98	-22.30
			投与後30分	17	-37.30	26.11	-87.4	-46.10	-34.79	-24.82	18.9	-50.73	-23.87
			投与後最良値	17	-39.73	25.64	-87.4	-55.03	-36.24	-29.67	18.9	-52.91	-26.54

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3 を改変

2.7.3.2.1.2.3 12 週時における肺動脈圧の投与前からの変化率および変化量

FAS（主要期）における肺動脈圧（mean PAP）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および変化量を表 2.7.3-17 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の mean PAP（平均値 ± 標準偏差）は 38.1 ± 9.3 mmHg であった。12 週時における mean PAP の投与前からの変化率および変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は、それぞれ−21.74 ± 19.71%［−31.88, −11.61%］および−8.3 ± 6.8 mmHg［−11.8, −4.8 mmHg］であった。変化率および変化量ともに、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。

表 2.7.3-17 肺動脈圧（mmHg）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および変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
mean PAP	測定値	投与前	-	17	38.1	9.3	26	32.0	36.0	41.0	56	33.3	42.8
(mmHg)		12週時	治験薬投与前	17	34.1	9.8	14	30.0	31.0	43.0	51	29.0	39.1
			投与後15分	17	30.5	10.1	13	25.0	28.0	42.0	45	25.3	35.7
			投与後30分	17	30.1	10.3	13	24.0	28.0	40.0	48	24.8	35.4
			投与後最良値	17	29.8	9.9	13	24.0	28.0	40.0	45	24.7	34.9
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	-4.0	6.1	-13	-9.0	-3.0	-2.0	8	-7.1	-0.9
			投与後15分	17	-7.5	7.2	-21	-12.0	-9.0	-3.0	6	-11.2	-3.8
			投与後30分	17	-7.9	6.7	-22	-13.0	-8.0	-5.0	4	-11.4	-4.5
			投与後最良値	17	-8.3	6.8	-22	-13.0	-9.0	-5.0	4	-11.8	-4.8
	変化率	12週時	治験薬投与前	17	-10.06	18.54	-48.1	-22.50	-8.11	-4.44	22.2	-19.59	-0.53
	(%)		投与後15分	17	-19.55	20.96	-60.0	-31.25	-17.31	-10.00	19.2	-30.33	-8.77
			投与後30分	17	-21.00	19.77	-62.9	-31.25	-17.31	-12.20	15.4	-31.16	-10.83
			投与後最良値	17	-21.74	19.71	-62.9	-31.25	-19.64	-13.51	15.4	-31.88	-11.61

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-4 を改変

2.7.3.2.1.2.4 12 週時における CO および CI の投与前からの変化率および変化量

FAS（主要期）における CO および CI 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および変化量を表 2.7.3-18 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の CO および CI（平均値 ± 標準偏差）は、CO が 4.328 ± 1.215 L/min、CI が 2.627 ± 0.629 L/min/m^2 であった。12 週時における CO および CI の投与前からの変化率および変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は、CO がそれぞれ 18.30 ± 20.04%［8.00, 28.60%］および 0.782 ± 1.044 L/min［0.245, 1.319 L/min］、CI がそれぞれ 17.77 ± 20.32%［7.32, 28.22%］および 0.457 ± 0.616 L/min/m^2［0.140, 0.774 L/min/m^2］であった。変化率および変化量ともに、最良値の平均値の両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な増加が認められた。また、最良値のみならず、12 週時の投与後 15 分および 30 分においても同様に、統計学的に有意な増加が認められた。なお、12 週時の治験薬投与前においては、変化率および変化量の平均値の両側 95%信頼

区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化率および変化量ともに、平均値および中央値は、いずれも 0 を上回った。

表 2.7.3-18 CO（L/min）および CI（L/min/m²）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および変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
CO	測定値	投与前	-	17	4.328	1.215	2.38	3.270	4.270	5.240	7.04	3.703	4.952
(L/min)		12週時	治験薬投与前	17	4.620	1.306	2.50	3.830	4.330	5.580	6.79	3.949	5.291
			投与後15分	17	4.918	1.646	2.78	3.860	4.800	5.460	9.02	4.071	5.764
			投与後30分	17	4.975	1.545	2.80	3.920	4.730	5.930	8.37	4.181	5.770
			投与後最良値	17	5.109	1.710	2.80	3.920	5.020	5.930	9.02	4.230	5.988
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	0.292	0.728	-1.21	-0.010	0.200	0.600	2.04	-0.082	0.667
			投与後15分	17	0.590	1.086	-1.58	0.030	0.630	0.770	3.18	0.032	1.148
			投与後30分	17	0.648	0.898	-0.73	0.070	0.680	0.940	2.95	0.186	1.109
			投与後最良値	17	0.782	1.044	-0.73	0.070	0.690	0.940	3.18	0.245	1.319
	変化率	12週時	治験薬投与前	17	7.54	15.89	-17.2	-0.18	3.92	14.89	45.1	-0.62	15.71
	(%)		投与後15分	17	14.03	19.89	-22.4	0.78	16.85	23.55	54.5	3.81	24.26
			投与後30分	17	15.66	18.41	-16.0	1.25	18.14	27.05	54.4	6.20	25.13
			投与後最良値	17	18.30	20.04	-10.4	1.49	18.14	27.05	54.5	8.00	28.60

表 2.7.3-18 CO（L/min）および CI（L/min/m²）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および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
CI	測定値	投与前	-	17	2.627	0.629	1.57	2.190	2.570	3.000	3.82	2.304	2.951
(L/min/m²)		12週時	治験薬投与前	17	2.804	0.769	1.74	2.280	2.700	3.080	4.40	2.408	3.199
			投与後15分	17	2.967	0.877	1.99	2.390	2.620	3.200	5.28	2.516	3.418
			投与後30分	17	3.014	0.900	2.02	2.340	2.650	3.380	5.72	2.551	3.476
			投与後最良値	17	3.084	0.936	2.02	2.450	2.650	3.440	5.72	2.603	3.565
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	0.176	0.472	-0.74	0.030	0.110	0.360	1.40	-0.066	0.419
			投与後15分	17	0.340	0.617	-0.94	-0.020	0.350	0.480	1.52	0.023	0.657
			投与後30分	17	0.386	0.576	-0.51	0.030	0.380	0.620	1.96	0.090	0.683
			投与後最良値	17	0.457	0.616	-0.49	0.030	0.430	0.620	1.96	0.140	0.774
	変化率	12週時	治験薬投与前	17	7.12	16.49	-19.4	0.89	4.11	13.95	46.7	-1.36	15.60
	(%)		投与後15分	17	13.58	20.17	-24.6	-0.90	15.42	22.64	54.1	3.21	23.95
			投与後30分	17	15.18	18.68	-17.9	1.36	16.30	25.97	52.1	5.58	24.78
			投与後最良値	17	17.77	20.32	-12.8	1.36	18.09	25.97	54.1	7.32	28.22

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-5 を改変

2.7.3.2.1.2.5 12 週時におけるその他の血行動態パラメータの投与前からの変化率および変化量

FAS（主要期）における SVR、SVRI、PAWP、mean RAP および SvO_2 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および変化量を表 2.7.3-19 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の SVR および SVRI（平均値 ± 標準偏差）は、SVR が 20.826 ± 5.879 Wood 単位、SVRI が 33.700 ± 8.481 Wood 単位･m² であった。12 週時における SVR および SVRI の投与前からの変化率および変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は、SVR がそれぞれ−15.34 ± 23.97%［−27.66, −3.01%］および−3.321 ± 4.393 Wood 単位［−5.579, −1.062 Wood 単位］、SVRI が−14.83 ± 24.37%［−27.36, −2.30%］および−5.323 ± 7.347 Wood 単位･m²［−9.100, −1.546 Wood 単位･m²］であった。変化率および変化量ともに、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。また、最良値のみならず、12 週時の投与後 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。

12 週時における PAWP、mean RAP および SvO_2 は、最良値の変化率および変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-19　その他の血行動態パラメータの投与前および 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および変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
SVR	測定値	投与前	-	17	20.826	5.879	10.51	17.180	20.700	25.590	31.10	17.804	23.849
(Wood単位)		12週時	治験薬投与前	17	19.502	6.152	11.99	13.280	19.010	23.400	32.93	16.339	22.665
			投与後15分	17	17.799	6.450	8.20	12.350	15.760	22.700	29.62	14.483	21.116
			投与後30分	17	17.669	6.184	8.28	12.300	16.460	22.190	28.69	14.489	20.848
			投与後最良値	17	17.506	6.356	8.20	12.300	15.760	22.190	28.69	14.238	20.774
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	-1.324	4.065	-9.77	-4.230	-2.100	1.830	6.77	-3.414	0.766
			投与後15分	17	-3.027	4.371	-9.41	-6.110	-3.910	-1.480	5.49	-5.275	-0.780
			投与後30分	17	-3.158	4.341	-9.46	-6.420	-4.160	-1.480	5.34	-5.389	-0.926
			投与後最良値	17	-3.321	4.393	-9.46	-7.000	-4.160	-2.180	5.34	-5.579	-1.062
	変化率	12週時	治験薬投与前	17	-4.86	21.52	-44.9	-17.42	-9.44	5.96	38.4	-15.93	6.21
	(%)		投与後15分	17	-13.87	24.30	-47.9	-31.53	-15.20	-4.76	34.7	-26.36	-1.38
			投与後30分	17	-14.30	23.30	-46.2	-30.97	-16.26	-7.75	30.3	-26.28	-2.33
			投与後最良値	17	-15.34	23.97	-47.9	-31.80	-16.26	-7.75	30.3	-27.66	-3.01

表 2.7.3-19 その他の血行動態パラメータの投与前および 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および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
SVRI	測定値	投与前	-	17	33.700	8.481	19.37	27.670	32.780	40.180	46.50	29.339	38.061
(Wood 単位・m^2)		12週時	治験薬投与前	17	31.671	8.694	17.88	23.890	34.360	37.780	45.49	27.200	36.141
			投与後15分	17	28.822	9.503	13.57	20.940	32.320	34.340	46.05	23.937	33.708
			投与後30分	17	28.684	9.168	12.12	21.200	32.330	33.640	45.98	23.970	33.397
			投与後最良値	17	28.377	9.440	12.12	20.940	32.320	33.640	45.98	23.524	33.231
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	-2.029	6.491	-14.90	-6.610	-2.730	2.770	9.25	-5.367	1.308
			投与後15分	17	-4.878	7.386	-17.11	-9.840	-5.860	-1.760	7.57	-8.675	-1.080
			投与後30分	17	-5.016	7.118	-14.60	-9.910	-6.540	-2.190	7.50	-8.676	-1.357
			投与後最良値	17	-5.323	7.347	-17.11	-9.990	-6.540	-2.950	7.50	-9.100	-1.546
	変化率	12週時	治験薬投与前	17	-4.30	21.97	-45.5	-17.42	-10.43	6.48	39.1	-15.60	6.99
	(%)		投与後15分	17	-13.37	24.75	-47.8	-31.82	-14.52	-4.12	38.6	-26.09	-0.64
			投与後30分	17	-13.80	23.69	-45.3	-30.88	-16.32	-6.91	32.3	-25.98	-1.62
			投与後最良値	17	-14.83	24.37	-47.8	-32.05	-16.32	-6.91	32.3	-27.36	-2.30

表 2.7.3-19 その他の血行動態パラメータの投与前および 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および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
PAWP	測定値	投与前	-	17	7.8	3.7	3	5.0	7.0	11.0	14	5.9	9.7
(mmHg)		12週時	治験薬投与前	17	8.8	4.1	2	6.0	9.0	12.0	17	6.7	11.0
			投与後15分	17	9.4	4.2	2	7.0	9.0	12.0	17	7.2	11.5
			投与後30分	17	8.9	3.9	2	7.0	9.0	12.0	16	6.9	10.9
			投与後最良値	17	8.5	4.0	2	6.0	8.0	12.0	16	6.5	10.6
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	1.0	3.6	-6	0.0	1.0	4.0	6	-0.8	2.8
			投与後15分	17	1.5	3.7	-6	-1.0	3.0	4.0	9	-0.4	3.5
			投与後30分	17	1.1	4.0	-6	-1.0	2.0	4.0	9	-1.0	3.1
			投与後最良値	17	0.7	3.9	-6	-1.0	1.0	3.0	9	-1.3	2.7
	変化率	12週時	治験薬投与前	17	26.05	59.64	-75.0	0.00	9.09	100.00	125.0	-4.61	56.72
	(%)		投与後15分	17	36.03	65.60	-75.0	-10.00	30.00	75.00	166.7	2.30	69.76
			投与後30分	17	31.48	64.84	-75.0	-10.00	25.00	66.67	150.0	-1.86	64.82
			投与後最良値	17	24.16	60.85	-75.0	-10.00	16.67	66.67	150.0	-7.12	55.45

表 2.7.3-19 その他の血行動態パラメータの投与前および 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および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数[a]	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
mean RAP	測定値	投与前	-	17	4.8	2.8	0	4.0	4.0	7.0	10	3.4	6.3
(mmHg)		12週時	治験薬投与前	17	5.0	3.5	1	2.0	4.0	8.0	12	3.2	6.8
			投与後15分	17	4.5	3.1	0	2.0	4.0	7.0	11	2.9	6.0
			投与後30分	17	4.8	3.3	0	2.0	4.0	8.0	12	3.1	6.4
			投与後最良値	17	4.4	3.0	0	2.0	4.0	7.0	11	2.8	6.0
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	0.2	3.0	-5	-1.0	0.0	2.0	6	-1.4	1.7
			投与後15分	17	-0.4	2.5	-6	-2.0	0.0	1.0	4	-1.6	0.9
			投与後30分	17	-0.1	2.7	-6	-2.0	0.0	1.0	5	-1.4	1.3
			投与後最良値	17	-0.4	2.5	-6	-2.0	0.0	1.0	4	-1.7	0.9
	変化率	12週時	治験薬投与前	15	10.86	82.73	-83.3	-50.00	0.00	20.00	200.0	-34.96	56.67
	(%)		投与後15分	15	0.79	56.80	-100.0	-42.86	0.00	25.00	100.0	-30.67	32.24
			投与後30分	15	5.62	61.96	-100.0	-42.86	0.00	25.00	125.0	-28.69	39.93
			投与後最良値	15	-0.33	56.98	-100.0	-42.86	0.00	25.00	100.0	-31.88	31.23

表 2.7.3-19 その他の血行動態パラメータの投与前および 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および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
SvO_2 (%)	測定値	投与前	-	17	69.71	4.84	60.6	67.60	69.50	73.20	76.7	67.22	72.20
		12週時	治験薬投与前	17	71.22	5.31	60.6	67.20	73.20	75.60	77.4	68.49	73.95
			投与後15分	17	71.26	5.64	60.4	67.80	71.50	75.20	80.4	68.36	74.16
			投与後30分	17	69.98	5.79	61.3	64.50	70.30	75.30	79.0	67.01	72.96
			投与後最良値	17	71.52	5.51	61.3	68.30	71.50	75.30	80.4	68.69	74.36
	変化量	12週時	治験薬投与前	17	1.52	3.81	-2.6	-1.30	0.00	3.70	9.3	-0.44	3.48
			投与後15分	17	1.55	4.04	-4.3	-1.90	1.70	3.90	8.8	-0.52	3.63
			投与後30分	17	0.28	4.31	-5.1	-3.70	-0.70	2.70	9.0	-1.94	2.49
			投与後最良値	17	1.82	4.03	-4.3	-0.70	1.70	3.90	9.0	-0.25	3.89
	変化率 (%)	12週時	治験薬投与前	17	2.28	5.56	-3.8	-1.69	0.00	5.85	13.7	-0.58	5.13
			投与後15分	17	2.31	5.84	-5.7	-2.90	2.44	5.24	12.7	-0.69	5.31
			投与後30分	17	0.48	6.24	-7.5	-5.47	-0.99	3.95	13.6	-2.73	3.69
			投与後最良値	17	2.70	5.83	-5.7	-0.99	2.44	5.24	13.6	-0.29	5.70

a： mean RAP の変化率は、投与前の mean RAP の測定値が 0 であった 2 例を除いた 15 例で算出した。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-6 を改変

2.7.3.2.1.2.6 開始時、6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 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

FAS（主要期）におけるピーク時 6 分間歩行距離の各評価時期での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.3-20 に示した。また、FAS（継続期 I）におけるピーク時 6 分間歩行距離の各評価時期での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.3-21 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における 6 分間歩行距離の平均値 ± 標準偏差は 487.8 ± 112.4 m であり、中央値は 525.0 m であった。開始時（初回投与後、以下同様）、6 週時および 12 週時における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、それぞれ 6.8 ± 22.0 m［−4.5, 18.1 m］、19.4 ± 25.8 m［6.1, 32.6 m］および 24.8 ± 34.2 m［7.2, 42.3 m］であり、中央値はそれぞれ 8.0 m、20.0 m および 34.0 m であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間における下限値は、6 週時および 12 週時において 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められた。なお、開始時においては、変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計

学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は、いずれも 0 を上回った。

FAS（継続期 I）において、投与前における 6 分間歩行距離の平均値 ± 標準偏差は 495.4 ± 111.5 m であり、中央値は 526.0 m であった。24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時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、それぞれ 28.1 ± 30.7 m［11.1, 45.1 m］、28.2 ± 47.6 m［0.7, 55.7 m］、43.4 ± 51.8 m［14.7, 72.1 m］および 36.3 ± 55.0 m［7.0, 65.6 m］であり、中央値はそれぞれ 29.0 m、29.5 m、42.0 m および 39.0 m であった。いずれの評価時期においても、12 週時と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。

表 2.7.3-20　主要期におけるピーク時 6 分間歩行距離（m）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

6分間歩行距離(ピーク時)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値(m)	投与前	17	487.8	112.4	253	422.0	525.0	554.0	625	430.0	545.6
	開始時	17	494.6	120.9	200	420.0	551.0	565.0	621	432.4	556.8
	6週時	17	507.2	113.3	262	439.0	537.0	599.0	631	448.9	565.4
	12週時	17	512.6	116.5	232	456.0	534.0	604.0	654	452.7	572.5
変化量(m)	開始時	17	6.8	22.0	-53	-4.0	8.0	18.0	42	-4.5	18.1
	6週時	17	19.4	25.8	-39	9.0	20.0	34.0	73	6.1	32.6
	12週時	17	24.8	34.2	-50	20.0	34.0	39.0	84	7.2	42.3

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-7 を改変

表 2.7.3-21 継続期 I におけるピーク時 6 分間歩行距離（m）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(継続期I)

6分間歩行距離(ピーク時)	評価時期	例数[a]	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	16	495.4	111.5	253	466.0	526.0	567.0	625	435.9	554.8
	24週時	15	519.8	124.7	248	414.0	566.0	617.0	660	450.7	588.9
	32週時	14	518.4	114.9	257	432.0	548.0	619.0	641	452.1	584.8
	40週時	15	535.8	125.4	220	442.0	572.0	640.0	657	466.3	605.3
	52週時	16	531.7	123.1	208	451.0	566.0	626.5	666	466.1	597.3
変化量(m)	24週時	15	28.1	30.7	-38	8.0	29.0	47.0	90	11.1	45.1
	32週時	14	28.2	47.6	-44	3.0	29.5	56.0	120	0.7	55.7
	40週時	15	43.4	51.8	-37	15.0	42.0	101.0	126	14.7	72.1
	52週時	16	36.3	55.0	-90	17.0	39.0	77.5	125	7.0	65.6

a：FAS（継続期 I）の 16 例のうち、24 週時は 1 例が欠測、32 週時は 2 例が欠測、40 週時は 1 例が欠測であった。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.2.2.1.3 を改変

2.7.3.2.1.2.7 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

FAS（主要期）におけるトラフ時 6 分間歩行距離の測定値および投与前からの変化量を表 2.7.3-22 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における 6 分間歩行距離の平均値 ± 標準偏差は 487.8 ± 112.4 m であり、中央値は 525.0 m であった。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の平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］は 17.8 ± 35.5 m［−0.5, 36.0 m］であり、中央値は 23.0 m であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は、いずれも 0 を上回った。

表 2.7.3-22 トラフ時 6 分間歩行距離（m）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

6分間歩行距離(トラフ時)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	17	487.8	112.4	253	422.0	525.0	554.0	625	430.0	545.6
(m)	12週時	17	505.6	118.6	199	456.0	525.0	589.0	645	444.6	566.6
変化量(m)	12週時	17	17.8	35.5	-54	1.0	23.0	35.0	78	-0.5	36.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9 を改変

2.7.3.2.1.2.8 開始時、6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における Borg 呼吸困難スコアの投与前からの変化量

FAS（主要期）における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後およびトラフ時 6 分間歩行試験実施後）の各評価時期での値および投与前からの変化量を表 2.7.3-23 および表 2.7.3-24 に示した。また、FAS（継続期 I）における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後）の各評価時期での値および投与前からの変化量を表 2.7.3-25 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における Borg 呼吸困難スコアの平均値 ± 標準偏差は 4.85 ± 2.34 であり、中央値は 4.00 であった。ピーク時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、開始時、6 週時および 12 週時における投与前からの変化量の平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］はそれぞれ−0.53 ± 0.94［−1.01, −0.04］、0.03 ± 1.59［−0.79, 0.84］および 0.15 ± 1.89［−0.82, 1.12］であり、中央値はそれぞれ−1.00、0.00 および 0.00 であった。開始時において、変化量の平均値の両側 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。一方、6 週時および 12 週時においては、開始時と同様の統計学的に有意な変化は認められず、平均値および中央値は、いずれも 0 に近い値であった。

トラフ時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、12 週時における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 0.32 ± 1.83［−0.62, 1.26］であり、中央値は 0.00 であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められず、平均値および中央値は、いずれも 0 に近い値であった。

FAS（継続期 I）において、投与前における Borg 呼吸困難スコアの平均値 ± 標準偏差は 4.72 ± 2.35 であり、中央値は 4.00 であった。ピーク時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時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、それぞれ 0.30 ± 1.44［−0.50, 1.10］、0.46 ± 2.22［−0.82, 1.75］、0.70± 2.17［−0.50, 1.90］および 0.41± 2.29［−0.81, 1.63］であり、中央値はいずれも 0.00 であった。いずれの評価時期においても、12 週時と同様に変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められず、平均値および中央値は、いずれも 0 に近い値であった。

表 2.7.3-23 主要期における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

Borg呼吸困難スコア(ピーク時)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	17	4.85	2.34	0.5	3.00	4.00	7.00	9.0	3.65	6.06
	開始時	17	4.32	2.02	0.5	3.00	4.00	6.00	8.0	3.28	5.36
	6週時	17	4.88	2.78	0.0	4.00	5.00	7.00	10.0	3.45	6.31
	12週時	17	5.00	2.65	1.0	3.00	4.00	7.00	9.0	3.64	6.36
変化量	開始時	17	-0.53	0.94	-3.0	-1.00	-1.00	0.00	1.0	-1.01	-0.04
	6週時	17	0.03	1.59	-2.0	-1.00	0.00	1.00	3.0	-0.79	0.84
	12週時	17	0.15	1.89	-4.0	-1.00	0.00	1.00	5.0	-0.82	1.12

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-10 を改変

表 2.7.3-24 主要期における Borg 呼吸困難スコア（トラフ時 6 分間歩行試験実施後）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

Borg呼吸困難スコア(トラフ時)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	17	4.85	2.34	0.5	3.00	4.00	7.00	9.0	3.65	6.06
	12週時	17	5.18	2.32	2.0	3.00	5.00	7.00	9.0	3.98	6.37
変化量	12週時	17	0.32	1.83	-4.0	0.00	0.00	2.00	3.0	-0.62	1.26

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11 を改変

表 2.7.3-25 継続期 I における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(継続期I)

Borg呼吸困難スコア(ピーク時)	評価時期	例数[a]	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	16	4.72	2.35	0.5	3.00	4.00	7.00	9.0	3.47	5.97
	24週時	15	4.93	2.25	2.0	3.00	4.00	7.00	9.0	3.69	6.18
	32週時	14	4.93	2.13	2.0	3.00	4.50	6.00	9.0	3.70	6.16
	40週時	15	5.27	2.40	2.0	3.00	5.00	7.00	9.0	3.94	6.60
	52週時	16	5.13	2.66	2.0	2.50	6.00	7.50	9.0	3.71	6.54
変化量	24週時	15	0.30	1.44	-2.0	0.00	0.00	1.00	4.0	-0.50	1.10
	32週時	14	0.46	2.22	-4.0	-1.00	0.00	2.00	5.0	-0.82	1.75
	40週時	15	0.70	2.17	-2.0	-1.00	0.00	3.00	5.0	-0.50	1.90
	52週時	16	0.41	2.29	-5.0	-1.00	0.00	2.50	4.0	-0.81	1.63

a：FAS（継続期 I）の 16 例のうち、24 週時は 1 例が欠測、32 週時は 2 例が欠測、40 週時は 1 例が欠測であった。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.3.2.1.3 を改変

2.7.3.2.1.2.9 6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における WHO 機能分類の投与前からの変化

FAS（主要期）における WHO 機能分類の投与前からの変化を表 2.7.3-26 に示した。

FAS（主要期）において、6 週時では 2 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 1 例であった。12 週時では 4 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。

FAS（継続期 I）において、24 週時では 4 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。32 週時では 5 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 4 例であった。40 週時では 4 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。52 週時では 5 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 2 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。

WHO 機能分類が悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.3-26　WHO 機能分類の投与前からの変化

被験者番号	投与前	6 週時	12 週時	24 週時	32 週時	40 週時	52 週時
[redacted]	クラス III	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス III	クラス III	クラス II	クラス III	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス III	クラス III	クラス III	-	-	-	-
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス III	クラス III	クラス III	クラス II	クラス II	クラス III	クラス III
[redacted]	クラス III	クラス III	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス I	クラス I	クラス I	クラス I	クラス I	クラス I
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス III	クラス III	クラス III	クラス III	クラス III	クラス III	クラス III
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス II	クラス I

-：中止のため未実施
Source：資料番号 5.3.5.2.2 16.2.6.4 を改変

2.7.3.2.1.2.10　12 週時および 52 週時における MLWHF の投与前からの変化量

FAS（主要期）における MLWHF および 12 週時における投与前からの変化量を表 2.7.3-27 に示した。また、FAS（継続期 I）における MLWHF および 52 週時における投与前からの変化量を表 2.7.3-28 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における MLWHF（Global Score）の平均値 ± 標準偏差は 28.6 ± 19.1 であり、中央値は 27.0 であった。12 週時における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−6.6 ± 12.1［−12.8, −0.4］であり、中央値は−2.0 であった。変化量の平均値の両側 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。

FAS（継続期 I）において、投与前における MLWHF（Global Score）の平均値 ± 標準偏差は 26.6 ± 17.6 であり、中央値は 25.5 であった。52 週時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−5.8 ± 13.4［−13.0, 1.3］であり、中央値は−3.0 であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は 0 を下回った。

表 2.7.3-27 MLWHF および 12 週時における投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

QOL (MLWHF)	分類	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
Grobal Score	測定値	投与前	17	28.6	19.1	5	8.0	27.0	40.0	62	18.8	38.5
		12週時	17	22.1	15.5	4	9.0	20.0	23.0	53	14.1	30.0
	変化量	12週時	17	-6.6	12.1	-39	-14.0	-2.0	0.0	12	-12.8	-0.4
Physical Score	測定値	投与前	17	13.5	9.2	0	4.0	15.0	20.0	27	8.8	18.2
		12週時	17	11.2	8.0	2	6.0	9.0	12.0	31	7.1	15.3
	変化量	12週時	17	-2.3	5.8	-18	-5.0	-2.0	2.0	6	-5.3	0.7
Emotional Score	測定値	投与前	17	8.2	7.1	0	2.0	6.0	12.0	22	4.5	11.8
		12週時	17	5.7	5.2	0	2.0	4.0	9.0	17	3.0	8.4
	変化量	12週時	17	-2.5	5.0	-16	-5.0	0.0	1.0	4	-5.1	0.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-15 を改変

表 2.7.3-28 MLWHF および 52 週時における投与前からの変化量

解析対象：FAS(継続期I)

QOL (MLWHF)	分類	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
Global Score	測定値	投与前	16	26.6	17.6	5	8.0	25.5	38.5	58	17.2	36.0
		52週時	16	20.8	17.5	0	8.5	16.0	31.0	67	11.4	30.1
	変化量	52週時	16	-5.8	13.4	-32	-16.5	-3.0	4.0	15	-13.0	1.3
Physical Score	測定値	投与前	16	12.7	8.8	0	4.0	14.0	20.0	26	8.0	17.4
		52週時	16	10.2	8.4	0	5.0	8.0	14.0	32	5.7	14.7
	変化量	52週時	16	-2.5	6.1	-13	-6.0	-3.0	2.5	7	-5.7	0.7
Emotional Score	測定値	投与前	16	7.3	6.3	0	2.0	6.0	11.0	22	3.9	10.7
		52週時	16	5.6	5.0	0	1.0	4.0	9.5	15	2.9	8.2
	変化量	52週時	16	-1.8	4.9	-17	-3.0	-1.0	1.0	4	-4.4	0.9

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.5.2.1.3 を改変

2.7.3.2.1.2.11 6 週時、12 週時および 52 週時における NT-proBNP 濃度の投与前からの変化量

FAS（主要期）における NT-proBNP 濃度の各評価時期での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.3-29 に示した。また FAS（継続期 I）における NT-proBNP 濃度の各評価時期での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.3-30 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における NT-proBNP 濃度の平均値 ± 標準偏差は 144.1 ± 213.3 pg/mL であり、中央値は 91.0 pg/mL であった。

6 週時および 12 週時における投与前からの変化量の平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］はそれぞれ−34.6 ± 100.0 pg/mL［−86.0, 16.8 pg/mL］および−35.5 ± 165.5 pg/mL［−120.6, 49.6 pg/mL］であり、中央値はそれぞれ−15.0 pg/mL および−22.0 pg/mL であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は、いずれの時点においても 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は、いずれも 0 を下回った。

FAS（継続期 I）において、投与前における NT-proBNP 濃度の平均値 ± 標準偏差は 149.4 ± 219.1 pg/mL であり、中央値は 94.5 pg/mL であった。52 週時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−77.1 ± 194.1 pg/mL［−180.6, 26.3 pg/mL］であり、中央値は −16.0 pg/mL であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は 0 を下回った。

表 2.7.3-29　主要期における NT-proBNP 濃度（pg/mL）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

NT-proBNP 濃度 (pg/mL)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	17	144.1	213.3	16	34.0	91.0	171.0	916	34.4	253.8
	6週時	17	109.5	125.2	11	30.0	90.0	148.0	543	45.1	173.8
	12週時	17	108.6	103.4	5	44.0	65.0	132.0	330	55.5	161.8
変化量	6週時	17	-34.6	100.0	-373	-22.0	-15.0	9.0	81	-86.0	16.8
	12週時	17	-35.5	165.5	-611	-39.0	-22.0	28.0	188	-120.6	49.6

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-17 を改変

表 2.7.3-30　継続期 I における NT-proBNP 濃度（pg/mL）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(継続期I)

NT-proBNP 濃度 (pg/mL)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	16	149.4	219.1	16	32.0	94.5	178.0	916	32.7	266.2
	52週時	16	72.3	63.2	5	25.0	37.0	132.0	190	38.6	106.0
変化量	52週時	16	-77.1	194.1	-763	-82.0	-16.0	16.5	47	-180.6	26.3

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.6.2.1.3 を改変

2.7.3.2.1.2.12　臨床症状悪化までの時間

FAS（主要期）における臨床症状悪化の発現状況を表 2.7.3-31 に示した。

主要期に臨床症状悪化が認められた被験者はいなかった。

継続期 I では、2 例（12.5%）の被験者で臨床症状悪化（いずれも治療強化のため継続期 I 開始日にタダラフィルが追加された）が認められた。52 週時までに臨床症状悪化が認められずに試験を継続した被験者は 14 例（87.5%）であった。

表 2.7.3-31 臨床症状悪化の発現状況

解析対象：FAS(主要期)

イベントの種類	評価時期	例数	臨床症状の悪化例数	臨床症状の悪化率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
死亡	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	0	0.0	0.0	20.6
肺移植を必要とするPAHの悪化	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	0	0.0	0.0	20.6
PAHの悪化のための入院	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	0	0.0	0.0	20.6
PAHに対する治療の追加	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	2	12.5	1.6	38.3

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.7.2.1.2 を改変

2.7.3.2.1.3 個別症例についての分析

個別症例の成績を付表 2.7.3-1 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[redacted]）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（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）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、2.7.3.2.1.3.1 項および 2.7.3.2.1.3.2 項に、上記 5 例について詳述する。

被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]および[redacted] の被験者背景を表 2.7.3-32 に示した。

表 2.7.3-32　被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] および[redacted] の被験者背景

	被験者番号[redacted]	被験者番号[redacted]	被験者番号[redacted]	被験者番号[redacted]	被験者番号[redacted]	FAS（主要期）
年齢（歳）	4[redacted]	2[redacted]	7[redacted]	6[redacted]	5[redacted]	平均値 ± 標準偏差：46.4 ± 15.5 中央値：49.0 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%） 女性：10 例（58.8%）
身長（cm）	15[redacted].5	17[redacted].5	15[redacted]	15[redacted]	17[redacted].8	平均値 ± 標準偏差：161.64 ± 7.34 中央値：160.70 最小値 – 最大値：150.5 – 172.5
体重（kg）	4[redacted]	11[redacted].5	5[redacted].7	4[redacted].4	9[redacted]	平均値 ± 標準偏差：61.94 ± 19.13 中央値：56.70 最小値 – 最大値：43.4 – 116.5
BMI（kg/m^2）	21.6	39.2	22.9	18.3	31.5	平均値 ± 標準偏差：23.47 ± 5.83 中央値：22.15 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%） 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%） 遺伝性肺動脈性肺高血圧症：3 例（17.6%） 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 中央値：2.58 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%） 1 剤：3 例（17.6%） 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 中央値：525.0 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 中央値：36.0 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 中央値：6.730 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

2.7.3.2.1.3.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化率

2.7.3.2.1.3.1.1 被験者番号 [redacted] の個別分析

被験者番号 [redacted] の被験者背景を表 2.7.3-32 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^2 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 項参照）、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^2 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_{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、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。

2.7.3.2.1.3.2 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

2.7.3.2.1.3.2.1 被験者番号 [redacted] の個別分析

被験者番号 [redacted] の被験者背景を表 2.7.3-32 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^2 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_{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、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。

2.7.3.2.1.3.2.2 被験者番号 [redacted] の個別分析

被験者番号 [redacted] の被験者背景を表 2.7.3-32 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^2 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。

2.7.3.2.1.3.2.3 被験者番号 [redacted] の個別分析

被験者番号 [redacted] の被験者背景を表 2.7.3-32 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･m^2 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。

2.7.3.2.1.3.2.4 被験者番号 [redacted] の個別分析

被験者番号 [redacted] の被験者背景を表 2.7.3-32 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^2 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。

2.7.3.2.2 海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）

ランダム化された被験者は 235 例（MD-711 群 115 例、プラセボ群 120 例）であり、全例が治験薬を投与された。治験を完了した被験者は 212 例であり、中止例は MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 13 例（11%）および 10 例（8%）であった。中止理由は MD-711 群では有害事象 7 例、PAH の悪化 3 例、同意撤回 3 例であり、プラセボ群では同意撤回 5 例、有害事象 4 例、死亡 1 例であった。有効性解析対象集団（ITT）は、ランダム化された 235 例全例であった。

2.7.3.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.2.1.1 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

ITT における 12 週時のピーク時 6 分間歩行距離の測定値およびベースライン時からの変化量を表 2.7.3-33 に示した。

ITT において、ベースライン時における 6 分間歩行距離の中央値は、MD-711 群およびプラセボ群（以下、同順）で、それぞれ 359 m および 361 m であった。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の中央値は、21.6 m および 3.0 m であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］は 20.0 m［8.0, 32.8 m］であり、12 週時における 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統計学的に有意な延長が認められた（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.00044）。

表 2.7.3-33 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（ITT）

ベースライン時からの変化量	MD-711 (n=115)	プラセボ (n=120)
ベースライン時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 359 211 - 450	 361 204 - 448
12 週時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 366 87 - 520	 360 60 - 546
ベースライン時からの変化量（m） 中央値 最小値 - 最大値	 21.6 -318 - 135	 3.0 -303 - 146
両群間の差の中央値[a]（m） ［両側 95%信頼区間］	20.0 ［8.0, 32.8］	

a： Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2 を改変

表 2.7.3-33 は 2.7.3.1.6 項に示した方法で欠測値を補完した結果であるが、欠測値に対する感度分析として、欠測値の補完方法別での 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の両群間の差の中央値を表 2.7.3-34 に示した。

ITT の 235 例中、23 例（10%）で 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の値を補完した。このうち MD-711 群は 14 例、プラセボ群は 9 例であった。最悪値補完、LRCF（欠測データを発生時点以前の最終の測定値から算出された順位に置き換える補完方法）および補完なしの 3 種類の補完方法で検討したところ、両群間の差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）はそれぞれ 18.3 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0055）、21.7 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.000099）および 23.0 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.000074）であった。いずれの欠測値の補完方法においても、12 週時における 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統計学的に有意な延長が認められ、主解析の結果の頑健性が確認された。

表 2.7.3-34　欠測値の補完方法別での 12 週時における
ピーク時 6 分間歩行距離の両群間の差の中央値

欠測値の補完方法	両群間の差の中央値 [a]（m） ［両側 95%信頼区間］	P 値 [b]
最悪値補完	18.3 ［4.0, 33.0］	0.0055
LRCF	21.7 ［10.0, 33.8］	0.000099
補完なし	23.0 ［10.5, 36.0］	0.000074

a：Hodges-Lehmann 推定値
b：ノンパラメトリック ANCOVA
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.3、Table 14.2.4 および Table 14.2.5 より作成

PP における 12 週時のピーク時 6 分間歩行距離の測定値およびベースライン時からの変化量をを表 2.7.3-35 に示した。

PP において、ベースライン時における 6 分間歩行距離の中央値は、MD-711 群およびプラセボ群（以下、同順）で、それぞれ 359 m および 359 m であった。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の中央値は、それぞれ 21.6 m および 5.9 m であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］は 17.0 m［3.3, 31.0 m］であり、12 週時における MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離は、ITT と同様にプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長が認められた（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0037）。

表 2.7.3-35　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（PP）

ベースライン時からの変化量	MD-711 （n=97）	プラセボ （n=100）
ベースライン時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 359 211 - 450	 359 204 - 448
12 週時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 365 160 - 520	 362 122 - 546
ベースライン時からの変化量（m） 中央値 最小値 - 最大値	 21.6 -231 - 135	 5.9 -148 - 146
両群間の差の中央値[a]（m） ［両側 95%信頼区間］	17.0 ［3.3, 31.0］	

a： Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.7 を改変

2.7.3.2.2.2　副次エンドポイント

2.7.3.2.2.2.1　開始時および 6 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

ITT における開始時および 6 週時のピーク時 6 分間歩行距離の測定値およびベースライン時からの変化量を表 2.7.3-36 に示した。

ITT において、ベースライン時における 6 分間歩行距離の中央値は、MD-711 群およびプラセボ群（以下、同順）で、それぞれ 359 m および 361 m であった。開始時（初回投与後、以下同様）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の中央値は、それぞれ 6.6 m および 3.0 m であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］は 6.0 m［−1.2, 14.0 m］であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.1008）。

6 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の中央値は、それぞれ 21.6 m および 3.0 m であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］は 18.5 m［8.5, 28.3 m］であり、6 週時における 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統計学的に有意な延長が認められた（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.00014）。

表 2.7.3-36　開始時および 6 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

ベースライン時からの変化量	MD-711 （n=115）	プラセボ （n=120）
ベースライン時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 359 211 - 450	 361 204 - 448
開始時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 6.6 -152 - 105	 3.0 -100 - 108
両群間の差の中央値[a]（m） ［両側 95%信頼区間］	6.0 ［-1.2, 14.0］	
6 週時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 21.6 -197 - 133	 3.0 -202 - 120
両群間の差の中央値[a]（m） ［両側 95%信頼区間］	18.5 ［8.5, 28.3］	

a： Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2 を改変

2.7.3.2.2.2.2　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

ITT における 12 週時のトラフ時 6 分間歩行距離の測定値およびベースライン時からの変化量を表 2.7.3-37 に示した。

ITT において、ベースライン時における 6 分間歩行距離の中央値は、MD-711 群およびプラセボ群（以下、同順）で、それぞれ 359 m および 361 m であった。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の中央値は、それぞれ 12.4 m および 0.8 m であった。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、12 週時における MD-711 群のトラフ時 6 分間歩行距離は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な延長が認められた（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0066）。

表 2.7.3-37　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

ベースライン時からの変化量	MD-711 （n=115）	プラセボ （n=120）
ベースライン時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 359 211 - 450	 361 204 - 448
12 週時（m） 中央値 最小値 - 最大値	 12.4 -231 - 150	 0.8 -220 - 186
両群間の差の中央値[a]（m） ［両側 95%信頼区間］	13.7 ［4.0, 24.8］	

a： Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.12 を改変

2.7.3.2.2.2.3 開始時、6 週時および 12 週時における Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量

ITT におけるピーク時 6 分間歩行試験実施後 Borg 呼吸困難スコアの各評価時期での測定値およびベースライン時からの変化量を付表 2.7.3-2 に示した。

ITT において、ベースライン時における Borg 呼吸困難スコアの中央値は、MD-711 群およびプラセボ群ともに 3.0 であった。

ピーク時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、開始時、6 週時および 12 週時におけるベースライン時からの変化量の中央値は MD-711 群およびプラセボ群ともに、いずれの評価時期においても 0 であり、統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定、p=0.7257、0.9984、0.6230）。

2.7.3.2.2.2.4 6 週時および 12 週時における PAH の徴候・症状のベースライン時からの変化スコア

ITT における 6 週時および 12 週時の PAH の徴候・症状のベースライン時からの変化スコアを付表 2.7.3-3 に示した。

ITT において、PAH の徴候・症状の変化スコアについて、6 週時および 12 週時における変化スコアの中央値は、MD-711 群およびプラセボ群ともに、いずれの評価時期においても 0 であり、統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定、p=0.4016、0.5805）。

2.7.3.2.2.2.5 6 週時および 12 週時における NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化

ITT における 6 週時および 12 週時の NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化を表 2.7.3-38 に示した。

ITT において、6 週時では、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 16 例および 18 例に改善が認められた（MD-711 群：クラス III からクラス II が 14 例、クラス IV からクラス III が 2 例、プラセボ群：クラス III からクラス II が 16 例、クラス IV からクラス III が 2 例）。また、プラセボ群で、1 例に悪化が認められた（クラス III からクラス IV）。

12 週時では、MD-711 群およびプラセボ群ともに、24 例に改善が認められた（MD-711 群：クラス III からクラス II が 22 例、クラス IV からクラス III が 2 例、プラセボ群：クラス III からクラス II が 22 例、クラス IV からクラス III が 2 例）。また、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 4 例および 5 例に悪化が認められた（いずれもクラス III からクラス IV）。

いずれの評価時期においても、MD-711 群の NYHA 心機能スコアは、プラセボ群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定、p=0.7808、0.8069）。

表 2.7.3-38　6 週時および 12 週時における NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化

評価時期		MD-711(n=115)				プラセボ(n=120)			
		ベースライン時				ベースライン時			
	投与後	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
6週時	クラスI	0	0	0	0	0	0	1	0
	クラスII	0	0	14	0	0	0	16	0
	クラスIII	0	0	98	2	0	0	100	2
	クラスIV	0	0	0	1	0	0	1	0
12週時	クラスI	0	0	0	0	0	0	0	0
	クラスII	0	0	22	0	0	0	22	0
	クラスIII	0	0	86	2	0	0	91	2
	クラスIV	0	0	4	1	0	0	5	0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.11 を改変

2.7.3.2.2.2.6　12 週時における MLWHF のベースライン時からの変化量

ITT における 12 週時の MLWHF のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値を表 2.7.3-39 に示した。

ITT において、12 週時における MLWHF（Global Score）のプラセボ補正後のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］は、-4.0［-8.0, 0.0］であり、統計学的に有意な低下が認められた（Wilcoxon 順位和検定、p=0.027）。

表 2.7.3-39　12 週時における MLWHF の
ベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値

MLWHF	ベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値 ［95%信頼区間］（n=235）
Global Score	-4.0 ［-8.0, 0.0］
Physical Score	-2.0 ［-3.0, 0.0］
Emotional Score	-1.0 ［-2.0, 0.0］

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.6 を改変

2.7.3.2.2.2.7　臨床症状悪化までの時間

ITT における臨床症状悪化の発現状況を表 2.7.3-40 に示した。

ITT において、試験期間中の臨床症状悪化は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 4 例（3%）および 6 例（5%）に認められた（MD-711 群：いずれも PAH のための入院、プラセボ群：死亡が 1 例、PAH のための入院が 5 例）。

MD-711 群の臨床症状悪化は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった（ログランク検定、p=0.5829）。

表 2.7.3-40　臨床症状悪化の発現状況

臨床症状悪化	MD-711 （n=115）	プラセボ （n=120）
	例数（%）	
臨床症状悪化	4（3）	6（5）
死亡	0	1（<1）
移植	0	0
PAH に対する治療薬の追加	0	0
PAH のための入院	4（3）	5（4）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.1 を改変

2.7.3.2.2.2.8　6 週時および 12 週時における NT-proBNP 濃度およびベースライン時からの変化量

ITT における 6 週時および 12 週時の NT-proBNP 濃度およびベースライン時からの変化量を表 2.7.3-41 および表 2.7.3-42 に示した。

ITT において、6 週時の NT-proBNP 濃度を測定した被験者のベースライン時における NT-proBNP 濃度の中央値は、MD-711 群およびプラセボ群（以下、同順）で、それぞれ 602 pg/mL および 690 pg/mL であった。6 週時における NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量の中央値は、それぞれ−71 pg/mL および 16 pg/mL であった。両群間の NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量の差の中央値［両側 95%信頼区間］は、−159 pg/mL［−299, −64.0 pg/mL］であり、6 週時における MD-711 群の NT-proBNP 濃度は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（Wilcoxon 順位和検定、p=0.0003）。

12 週時の NT-proBNP 濃度を測定した被験者のベースライン時における NT-proBNP 濃度の中央値は、それぞれ 593 pg/mL および 670 pg/mL であった。12 週時における NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量の中央値は、それぞれ−57 pg/mL および 40 pg/mL であった。両群間の NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量の差の中央値［両側 95%信頼区間］は、−187 pg/mL［−333, −64.0 pg/mL］であり、12 週時における MD-711 群の NT-proBNP 濃度は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（Wilcoxon 順位和検定、p=0.0014）。

表 2.7.3-41　6 週時における NT-proBNP 濃度（pg/mL）
およびベースライン時からの変化量

ベースライン時からの変化量 [a]	MD-711 （n=86）	プラセボ （n=87）
ベースライン時（pg/mL） 中央値 最小値 - 最大値	 602 17 - 8804	 690 23 - 13586
6 週時（pg/mL） 中央値 最小値 - 最大値	 382 5 - 6765	 729 5 - 22388
ベースライン時からの変化量（pg/mL） 中央値 最小値 - 最大値	 -71 -5405 - 5753	 16 -4399 - 8802
NT pro-BNP 濃度の差の中央値 [b]（pg/mL） ［両側 95%信頼区間］	-159 ［-299, -64.0］	

a：欠測値を補完していない。
b：Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.19 を改変

表 2.7.3-42　12 週時における NT-proBNP 濃度（pg/mL）および
ベースライン時からの変化量

ベースライン時からの変化量 [a]	MD-711 （n=73）	プラセボ （n=82）
ベースライン時（pg/mL） 中央値 最小値 - 最大値	 593 17 - 9277	 670 23 - 13586
12 週時（pg/mL） 中央値 最小値 - 最大値	 377 5 - 5724	 757 5 - 23553
12 週時（pg/mL） 中央値 最小値 - 最大値	 -57 -3553 - 1420	 40 -9072 - 14951
NT pro-BNP 濃度の差の中央値 [b]（pg/mL） ［両側 95%信頼区間］	-187 ［-333, -64.0］	

a：欠測値を補完していない。
b：Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.19 を改変

2.7.3.2.3　海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験［非盲検での長期継続投与試験］）

LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した被験者 212 例のうち登録被験者数は 206 例で、全例が治験薬を投与された。治験を完了した被験者は 84 例であり、中止例は 122 例であった。主な中止理由は、有害事象 37 例、PAH の悪化 28 例、死亡 22 例、同意撤回 17 例であった。本治験の投与期間は、平均 2.3 年、最長 5.4 年であった。有効性解析対象集団（治験薬を投与された被験者）は、登録された 206 例全例であった。

2.7.3.2.3.1 各評価時期におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

治験薬を投与された被験者におけるピーク時 6 分間歩行距離の各評価時期での測定値およびベースライン時からの変化量を表 2.7.3-43 に示した。

治験薬を投与された被験者において、ベースライン時における 6 分間歩行距離の中央値は、6 ヵ月時、12 ヵ月時、18 ヵ月時、24 ヵ月時、36 ヵ月時、48 ヵ月時および 60 ヵ月時（以下、同順）で、それぞれ 365 m、365 m、365 m、365 m、375 m、393 m および 340 m であった。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（最小値 - 最大値）は、それぞれ 27.6 m（-212 - 197 m）、31.0 m（-173 - 151 m）、32.0 m（-363 - 178 m）、18.4 m（-280 - 226 m）、15.0 m（-189 - 148 m）、22.0 m（-177 - 120 m）および 32.0 m（-171 - 96 m）であった。24 ヵ月時までの各評価時期のピーク時 6 分間歩行距離は、ベースライン時と比較して統計学的に有意な延長が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、24 ヵ月時は p=0.013、その他はすべて p<0.0001）。

なお、ベースライン時は、LRX-TRIUMPH 001 試験からの MD-711 の継続投与例では LRX-TRIUMPH 001 試験のスクリーニング期の値、プラセボからの切り替え投与例では LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時の値とした（2.7.3.1.3 項参照、以下、同様）。

表 2.7.3-43 ピーク時 6 分間歩行距離（m）およびベースライン時からの変化量

評価時期	ベースライン時の歩行距離（m）	各評価時期の歩行距離（m）	ベースライン時からの変化量（m）	p 値 [a]
6 ヵ月時（n=170） 中央値 最小値 - 最大値	 365 180 - 586	 388 138 - 629	 27.6 -212 - 197	 <0.0001
12 ヵ月時（n=152） 中央値 最小値 - 最大値	 365 180 - 586	 390 180 - 605	 31.0 -173 - 151	 <0.0001
18 ヵ月時（n=134） 中央値 最小値 - 最大値	 365 180 - 586	 387 35 - 588	 32.0 -363 - 178	 <0.0001
24 ヵ月時（n=118） 中央値 最小値 - 最大値	 365 180 - 586	 375 56 - 615	 18.4 -280 - 226	 0.013
36 ヵ月時（n=63） 中央値 最小値 - 最大値	 375 211 - 586	 394 120 - 644	 15.0 -189 - 148	 0.086
48 ヵ月時（n=31） 中央値 最小値 - 最大値	 393 215 - 468	 410 140 - 540	 22.0 -177 - 120	 0.053
60 ヵ月時（n=7） 中央値 最小値 - 最大値	 340 215 - 435	 280 158 - 436	 32.0 -171 - 96	 NS

a： Wilcoxon 符号付順位検定

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.2 を改変

2.7.3.2.3.2 各評価時期における Borg 呼吸困難スコアの変化

治験薬を投与された被験者におけるベースライン時および各評価時期における Borg 呼吸困難スコアの変化を表 2.7.3-44 に示した。

治験薬を投与された被験者において、Borg 呼吸困難スコアについて、6 ヵ月時、12 ヵ月時、18 ヵ月時、24 ヵ月時、36 ヵ月時、48 ヵ月時および 60 ヵ月時における平均値は、3.44、3.78、3.41、3.88、3.57、3.63 および 3.29 であった。6 ヵ月時において、ベースライン時からの変化量の平均値 ± 標準偏差は−0.37 ± 2.00 であり、統計学的に有意な低下が認められた（対応のある t 検定、p=0.017）。一方、他の評価時期においては、統計学的に有意な変化は認められず、ベースライン時からの変化量の平均値は 0 に近い値であった。

表 2.7.3-44 ベースライン時および各評価時期における Borg 呼吸困難スコア

評価時期	ベースライン時 平均値 ± 標準偏差	各評価時期 平均値 ± 標準偏差	ベースライン時 からの変化量 平均値 ± 標準偏差	p 値 [a]
6 ヵ月時（n=170）	3.81 ± 2.11	3.44 ± 2.08	−0.37 ± 2.00	0.017
12 ヵ月時（n=152）	3.87 ± 2.15	3.78 ± 2.28	−0.08 ± 2.26	NS
18 ヵ月時（n=134）	3.75 ± 2.01	3.41 ± 1.95	−0.34 ± 2.14	NS
24 ヵ月時（n=118）	3.93 ± 2.08	3.88 ± 2.42	−0.06 ± 2.27	NS
36 ヵ月時（n=63）	3.60 ± 1.86	3.57 ± 2.36	−0.03 ± 1.93	NS
48 ヵ月時（n=31）	3.39 ± 1.71	3.63 ± 1.65	0.24 ± 1.67	NS
60 ヵ月時（n=7）	3.14 ± 1.86	3.29 ± 0.76	0.14 ± 1.77	NS

a：対応のある t 検定
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.2 を改変

2.7.3.2.3.3 各評価時期における PAH の徴候・症状のベースライン時からの変化

治験薬を投与された被験者における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化を付表 2.7.3-4 に示した。

治験薬を投与された被験者において、いずれかの評価時期でベースライン時と比較して統計学的に有意な減少が認められた項目は、浮動性めまいおよび胸痛であった（各評価時期で評価された被験者におけるベースライン時の PAH の徴候・症状［発現例数］については、付表 2.7.3-4 参照）。浮動性めまいが認められた被験者は、6 ヵ月時ではベースライン時（52 例）から 36 例に減少し、統計学的に有意な低下が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、p=0.034）。また、胸痛が認められた被験者は、18 ヵ月時ではベースライン時（29 例）から 16 例に、27 ヵ月時ではベースライン時（25 例）から 15 例に減少し、統計学的に有意な減少が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、p=0.004 および p=0.041）。

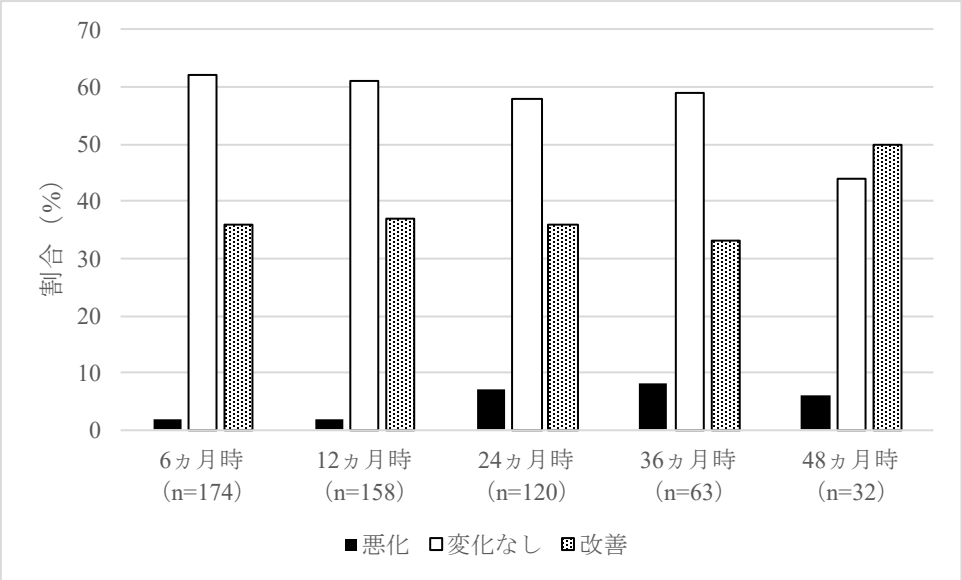
他の評価時期においては、統計学的に有意な変化は認められず、ベースライン時の発現例数に近かった。

2.7.3.2.3.4 各評価時期における NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化

治験薬を投与された被験者における NYHA 心機能分類の各評価時期でのベースライン時からの変化を図 2.7.3-4 に示した。

治験薬を投与された被験者において、ベースライン時から改善が認められた割合は、6 ヵ月時、12 ヵ月時、24 ヵ月時、36 ヵ月時および 48 ヵ月時（以下、同順）で、それぞれ 36%、37%、36%、33%および 50%であった。ベースライン時から悪化が認められた割合は、2%、2%、7%、8%および 6%であった。いずれの評価時期においても、悪化例数よりも改善例数の方が多かった。

図 2.7.3-4 NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化



Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.3 より作図

2.7.3.2.3.5 各評価時期における MLWHF のベースライン時からの変化量

治験薬を投与された被験者において MLWHF の各評価時期でのベースライン時からの変化量を表 2.7.3-45 に示した。

治験薬を投与された被験者において、6 ヵ月時、12 ヵ月時、24 ヵ月時、36 ヵ月時および 48 ヵ月時の MLWHF（Grobal Score）のベースライン時からの変化量の中央値は、それぞれ −4、−6、−5、−4.5 および−1 であった。

6 ヵ月、12 ヵ月時および 24 ヵ月時のすべての項目（Grobal Score、Physical Score および Emotional Score）で統計学的に有意な低下が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、6 ヵ月時でそれぞれ p<0.0001、p<0.0001 および p=0.0083、12 ヵ月時でそれぞれ p<0.0001、p<0.0001 および p=0.0019、24 ヵ月時でそれぞれ、p=0.0006、p=0.0020 および p=0.0015）。

表 2.7.3-45　各評価時期における MLWHF のベースライン時からの変化量

評価時期	Grobal Score		Physical Score		Emotional Score	
	ベースライン時からの変化量（中央値）	p 値 [a]	ベースライン時からの変化量（中央値）	p 値 [a]	ベースライン時からの変化量（中央値）	p 値 [a]
6 ヵ月時（n=163）	-4	<0.0001	-2	<0.0001	-1[b]	0.0083
12 ヵ月時（n=151）	-6	<0.0001	-3	<0.0001	-2[b]	0.0019
24 ヵ月時（n=113）	-5	0.0006	-2	0.0020	-1[b]	0.0015
36 ヵ月時（n=60）	-4.5	NS	-2.5	0.029	-1[c]	NS
48 ヵ月時（n=31）	-1	NS	-1	NS	0[c]	NS

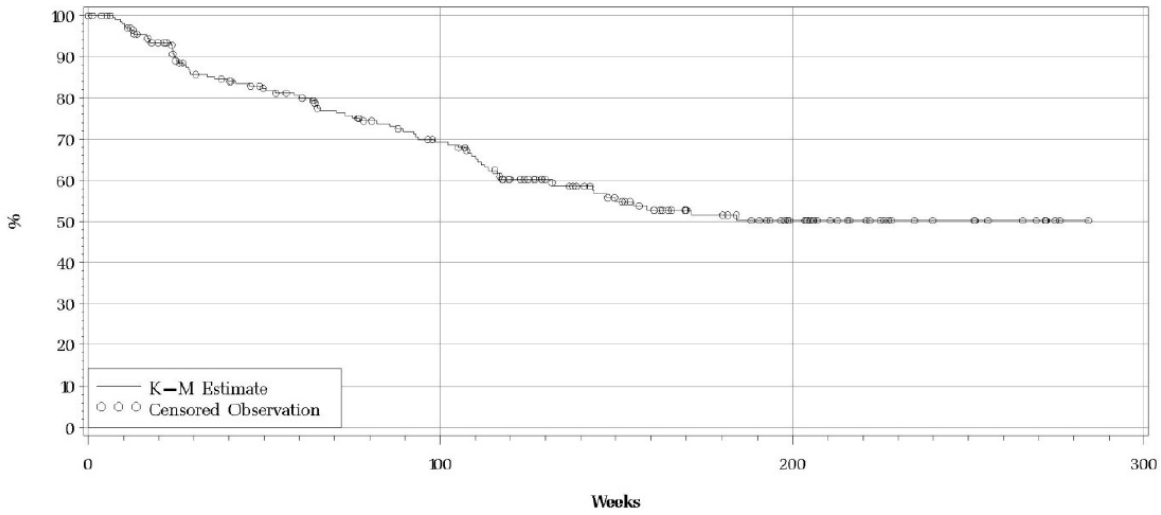
a：Wilcoxon 符号付順位検定
b：2 例の被験者の Emotional Score のデータがほかのスコアのデータに比べ少なくなっている。
c：1 例の被験者の Emotional Score のデータがほかのスコアのデータに比べ少なくなっている。
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 11-6 を改変

2.7.3.2.3.6　臨床症状悪化までの時間

治験薬を投与された被験者における「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」に関する Kaplan-Meire プロットを図 2.7.3-5 に示した。

治験薬を投与された被験者において、「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」のイベントが起こらずに試験を継続した被験者の割合は、1 年（52 週）、2 年（104 週）および 3 年（156 週）でそれぞれ、82%、69%および 54%であった。推定される 1 年（52 週）、2 年（104 週）および 3 年（156 週）生存率はそれぞれ、97%、91%および 82%であった。

図 2.7.3-5　臨床症状悪化に関する Kaplan-Meire プロット



Source：資料番号 5.3.5.1.2 Figure 11-2

2.7.3.2.4　海外第 IV 相試験（RIN-PH-401）

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、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する試験である。イロプロストからの切り替えについては、イロプロストの吸入投与を中止し、イロプロストの予定されていた次の投与のタイミングから MD-711 の投与を開始した。

登録被験者数は 73 例で、65 例が試験を完了した。中止例は 8 例であった。中止理由は、有害事象 3 例、同意撤回 3 例、PAH の悪化 1 例および死亡 1 例であった。有効性解析対象集団（試験薬を投与された被験者）は、登録された 73 例全例であった。

2.7.3.2.4.1　各評価時期におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

試験薬を投与された被験者におけるピーク時 6 分間歩行距離の各評価時期でのベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量を表 2.7.3-46 に示した。

ピーク時 6 分間歩行距離の評価は、6 週時、12 週時、6 ヵ月時および 12 ヵ月時に実施した。

試験薬を投与された被験者において、ベースライン時（イロプロスト使用時）の 6 分間歩行距離の中央値は、378 m であった。ベースライン時（イロプロスト使用時）からのピーク時 6 分間歩行距離の変化量の中央値は、6 週時、12 週時、6 ヵ月時および 12 ヵ月時でそれぞれ、9.5 m、16 m、26 m および 27 m であった。いずれの評価時期においても、ピーク時 6 分間歩行距離は、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延長が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p=0.008$、$p<0.001$、$p<0.001$ および $p=0.001$）。

表 2.7.3-46　各評価時期におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量の中央値

評価時期	各評価時期の歩行距離（m）	ベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量（m）	p 値 [a]
ベースライン時（イロプロスト使用時）（n=73） 中央値 最小値 - 最大値	 378 259 - 600	 - -	-
6 週時（n=70） 中央値 最小値 - 最大値	 402 259 - 628	 9.5 -	0.008
12 週時（n=68） 中央値 最小値 - 最大値	 393 220 - 708	 16 -	<0.001
6 ヵ月時（n=55） 中央値 最小値 - 最大値	 423 230 - 702	 26 -	<0.001
12 ヵ月時（n=23） 中央値 最小値 - 最大値	 456 277 - 690	 27 -	0.001

a： Wilcoxon 符号付順位検定
Source：資料番号 5.3.5.2.3 Table11-3 を改変

2.7.3.2.4.2　各評価時期における Borg 呼吸困難スコアのベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

Borg 呼吸困難スコアの評価は、6 週時、12 週時、6 ヵ月時および 12 ヵ月時に実施したピーク時 6 分間歩行距離の評価ごとに実施した。

試験薬を投与された被験者において、いずれの評価時期においても、Borg 呼吸困難スコアは、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低下が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ p=0.011、p=0.002、p=0.058 および p=0.001）。

2.7.3.2.4.3　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、6 週時、12 週時および 12 ヵ月時に実施した。

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 ヵ月時においては、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）。

2.7.3.2.4.4 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、12 週時に実施した。

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 $p<0.001$）。

2.7.3.2.4.5 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、12 週時に実施した。

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。

2.7.3.2.4.6 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、12 週時に実施した。

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、$p<0.001$）。

2.7.3.2.4.7 各評価時期における NT-proBNP 濃度のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

NT-proBNP 濃度の評価は、6 週時、12 週時および 12 ヵ月時に実施した。

試験薬を投与された被験者において、6 週時および 12 週時における NT pro-BNP 濃度はベースライン時（イロプロスト使用時）と比較し有意な低下が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p<0.001$ および $p=0.001$）。

2.7.3.2.4.8 各評価時期における WHO 機能分類のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

WHO 機能分類は、6 週時、12 週時、6 ヵ月時および 12 ヵ月時に実施した。

試験薬を投与された被験者において、WHO 機能分類は本試験期間を通してわずかに改善傾向が認められ、67%～87%の被験者は不変であった。

2.7.3.2.4.9 各評価時期における PAH の徴候・症状のベースライン時（イロプロスト使用時）からの変化量

PAH の徴候・症状の評価は、6 週時、12 週時、6 ヵ月時および 12 ヵ月時に実施した。

試験薬を投与された被験者において、PAH の徴候・症状は、呼吸困難および浮腫において、試験期間を通して改善傾向が認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象疾患および選択・除外基準

2.7.3.3.1.1.1 対象疾患

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 LRX-TRIUMPH 001 試験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）で対象とした PAH の臨床分類を表 2.7.3-47 に示した。

MD711102 試験の臨床分類は、2013 年の第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウムで改訂された分類（再改訂版肺高血圧症臨床分類）に基づいて行い、LRX-TRIUMPH 001 試験および RIN-PH-401 試験の臨床分類は、2003 年の第 3 回肺高血圧症ワールド・シンポジウムで提案された分類（ベニス分類）に基づいて行った。用いた分類が異なり疾患の名称変更はあるものの、対象とする臨床分類について、MD711102 試験と LRX-TRIUMPH 001 試験で相違はなかった。一方、RIN-PH-401 試験では、これらの臨床分類に加え先天性左右シャントに伴う PAH（先天性心疾患に相当）も対象とした。

表 2.7.3-47　各試験の対象疾患

再改訂版肺高血圧症臨床分類		MD711102 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験および LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験	RIN-PH-401 試験
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）[a]		○	○	○
薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症[b]		○	○	○
各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症	結合組織病[c]	○	○	○
	HIV 感染症	○	○	○
	先天性心疾患[d]			○
	門脈圧亢進症			
	住血吸虫症			
肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症				
新生児遷延性肺高血圧症				

a：ベニス分類では家族性肺動脈性肺高血圧症
b：LRX-TRIUMPH 001 試験では選択基準で薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症のうち食欲抑制剤誘発性 PAH に限定していた。
c：ベニス分類では膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
d：ベニス分類では先天性左右シャントに伴う PAH

2.7.3.3.1.1.2　人口統計学的特性およびその他の特性に関する主な選択・除外基準

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験および RIN-PH-401 試験の人口統計学的特性およびその他の特性に関する主な選択基準（対象疾患を除く）を表 2.7.3-48 に示した。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験については、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した被験者が参加する試験であることから、LRX-TRIUMPH 001 試験の主な選択基準を示した。

年齢・性別はいずれの試験においても相違なかったが、WHO 機能分類/NYHA 心機能分類、血行動態パラメータ、6 分間歩行距離の選択基準に相違があった。WHO 機能分類/NYHA 心機能分類については、LRX-TRIUMPH 001 試験ではクラス III またはクラス IV を対象とした。一方、MD711102 試験では、医薬品第 I 相試験開始前相談（オーファン以外）での PMDA の助言（2.5.1.6 項参照）を踏まえ、本剤は市販後にクラス I の患者も投与対象となりうると考えたことより、選択基準を設定しなかった。RIN-PH-401 試験も同様に、選択基準を設定しなかった。血行動態パラメータについては、LRX-TRIUMPH 001 試験および RIN-PH-401 試験では、PVR が 3 Wood 単位を超える患者を対象とした。一方、MD711102 試験では、主要評価項目を PVRI としたことより、一定の重症度を有する患者での評価が可能な基準として、PVR が 5 Wood 単位以上の患者を対象とした。6 分間歩行距離については、LRX-TRIUMPH 001 試験では、200 m 以上 450 m 以下の患者を対象とした。一方、MD711102 試験および RIN-PH-401 試験では、WHO 機能分類の選択基準を設定しなかったことを踏まえ、上限を設定しなかった。

表 2.7.3-48　各試験の主な選択基準（対象疾患を除く）

項目	MD711102 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験	RIN-PH-401 試験
年齢•性別	18 歳以上 75 歳以下の男女	18 歳以上 75 歳以下の男女	18 歳以上 75 歳以下の男女
WHO 機能分類（NYHA 心機能分類）	基準なし	クラス III または IV	基準なし
血行動態パラメータ	mean PAP ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 5 Wood 単位	mean PAP ≥ 25 mmHg PAWP（LVEDP） ≤ 15 mmHg PVR > 3 Wood 単位	mean PAP ≥ 25 mmHg PAWP（LVEDP） ≤ 15 mmHg PVR > 3 Wood 単位
6 分間歩行距離	200 m 以上	200 m 以上 450 m 以下	250 m 以上

2.7.3.3.1.1.3　併用薬に関する主な選択・除外基準

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験および RIN-PH-401 試験の併用薬に関する主な選択・除外基準を表 2.7.3-49 に示した。

肺血管拡張薬の基準について、LRX-TRIUMPH 001 試験では「3 ヵ月以上にわたって、ボセンタンを 125 mg1 日 2 回またはシルデナフィルを一定用量で投与されている患者」を選択基準とした。一方、MD711102 試験では、本剤が市販後に肺血管拡張薬を使用していない患者に投与される可能性も否定できないことを踏まえ、選択基準は設定しなかった。ただし、評価への影響を考慮し、除外基準として「エンドセリン受容体拮抗薬および／またはホスホジエステラーゼ-5 阻害薬もしくは可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬を過去 12 週間以内に新たに投与開始された患者または過去 4 週間以内に中止もしくは用法・用量を変更された患者」などを設定した。RIN-PH-401 試験では、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であったため、評価への影響を考慮し、「イロプロストを投与されており、過去 30 日以上用量が安定している患者」などを選択基準とした。

表 2.7.3-49　各試験の併用薬に関する主な選択・除外基準

項目	MD711102 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験	RIN-PH-401 試験
肺血管拡張薬	・エンドセリン受容体拮抗薬および／またはホスホジエステラーゼ-5 阻害薬もしくは可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬を、過去 12 週間以内に新たに投与開始された患者または過去 4 週間以内に中止もしくは用法・用量を変更された患者を除く ・過去 4 週間以内にエポプロステノールまたはトレプロスチニル（静脈内または皮下）を投与された患者を除く。ただし、急性肺血管反応性試験のためのエポプロステノールの一時的な投与を除く ・過去 2 週間以内にセレキシパグを投与された患者を除く ・過去 1 週間以内にベラプロストを投与された患者を除く ・前日にイロプロストを投与された患者を除く	・3 ヵ月以上にわたって、ボセンタンを 125 mg1 日 2 回またはシルデナフィルを一定用量で投与されている患者 ・過去 30 日以内にプロスタサイクリン製剤もしくはシルデナフィル以外のホスホジエステラーゼ-5 阻害薬を投与された患者または治験期間中に投与される予定の患者を除く	・イロプロストを投与されており、過去 30 日以上用量が安定している患者 ・PDE-5I および/または ERA が投与されている場合、過去 30 日以上用量が安定している患者 ・過去 30 日以内に新たに PAH に対する療法を開始した患者を除く ・過去 30 日以内に PAH に対する治療薬（抗凝固剤を除く）を中止した患者を除く
利尿薬 長期酸素療法 カルシウム拮抗薬 強心薬	・利尿薬、長期酸素療法（在宅酸素療法）またはカルシウム拮抗薬を、過去 4 週間以内に新たに投与／治療開始された患者または過去 2 週間以内に中止もしくは用法・用量を変更された患者を除く。ただし、急性肺血管反応性試験のためのカルシウム拮抗薬の一時的な投与を除く ・過去 2 週間以内に強心薬を投与された患者を除く	・過去 3 ヵ月以内に、抗凝固薬以外の肺動脈性肺高血圧症治療（エンドセリン受容体拮抗薬やカルシウム拮抗薬に限定しない）を変更または中止された患者を除く ・過去 1 ヵ月以内に、経路が異なる血管拡張薬や利尿剤などの PAH 治療（抗凝固薬を除く）を新たに追加された患者を除く	・利尿薬、長期酸素療法（在宅酸素療法）またはジゴキシンを投与されている場合、過去 14 日以上用法・用量が一定の患者
免疫抑制剤	・過去 4 週間以内に、免疫抑制剤（静脈内または皮下）を投与された患者または免疫抑制剤（経口）を新たに投与開始、中止もしくは用法・用量を変更された患者を除く	・記載なし	・記載なし
副腎皮質ホルモン製剤	・過去 4 週間以内にプレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超える量の副腎皮質ホルモン製剤を投与された患者を除く	・記載なし	・記載なし

2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性およびその他の特性

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 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 試験の人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.3-50 に示した。

いずれの試験においても女性の割合が高く、年齢の平均値は 46.4～55.4 歳で大きな相違はなかった。PAH の臨床分類はいずれの試験も特発性/遺伝性 PAH が多かった。WHO 機能分類/NYHA 心機能分類については、MD711102 試験では、クラス II が 65%、クラス III が 35%であった。LRX-TRIUMPH 001 試験では、選択基準で NYHA 心機能分類がクラス III またはクラス IV と規定しており、クラス III がほとんど（MD-711 群 97%、プラセボ群 98%）であった。LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験では、LRX-TRIUMPH 001 試験を完了した被験者を対象としていたため、LRX-TRIUMPH 001 試験と同様にクラス III が大半（86%）であったが、LRX-TRIUMPH 001 試験を経て、クラス II が 11%含まれていた。RIN-PH-401 試験では、クラス II が 56%、クラス III が 42%であった。登録時の 6 分間歩行距離は、MD711102 試験の平均値は 488 m であり、他の試験に比べ長かった。この違いは、LRX-TRIUMPH 001 試験において 6 分間歩行距離の上限を規定したが、MD711102 試験では規定しなかったこと（2.7.3.3.1.1.2 項参照）、LRX-TRIUMPH 001 試験において NYHA 心機能分類クラス III の割合が高かったが、MD711102 試験では WHO 機能分類クラス II の割合が高かったこと、RIN-PH-401 試験では、イロプロストに加えて肺血管拡張薬を 2 剤併用する必要がある患者の割合が高かったが、MD711102 試験では PGI_2 経路を標的とした薬剤を使用していない患者を対象としていたこと（2.7.3.3.1.1.3 項参照）が影響した可能性が考えられた。併用肺血管拡張薬については、MD711102 試験では、2 剤が 76%、1 剤が 18%、0 剤が 6%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では、選択基準でボセンタンまたはシルデナフィルを 1 剤投与していることを規定したため、全例が 1 剤であった。RIN-PH-401 試験では、2 剤が 59%、1 剤が 37%、0 剤が 4%であった。

以上のとおり、人口統計学的特性およびその他の特性について試験間で異なった因子が幾つか認められたものの、部分集団解析の結果（2.7.3.3.3 項参照）より、これらの違いは各試験の有効性の成績に大きく影響するものではないと考えた。

表 2.7.3-50　被験者の人口統計学的特性およびその他の特性

項目		例数（%）または平均値 ± 標準偏差				
		MD711102 試験（n=17）	LRX-TRIUMPH 001 試験（MD-711 群）（n=115）	LRX-TRIUMPH 001 試験（プラセボ群）（n=120）	LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験（n=206）	RIN-PH-401 試験（n=73）
年齢（歳）		46.4 ± 15.5	55.4 ± 12.2	51.9 ± 13.7	53.6 ± 13.6	49.4 ± 12.6
体重（kg）		61.94 ± 19.13	78.51 ± 20.52	76.51 ± 21.43	77.68 ± 21.19	-
性別	女性	10（59）	93（81）	98（82）	167（81）	57（78）
	男性	7（41）	22（19）	22（18）	39（19）	16（22）
WHO 機能分類/NYHA 心機能分類[a]	クラス I	0	0	0	0	1（1）
	クラス II	11（65）	0	0	22（11）	41（56）
	クラス III	6（35）	112（97）	118（98）	177（86）	31（42）
	クラス IV	0	3（3）	2（2）	7（3）	0
PAH の臨床分類	IPAH/HPAH[b]	15（88）	64（56）	67（56）	116（56）	35（48）
	結合組織病に伴う PAH[c]	2（12）	40（35）	37（31）	66（32）	16（22）
	その他	0	11（10）	16（13）	24（12）	3（4）
	先天性心疾患に伴う PAH[d]	0	0	0	0	19（26）
6 分間歩行距離（m）		488 ± 112	346 ± 63	351 ± 69	349 ± 81	394 ± 78
併用肺血管拡張薬	0 剤	1（6）	0	0	0	3（4）
	1 剤	3（18）	115（100）	120（100）	206（100）	27（37）
	2 剤	13（76）	0	0	0	43（59）

a：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験のみ NYHA 心機能分類（2.7.3.1.3.4 項参照）

b：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験、ならびに RIN-PH-401 試験では、家族性肺動脈性肺高血圧症（2.7.3.3.1.1 項参照）から名称が変更された。

c：LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験、ならびに RIN-PH-401 試験では、膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（2.7.3.3.1.1 項参照）から名称が変更された。

d：RIN-PH-401 試験では、先天性左右シャントに伴う PAH（2.7.3.3.1.1 項参照）から名称が変更された。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1、表 11.2-2、表 11.2-3、資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.2-2、Table 14.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 Table 11-1、Table 14.1.1 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 11-3 より作成

2.7.3.3.1.3 MD-711 の投与量

MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験および RIN-PH-401 試験の MD-711 の投与量を表 2.7.3-51 に示した。なお、MD711102 試験、LRX-TRIUMPH 001 試験および RIN-PH-401 試験の用法・用量における投与 1 回あたりの吸入回数の上限は、それぞれ 9 回、9 回および 12 回とした。

いずれの試験において、6 週時までに 60%以上の被験者が 7-9 吸入まで増量した。

表 2.7.3-51 MD-711 の投与量

評価時期	投与 1 回あたりの吸入回数	MD711102 試験（n=17）	LRX-TRIUMPH 001 試験（MD-711 群）（n=115）	LRX-TRIUMPH 001 試験（プラセボ群）（n=120）	RIN-PH-401 試験（n=73）
投与開始時	1-3	17（100）	98（85）	104（87）	-
	4-6	0	9（8）	10（8）	-
	7-9	0	2（2）	4（3）	-
	10 以上	0	1（<1）	0	-
6 週時	1-3	0	6（5）	4（3）	5（7）
	4-6	4（24）	14（13）	15（13）	5（7）
	7-9	13（76）	72（65）	88（76）	45（62）
	10 以上	0	2（2）	0	15（21）
12 週時	1-3	0	4（4）	2（2）	3（4）
	4-6	3（18）	16（15）	8（7）	7（10）
	7-9	14（82）	75（72）	96（87）	38（52）
	10 以上	0	2（2）	1（<1）	19（26）

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.3-1、資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.3 および資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.1.6 より作成

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

国内で評価した指標のうち、いずれかの海外試験でも評価が行われた指標である、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、有効性の主要な解析対象集団（表 2.7.3-10 参照）の試験成績を比較した。なお、各試験の欠測データの補完方法は表 2.7.3-12 に示した。

2.7.3.3.2.1 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 2.7.3-52 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 – 42.3 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、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 2.7.3-52 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 (n=17)	LRX-TRIUMPH 001 試験 MD-711 群 (n=115)	RIN-PH-401 試験 (n=68)
ベースライン時[a] (m) 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 487.8 ± 112.4 525 253 - 625	 346.1 ± 62.9 359 211 - 450	 395.6 ± 78.5 379 259 - 600
12 週時 (m) 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 512.6 ± 116.5 534 232 - 654	 359.7 ± 90.9 366 87 - 520	 411.8 ± 86.4 393 220 - 708
変化量 (m) 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 24.8 ± 34.2 34.0 -50 - 84	 13.6 ± 76.6 21.6 -318 - 135	 16.1 ± 35.9 16.0 -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

2.7.3.3.2.2 24 週時（または 6 ヵ月時）および 52 週時（または 12 ヵ月時）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 ヵ月時）および 52 週時（または 12 ヵ月時）におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量を表 2.7.3-53 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 ヵ月時）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 ヵ月時）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 ヵ月時）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 ヵ月時）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 2.7.3-53　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[a] または 6 ヵ月時	例数	15	170	55
	歩行距離（m） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 519.8 ± 124.7 566 248 - 660	 382.4 ± 85.3 388 138 - 629	 424.3 ± 92.6 423 230 - 702
	変化量（m） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 28.1 ± 30.7 29.0 -38 - 90	 28.3 ± 57.1 27.6 -212 - 197	 24.5 ± 53.5 26.0 -118 - 180
52 週時[b] または 12 ヵ月時	例数	16	152	23
	歩行距離（m） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 531.7 ± 123.1 566 208 - 666	 385.7 ± 84.4 390 180 - 605	 454.6 ± 87.7 456 277 - 690
	変化量（m） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 36.3 ± 55.0 39.0 -90 - 125	 31.4 ± 57.1 31.0 -173 - 151	 31.5 ± 45.8 27.0 -23 - 175

a：MD711102 試験では 24 週時を、その他の試験では 6 ヵ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 ヵ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

2.7.3.3.2.3　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 2.7.3-54 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 2.7.3-54　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 （n=17）	LRX-TRIUMPH 001 試験 MD-711 群（n=115）
ベースライン時 [a]（m） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 487.8 ± 112.4 525 253 - 625	 346.1 ± 62.9 359 211 - 450
12 週時（m） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 505.6 ± 118.6 525 199 - 645	 360.7 ± 78.7 364 160 - 526
変化量（m） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	 17.8 ± 35.5 23.0 -54 - 78	 14.7 ± 59.6 12.4 -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

2.7.3.3.2.4　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 2.7.3-55 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 ヵ月時）および 52 週時（または 12 ヵ月時）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。

これらの結果から、2.7.3.3.2.1 項および 2.7.3.3.2.2 項で示した 6 分間歩行距離の延長は労作の増強によらない改善であることが示唆された。

表 2.7.3-55　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 試験の非盲検長期継続投与試験	
	投与前（n=17）	6 週時（n=17）	12 週時（n=17）	24 週時（n=15）	52 週時（n=16）	MD-711 群ベースライン時（n=115）	MD-711 群 6 週時（n=115）	MD-711 群 12 週時（n=115）	6 ヵ月時（n=170）	12 ヵ月時（n=152）
Borg 呼吸困難スコア 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	4.85 ± 2.34 4.0 0.5 - 9.0	4.88 ± 2.78 5.0 0 - 10.0	5.00 ± 2.65 4.0 1.0 - 9.0	4.93 ± 2.25 4.0 2.0 - 9.0	5.13 ± 2.66 6.0 2.0 - 9.0	3.69 ± 2.06 3.0 0 - 10.0	3.58 ± 1.93 3.0 0.5 - 10.0	3.68 ± 2.26 3.0 0 - 10.0	3.44 ± 2.08 3.0 0 - 10.0	3.78 ± 2.28 3.0 0 - 10.0
変化量 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	- - -	0.03 ± 1.59 0 -2.0 - 3.0	0.15 ± 1.89 0 -4.0 - 5.0	0.30 ± 1.44 0 -2.0 - 4.0	0.41 ± 2.29 0 -5.0 - 4.0	- - -	-0.10 ± 1.82 0 -6.0 - 5.0	-0.00 ± 2.07 0 -5.0 - 9.0	-0.37 ± 2.00 0 -7.0 - 6.0	-0.08 ± 2.26 0 -8.0 - 8.0

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

2.7.3.3.2.5 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 2.7.3-56 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 ヵ月時）における WHO 機能分類/NYHA 心機能分類の変化を表 2.7.3-57 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 ヵ月時）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 2.7.3-56 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/NYHA 心機能分類の推移	MD711102 試験 (n=17)	LRX-TRIUMPH 001 試験 MD-711 群 (n=115)	RIN-PH-401 試験 (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 2.7.3-57　WHO 機能分類/NYHA 心機能分類の 52 週時
または 12 ヵ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/NYHA 心機能分類の推移	MD711102 試験 （n=16）	LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験 （n=158）	RIN-PH-401 試験 （n=24）
	52 週時	12 ヵ月時	12 ヵ月時
	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

2.7.3.3.2.6　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 2.7.3-58 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 ヵ月時における MLWHF の変化を表 2.7.3-59 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 ヵ月時）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 2.7.3-58 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 MD-711 群
ベースライン時 [a] 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 28.6 ± 19.1 27.0 5 - 62	n=114[b] 47.4 ± 21.6 46.5 0 - 95
12 週時 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 22.1 ± 15.5 20.0 4 - 53	n=114[b] 42.3 ± 22.6 40.4 0 - 105
変化量 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 -6.6 ± 12.1 -2.0 -39 - 12	n=115[b] -5.1 ± 18.7 -3.0 -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 2.7.3-59 MLWHF の 52 週時または 12 ヵ月時における
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 の非盲検長期継続投与試験
	52 週時	12 ヵ月時
ベースライン時 [a] 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=16 26.6 ± 17.6 25.5 5 - 58	n=151 45.2 ± 21.1 43.1 0 - 92
52 週時または 12 ヵ月時 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=16 20.8 ± 17.5 16.0 0 - 67	n=151 39.1 ± 21.4 37.0 0 - 97
変化量 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=16 -5.8 ± 13.4 -3.0 -32 - 15	n=151 -6.1 ±17.9 -6.0 -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

2.7.3.3.2.7 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 ヵ月時）における NT-proBNP 濃度の変化を表 2.7.3-60 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。

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 ヵ月時）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[6)]「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がある」、400 pg/mL～900 pg/mL が「治療対象となる心不全の可能性がある」、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がある」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がある」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がある」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 ヵ月時において 400 pg/mL～900 pg/mL の「治療対象となる心不全の可能性がある」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がある」に該当する値から、12 ヵ月時において 125 pg/mL～400 pg/mL の「軽度の心不全の可能性がある」に該当する値となり改善がみられた。

表 2.7.3-60　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[a]からの変化量	MD711102 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験　MD-711 群	RIN-PH-401 試験
6 週時	ベースライン時[a]（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 144.1 ± 213.3 91.0 16 – 916	n=86 1137.3 ± 1552.7 602.0 17 – 8804	n=69 1133 ± 1571 580 26 – 8324
	6 週時（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 109.5 ± 125.2 90.0 11 – 543	n=86 942.9 ± 1286.8 382.0 5 – 6765	n=69 852 ± 1331 474 26 – 9582
	ベースライン時[a]からの変化量（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 -34.6 ± 100.0 -15.0 -373 – 81	n=86 -194.5 ± 1105.5 -71.0 -5405 – 5753	n=69 -281 ± 826 -80 -4027 – 1636
12 週時	ベースライン時[a]（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 144.1 ± 213.3 91.0 16 – 916	n=73 1166.4 ± 1680.6 593.0 17 – 9277	n=68 1154 ± 1577 632 26 – 8324
	12 週時（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 108.6 ± 103.4 65.0 5 – 330	n=73 954.9 ± 1395.6 377.0 5 – 5724	n=68 909 ± 1218 419 26 – 5271
	ベースライン時[a]からの変化量（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=17 -35.5 ± 165.5 -22.0 -611 – 188	n=73 -211.5 ± 726.8 -57.0 -3553 – 1420	n=68 -246 ± 959 -74 -4728 – 3837

表 2.7.3-60　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[a]からの変化量	MD711102 試験	LRX-TRIUMPH 001 試験　MD-711 群	RIN-PH-401 試験
52 週時（12 ヵ月時）	ベースライン時[a]（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=16 149.4 ± 219.1 94.5 16 - 916	-[b] -[b] -[b] -[b]	n=24 994 ± 936 690 62 - 2986
	52 週時（12 ヵ月時）（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=16 72.3 ± 63.2 37.0 5 - 190	-[b] -[b] -[b] -[b]	n=24 825 ± 1158 373 26 - 4683
	ベースライン時[a]からの変化量（pg/mL） 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 - 最大値	n=16 -77.1 ± 194.1 -16.0 -763 - 47	-[b] -[b] -[b] -[b]	n=24 -170 ± 639 -111 -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

2.7.3.3.2.8 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 2.7.3-61 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 2.7.3-61 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 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[a]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）。

2.7.3.3.3 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。

2.7.3.3.3.1 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[a]／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[b]／2 剤[c]）、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 2.7.3.3.3.1 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[1),7)]、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

2.7.3.3.3.1.1.1 PVRI

PVRI の 12 週時における投与前からの変化率および変化量について、部分集団解析の結果をそれぞれ付表 2.7.3-5～付表 2.7.3-10 に示した。

2.7.3.3.3.1 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。

2.7.3.3.3.1.1.2 PVR

PVR の 12 週時における投与前からの変化率および変化量について、部分集団解析の結果をそれぞれ付表 2.7.3-11～付表 2.7.3-16 に示した。

2.7.3.3.3.1 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。

2.7.3.3.3.1.1.3 ピーク時 6 分間歩行距離

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、部分集団解析の結果をそれぞれ付表 2.7.3-17～付表 2.7.3-22 に示した。

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（7.2 m）を上回った。

一方、2.7.3.3.3.1 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（7.2 m）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、−21 m（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。

2.7.3.3.3.2 海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）

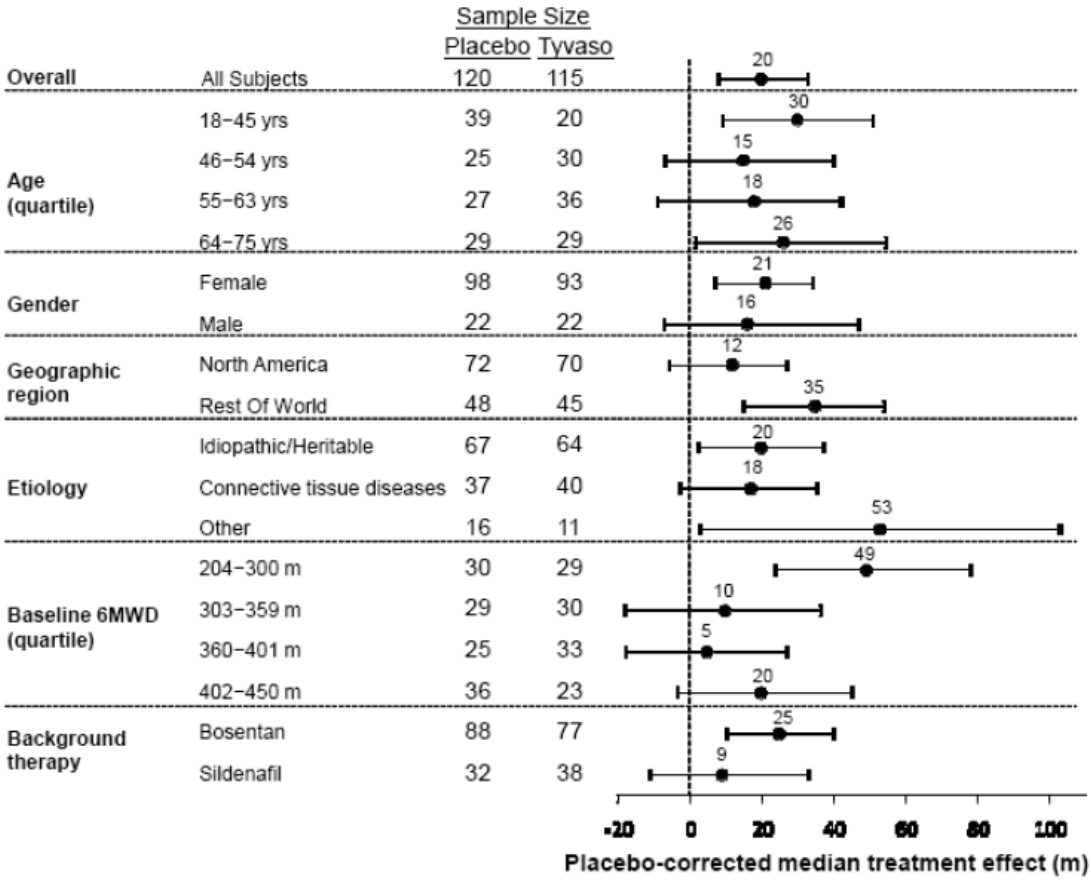
主要エンドポイントであるピーク時 6 分間歩行距離の 12 週時におけるベースライン時からの変化量について、年齢区分別（18～45 歳／46～54 歳／55～63 歳／64～75 歳）、性別、実施医療機関の地域別（北米／その他の地域）、PAH の臨床分類別（IPAH または HPAH[a]／結合組織病に伴う PAH／その他）、ベースライン時の 6 分間歩行距離別（204～300 m／303～359 m／360～401 m／402～450 m）および PAH に対する併用治療薬の種類別（ボセンタン／シルデナフィル）に部分集団解析を行った。

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 2.7.3-6 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 2.7.3-6 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。

なお、NYHA 心機能分類がクラス IV の被験者における個別成績を付表 2.7.3-23 に示した。

2.7.3.3.3.3 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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 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®）。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 2.7.3-62 の効能・効果および用法・用量で 2009 年 7 月に承認された [8]。

表 2.7.3-62　FDA で承認された際の効能・効果 [a] および用法・用量 [b]

INDICATIONS AND USAGE 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. 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.
DOSAGE AND ADMINISTRATION 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. Tyvaso is dosed in 4 separate, equally spaced treatment sessions per day, during waking hours. The treatment sessions should be approximately 4 hours apart. Initial Dosage: 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. Maintenance Dosage: 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. If a scheduled treatment session is missed or interrupted, therapy should be resumed as soon as possible at the usual dose. The maximum recommended dosage is 9 breaths per treatment session, 4 times daily.

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 [9)-12)] を基に用法・用量が設定された。その中でも、トレプロスチニルを低用量吸入投与（4 μg/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 [10)] 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 [11)] 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 [12)] 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 週時までに、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）。

2.7.3.4.2 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（2.7.3.4.1 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 2.7.3-62 参照）と同様に、表 2.7.3-63 に示すとおり設定した。

表 2.7.3-63 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 μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、1 回 3 吸入ずつ、最大 9 吸入（トレプロスチニルとして 54 μg）まで漸増する。3 吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を 1 又は 2 吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

以下、薬物動態、有効性および安全性の成績を示した。

2.7.3.4.2.1 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_{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、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_{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）。

2.7.3.4.2.2 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 ± 標準偏差は 8.5 ± 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 ± 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 ± 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 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−39.43 ± 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（2.7.3.2.1.1.1 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（2.7.3.2.1.3 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（2.7.3.3.3.1 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（2.7.3.3.2 項参照）。

2.7.3.4.2.3 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 [13]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 [14]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）。

2.7.3.5 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）。

2.7.3.6 付録

付表 2.7.3-1　MD711102 試験における個別症例の成績

被験者番号	PVRI（Wood 単位・m^2）			mean PAP（mmHg）			PAWP（mmHg）			CI（L/min/m^2）		
	投与前	12 週時最良値	変化率（%）	投与前	12 週時最良値	変化量	投与前	12 週時最良値	変化量	投与前	12 週時最良値	変化量
[redacted]	8.68	10.19	17.4	26	30	4	7	3	-4	2.19	2.65	0.46
[redacted]	8.91	5.85	-34.3	27	24	-3	4	4	0	2.58	3.25	0.67
[redacted]	18.81	13.22	-29.7	52	43	-9	14	8	-6	2.02	2.45	0.43
[redacted]	11.34	7.9	-30.3	45	42	-3	12	16	4	2.91	3.29	0.38
[redacted]	12.06	5.3	-56.1	41	34	-7	10	12	2	2.57	3.96	1.39
[redacted]	8.77	6.84	-22.0	30	24	-6	5	8	3	2.85	2.5	-0.35
[redacted]	13.3	5.77	-56.6	54	41	-13	4	7	3	3.76	5.72	1.96
[redacted]	12.22	6.7	-45.2	40	28	-12	13	12	-1	2.21	2.24	0.03
[redacted]	12.02	8.9	-26.0	36	23	-13	8	2	-6	2.33	2.36	0.03
[redacted]	9.95	5.71	-42.6	41	25	-16	3	6	3	3.82	3.33	-0.49
[redacted]	8	1	-87.5	35	13	-22	11	9	-2	3	4.2	1.2
[redacted]	13.38	1.83	-86.3	27	13	-14	6	7	1	1.57	2.19	0.62
[redacted]	10.38	6.95	-33.0	32	27	-5	10	9	-1	2.12	2.6	0.48
[redacted]	14.88	9.38	-37.0	56	45	-11	6	15	9	3.36	3.44	0.08
[redacted]	13.11	5.94	-54.7	32	22	-10	5	10	5	2.06	2.02	-0.04
[redacted]	10.57	9.92	-6.1	36	40	4	12	12	0	2.27	2.64	0.37
[redacted]	11.18	6.69	-40.2	37	32	-5	3	5	2	3.04	3.59	0.55

付表 2.7.3-1　MD711102 試験における個別症例の成績（続き）

被験者番号	投与前 6 分間歩行距離		12 週時ピーク時 6 分間歩行距離			12 週時トラフ時 6 分間歩行距離		
	測定値（m）	Borg 呼吸困難スコア	測定値（m）	Borg 呼吸困難スコア	変化量（m）	測定値（m）	Borg 呼吸困難スコア	変化量（m）
[redacted]	625	7.0	654	7.0	29	645	8.0	20
[redacted]	422	9.0	456	9.0	34	456	9.0	34
[redacted]	580	0.5	619	2.0	39	615	3.0	35
[redacted]	367	7.0	387	5.0	20	388	5.0	21
[redacted]	525	4.0	514	3.0	-11	563	3.0	38
[redacted]	550	6.0	570	7.0	20	582	7.0	32
[redacted]	513	7.0	556	7.0	43	480	7.0	-33
[redacted]	554	6.0	604	8.0	50	580	8.0	26
[redacted]	270	4.0	354	4.0	84	336	6.0	66
[redacted]	510	2.0	534	1.0	24	525	2.0	15
[redacted]	527	4.0	600	9.0	73	605	7.0	78
[redacted]	362	2.0	398	3.0	36	411	4.0	49
[redacted]	510	4.0	488	3.0	-22	498	2.0	-12
[redacted]	588	3.0	623	3.0	35	589	4.0	1
[redacted]	253	7.0	232	3.0	-21	199	3.0	-54
[redacted]	540	7.0	490	8.0	-50	503	7.0	-37
[redacted]	597	3.0	635	3.0	38	620	3.0	23

付表 2.7.3-1　MD711102 試験における個別症例の成績（続き）

被験者番号	52 週時ピーク時 6 分間歩行距離			WHO 機能分類		
	測定値（m）	Borg 呼吸困難スコア	変化量（m）	投与前	12 週時	52 週時
[redacted]	638	6.0	13	クラス III	クラス II	クラス II
[redacted]	452	8.0	30	クラス III	クラス II	クラス II
[redacted]	635	2.0	55	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	-	-	-	クラス III	クラス III	-
[redacted]	547	3.0	22	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	571	9.0	21	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	561	6.0	48	クラス III	クラス III	クラス III
[redacted]	640	9.0	86	クラス III	クラス II	クラス II
[redacted]	395	6.0	125	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	607	3.0	97	クラス II	クラス I	クラス I
[redacted]	617	8.0	90	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	411	2.0	49	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	491	3.0	-19	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	618	2.0	30	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	208	7.0	-45	クラス III	クラス III	クラス III
[redacted]	450	2.0	-90	クラス II	クラス II	クラス II
[redacted]	666	6.0	69	クラス II	クラス II	クラス I

付表 2.7.3-1　MD711102 試験における個別症例の成績（続き）

被験者番号	NT-proBNP 濃度（pg/mL）					治験薬投与量（吸入）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}（h•ng/mL）	AUC_{inf}（h•ng/mL）
	投与前	12 週時	変化量	52 週時	変化量	12 週時	12 週時	12 週時	12 週時
[redacted]	185	149	-36	94	-91	9	1.0600	0.4512	0.4681
[redacted]	34	96	62	81	47	9	0.7210	0.8036	0.8181
[redacted]	235	65	-170	25	-210	9	0.2360	0.2246	0.2461
[redacted]	59	37	-22	-	-	6	0.8850	0.6017	0.6129
[redacted]	109	297	188	137	28	8	0.7030	0.8680	0.8822
[redacted]	41	65	24	7	-34	9	1.5600	1.0352	1.0524
[redacted]	916	305	-611	153	-763	6	1.8200	1.2765	1.4426
[redacted]	25	87	62	41	16	9	1.7600	1.4316	1.4441
[redacted]	116	77	-39	127	11	9	1.3200	2.0189	2.1099
[redacted]	30	5	-25	<5	<-25	9	0.3110	0.7020	-
[redacted]	35	17	-18	28	-7	9	1.3100	1.1106	1.1384
[redacted]	98	61	-37	26	-72	4	0.7430	0.9531	0.9636
[redacted]	24	31	7	25	1	9	1.8700	1.9467	1.9780
[redacted]	91	49	-42	18	-73	9	0.9820	0.9150	0.9319
[redacted]	171	132	-39	190	19	9	0.6040	0.4142	0.4282
[redacted]	265	330	65	167	-98	8	1.2300	0.7875	0.8021
[redacted]	16	44	28	33	17	9	0.6820	0.8778	0.9056

Source：資料番号 5.3.5.2.2 16.2.5.6、16.2.6.1、16.2.6.2、16.2.6.3、16.2.6.4 および 16.2.6.6 より作成

付表 2.7.3-2　LRX-TRIUMPH 001 試験の開始時、6 週時、および 12 週時における Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量

ベースライン時からの変化量	MD-711 （n=115）	プラセボ （n=119）
ベースライン時 中央値 最小値 - 最大値	 3.0 0 - 10.0	 3.0 0 - 10.0
開始時 中央値 最小値 - 最大値	 0 -7.0 - 4.0	 0 -3.0 - 4.0
Borg 呼吸困難スコアの差の中央値 [a] ［両側 95%信頼区間］	0 ［0, 0］	
6 週時 中央値 最小値 - 最大値	 0 -6.0 - 5.0	 0 -4.5 - 7.0
Borg 呼吸困難スコアの差の中央値 [a] ［両側 95%信頼区間］	0 ［0, 0］	
12 週時 中央値 最小値 - 最大値	 0 -5.0 - 9.0	 0 -5.0 - 7.0
Borg 呼吸困難スコアの差の中央値 [a] ［両側 95%信頼区間］	0 ［-0.5, 0］	

a： Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.10 を改変

付表 2.7.3-3　LRX-TRIUMPH 001 試験の 6 週時および 12 週時における PAH の徴候・症状の変化スコア

変化スコア	MD-711 （n=115）	プラセボ （n=120）
6 週時 中央値 最小値 - 最大値	 0 -6 - 5	 0 -6 - 16
変化スコアの差の中央値 [a] ［両側 95%信頼区間］	0 ［-1.00, 0］	
12 週時 中央値 最小値 - 最大値	 0 -5 - 16	 0 -6 - 16
変化スコアの差の中央値 [a] ［両側 95%信頼区間］	0 ［0, 1.00］	

a： Hodges-Lehmann 推定値
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.18 を改変

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 3, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	59/198	(30%)	46/198	(23%)	16/198	(8%)	30/198	(15%)	123/198	(62%)	29/198	(15%)	0.0515
Chest Pain	42/198	(21%)	36/198	(18%)	15/198	(8%)	21/198	(11%)	141/198	(71%)	21/198	(11%)	0.3242
Orthopnea	43/198	(22%)	44/198	(22%)	13/198	(7%)	31/198	(16%)	142/198	(72%)	12/198	(6%)	0.8462
Dizziness	65/198	(33%)	53/198	(27%)	26/198	(13%)	27/198	(14%)	107/198	(54%)	38/198	(19%)	0.1347
Dyspnea	189/198	(95%)	188/198	(95%)	6/198	(3%)	182/198	(92%)	3/198	(2%)	7/198	(4%)	1.0000
Syncope	7/198	(4%)	6/198	(3%)	6/198	(3%)	0/198		185/198	(93%)	7/198	(4%)	1.0000
Fatigue	132/198	(67%)	136/198	(69%)	32/198	(16%)	104/198	(53%)	34/198	(17%)	28/198	(14%)	0.6097

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 6, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	51/171	(30%)	39/171	(23%)	16/171	(11%)	21/171	(12%)	102/171	(60%)	30/171	(18%)	0.0832
Chest Pain	33/171	(19%)	30/171	(18%)	17/171	(10%)	13/171	(8%)	121/171	(71%)	20/171	(12%)	0.6264
Orthopnea	37/171	(22%)	37/171	(22%)	15/171	(9%)	22/171	(13%)	119/171	(70%)	15/171	(9%)	1.0000
Dizziness	52/171	(30%)	36/171	(21%)	21/171	(12%)	15/171	(9%)	98/171	(57%)	37/171	(22%)	0.0344
Dyspnea	162/171	(95%)	158/171	(92%)	5/171	(3%)	153/171	(89%)	4/171	(2%)	9/171	(5%)	0.4240
Syncope	6/171	(4%)	3/171	(2%)	2/171	(1%)	1/171	(<1%)	163/171	(95%)	5/171	(3%)	0.4531
Fatigue	109/171	(64%)	106/171	(62%)	26/171	(15%)	80/171	(47%)	36/171	(21%)	29/171	(17%)	0.6897

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 9, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	50/164	(30%)	39/164	(24%)	16/164	(11%)	21/164	(13%)	96/164	(59%)	29/164	(18%)	0.1094
Chest Pain	33/164	(20%)	33/164	(20%)	17/164	(10%)	16/164	(10%)	114/164	(70%)	17/164	(10%)	1.0000
Orthopnea	36/165	(22%)	35/165	(21%)	15/165	(9%)	20/165	(12%)	114/165	(69%)	16/165	(10%)	0.8609
Dizziness	50/164	(30%)	40/164	(24%)	20/164	(12%)	20/164	(12%)	94/164	(57%)	30/164	(18%)	0.1594
Dyspnea	156/164	(95%)	148/164	(90%)	5/164	(3%)	143/164	(87%)	3/164	(2%)	13/164	(8%)	0.0963
Syncope	5/165	(3%)	2/165	(1%)	2/165	(1%)	0/165		158/165	(96%)	5/165	(3%)	0.4531
Fatigue	107/165	(65%)	109/165	(66%)	28/165	(17%)	81/165	(49%)	30/165	(18%)	26/165	(16%)	0.7883

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 12, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	47/158	(30%)	39/158	(25%)	17/158	(11%)	22/158	(14%)	94/158	(59%)	25/158	(16%)	0.2212
Chest Pain	32/158	(20%)	31/158	(20%)	17/158	(11%)	14/158	(9%)	109/158	(69%)	18/158	(11%)	0.8686
Orthopnea	38/158	(24%)	30/158	(19%)	11/158	(7%)	19/158	(12%)	109/158	(69%)	19/158	(12%)	0.1470
Dizziness	47/158	(30%)	44/158	(28%)	22/158	(14%)	22/158	(14%)	89/158	(56%)	25/158	(16%)	0.6665
Dyspnea	149/158	(94%)	149/158	(94%)	8/158	(5%)	141/158	(89%)	1/158	(<1%)	8/158	(5%)	1.0000
Syncope	5/158	(3%)	4/158	(2%)	3/158	(2%)	1/158	(<1%)	150/158	(95%)	4/158	(3%)	1.0000
Fatigue	102/158	(65%)	105/158	(66%)	25/158	(16%)	80/158	(51%)	31/158	(20%)	22/158	(14%)	0.6665

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 15, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	46/151	(30%)	41/151	(27%)	17/151	(11%)	24/151	(16%)	88/151	(58%)	22/151	(15%)	0.4205
Chest Pain	31/151	(21%)	33/151	(22%)	20/151	(13%)	13/151	(9%)	100/151	(66%)	18/151	(12%)	0.7503
Orthopnea	35/151	(23%)	33/151	(22%)	13/151	(9%)	20/151	(13%)	103/151	(68%)	15/151	(10%)	0.7127
Dizziness	45/151	(30%)	43/151	(28%)	23/151	(15%)	20/151	(13%)	83/151	(55%)	25/151	(17%)	0.7762
Dyspnea	143/151	(95%)	144/151	(95%)	8/151	(5%)	136/151	(90%)	0/151		7/151	(5%)	1.0000
Syncope	5/151	(3%)	4/151	(3%)	4/151	(3%)	0/151		142/151	(94%)	5/151	(3%)	1.0000
Fatigue	98/151	(65%)	103/151	(68%)	25/151	(17%)	78/151	(52%)	28/151	(19%)	20/151	(13%)	0.4623

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 16, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	43/135	(32%)	38/135	(28%)	19/135	(14%)	19/135	(14%)	73/135	(54%)	24/135	(18%)	0.4523
Chest Pain	29/135	(21%)	16/135	(12%)	5/135	(4%)	11/135	(8%)	101/135	(75%)	18/135	(13%)	0.0040
Orthopnea	32/135	(24%)	30/135	(22%)	12/135	(9%)	18/135	(13%)	91/135	(67%)	14/135	(10%)	0.7029
Dizziness	40/135	(30%)	41/135	(30%)	24/135	(18%)	17/135	(13%)	71/135	(53%)	23/135	(17%)	0.8859
Dyspnea	126/135	(93%)	123/135	(91%)	8/135	(6%)	115/135	(85%)	1/135	(<1%)	11/135	(8%)	0.6476
Syncope	5/135	(4%)	3/135	(2%)	3/135	(2%)	0/135		127/135	(94%)	5/135	(4%)	0.7266
Fatigue	87/135	(64%)	85/135	(63%)	17/135	(13%)	68/135	(50%)	31/135	(23%)	19/135	(14%)	0.7440

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PE-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 21, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	35/118	(30%)	41/118	(35%)	20/118	(17%)	21/118	(18%)	63/118	(53%)	14/118	(12%)	0.3105
Chest Pain	26/118	(22%)	23/118	(19%)	11/118	(9%)	12/118	(10%)	81/118	(69%)	14/118	(12%)	0.5593
Orthopnea	28/118	(24%)	30/118	(25%)	15/118	(13%)	15/118	(13%)	75/118	(64%)	13/118	(11%)	0.7127
Dizziness	37/118	(31%)	40/118	(34%)	24/118	(20%)	16/118	(14%)	57/118	(48%)	21/118	(18%)	0.6598
Dyspnea	111/118	(94%)	109/118	(92%)	6/118	(5%)	103/118	(87%)	1/118	(<1%)	8/118	(7%)	0.7905
Syncope	4/118	(3%)	3/118	(3%)	3/118	(3%)	0/118		111/118	(94%)	4/118	(3%)	1.0000
Fatigue	76/118	(64%)	79/118	(67%)	19/118	(16%)	60/118	(51%)	23/118	(19%)	16/118	(14%)	0.6192

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 24, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	38/120	(32%)	35/120	(29%)	20/120	(17%)	15/120	(13%)	62/120	(52%)	23/120	(19%)	0.6527
Chest Pain	29/120	(24%)	27/120	(23%)	14/120	(12%)	12/120	(11%)	77/120	(64%)	16/120	(13%)	0.7216
Orthopnea	25/120	(21%)	25/120	(21%)	14/120	(12%)	11/120	(9%)	81/120	(68%)	14/120	(12%)	1.0000
Dizziness	37/120	(31%)	40/120	(33%)	23/120	(19%)	17/120	(14%)	60/120	(50%)	20/120	(17%)	0.6527
Dyspnea	111/120	(93%)	111/120	(93%)	8/120	(7%)	103/120	(86%)	1/120	(<1%)	8/120	(7%)	1.0000
Syncope	5/120	(4%)	5/120	(4%)	3/120	(3%)	2/120	(2%)	112/120	(93%)	3/120	(3%)	1.0000
Fatigue	74/120	(62%)	79/120	(66%)	24/120	(20%)	55/120	(46%)	22/120	(18%)	19/120	(16%)	0.4523

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 27, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	32/99	(32%)	27/99	(27%)	14/99	(14%)	13/99	(13%)	53/99	(54%)	19/99	(19%)	0.3923
Chest Pain	25/99	(25%)	15/99	(15%)	5/99	(5%)	10/99	(10%)	69/99	(70%)	15/99	(15%)	0.0414
Orthopnea	23/99	(23%)	24/99	(24%)	10/99	(10%)	14/99	(14%)	66/99	(67%)	9/99	(9%)	1.0000
Dizziness	29/99	(29%)	30/99	(30%)	20/99	(20%)	10/99	(10%)	50/99	(51%)	19/99	(19%)	0.8752
Dyspnea	92/99	(93%)	91/99	(92%)	6/99	(6%)	85/99	(86%)	1/99	(1%)	7/99	(7%)	1.0000
Syncope	4/99	(4%)	3/99	(3%)	3/99	(3%)	0/99		92/99	(93%)	4/99	(4%)	1.0000
Fatigue	60/99	(61%)	67/99	(68%)	22/99	(22%)	45/99	(45%)	17/99	(17%)	15/99	(15%)	0.2553

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 30, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	29/92	(32%)	29/92	(32%)	15/92	(16%)	14/92	(15%)	48/92	(52%)	15/92	(16%)	1.0000
Chest Pain	23/92	(25%)	20/92	(22%)	7/92	(8%)	13/92	(14%)	62/92	(67%)	10/92	(11%)	0.6291
Orthopnea	21/92	(23%)	18/92	(20%)	6/92	(7%)	12/92	(13%)	65/92	(71%)	9/92	(10%)	0.6072
Dizziness	28/92	(30%)	32/92	(35%)	19/92	(21%)	13/92	(14%)	45/92	(49%)	15/92	(16%)	0.5009
Dyspnea	85/92	(92%)	84/92	(91%)	5/92	(5%)	79/92	(86%)	2/92	(2%)	6/92	(7%)	1.0000
Syncope	5/92	(5%)	3/92	(3%)	2/92	(2%)	1/92	(1%)	85/92	(92%)	4/92	(4%)	0.6875
Fatigue	56/92	(61%)	63/92	(68%)	18/92	(20%)	45/92	(49%)	18/92	(20%)	11/92	(12%)	0.1988

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 33, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	22/77	(29%)	24/77	(31%)	14/77	(18%)	10/77	(13%)	41/77	(53%)	12/77	(16%)	0.7029
Chest Pain	21/78	(27%)	14/78	(18%)	5/78	(6%)	9/78	(12%)	52/78	(67%)	12/78	(15%)	0.1435
Orthopnea	19/77	(25%)	19/77	(25%)	8/77	(10%)	11/77	(14%)	50/77	(65%)	8/77	(10%)	1.0000
Dizziness	25/78	(32%)	22/78	(28%)	13/78	(17%)	9/78	(12%)	40/78	(51%)	16/78	(21%)	0.5864
Dyspnea	72/78	(92%)	73/78	(94%)	6/78	(8%)	67/78	(86%)	0/78		5/78	(6%)	1.0000
Syncope	5/78	(6%)	3/78	(4%)	2/78	(3%)	1/78	(1%)	71/78	(91%)	4/78	(5%)	0.6875
Fatigue	45/77	(58%)	53/77	(69%)	16/77	(21%)	37/77	(48%)	16/77	(21%)	8/77	(10%)	0.1035

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PE-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 36, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	18/63	(29%)	27/63	(43%)	19/63	(30%)	8/63	(13%)	26/63	(41%)	10/63	(16%)	0.0951
Chest Pain	18/63	(29%)	13/63	(21%)	6/63	(10%)	7/63	(11%)	39/63	(62%)	11/63	(17%)	0.3323
Orthopnea	15/63	(24%)	14/63	(22%)	5/63	(8%)	9/63	(14%)	43/63	(68%)	6/63	(10%)	1.0000
Dizziness	22/63	(35%)	19/63	(30%)	11/63	(17%)	8/63	(13%)	30/63	(48%)	14/63	(22%)	0.5593
Dyspnea	56/63	(89%)	59/63	(94%)	6/63	(10%)	53/63	(84%)	1/63	(2%)	3/63	(5%)	0.5078
Syncope	4/63	(6%)	2/63	(3%)	2/63	(3%)	0/63		57/63	(90%)	4/63	(6%)	0.6875
Fatigue	35/63	(56%)	37/63	(59%)	12/63	(19%)	25/63	(40%)	16/63	(25%)	10/63	(16%)	0.6800

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 39, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	13/59	(22%)	12/59	(20%)	9/59	(15%)	3/59	(5%)	37/59	(63%)	10/59	(17%)	1.0000
Chest Pain	14/59	(24%)	7/59	(12%)	5/59	(8%)	2/59	(3%)	40/59	(68%)	12/59	(20%)	0.1435
Orthopnea	12/59	(20%)	12/59	(20%)	7/59	(12%)	5/59	(8%)	40/59	(68%)	7/59	(12%)	1.0000
Dizziness	17/59	(29%)	11/59	(19%)	7/59	(12%)	4/59	(7%)	35/59	(59%)	13/59	(22%)	0.2632
Dyspnea	52/59	(88%)	58/59	(98%)	7/59	(12%)	51/59	(86%)	0/59		1/59	(2%)	0.0703
Syncope	4/59	(7%)	0/59		0/59		0/59		55/59	(93%)	4/59	(7%)	0.1250
Fatigue	31/59	(53%)	32/59	(54%)	9/59	(15%)	23/59	(39%)	19/59	(32%)	8/59	(14%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 42, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	12/51	(24%)	12/51	(24%)	10/51	(20%)	2/51	(4%)	29/51	(57%)	10/51	(20%)	1.0000
Chest Pain	11/51	(22%)	7/51	(14%)	4/51	(8%)	3/51	(6%)	36/51	(71%)	8/51	(16%)	0.3877
Orthopnea	10/50	(20%)	9/50	(18%)	2/50	(4%)	7/50	(14%)	38/50	(76%)	3/50	(6%)	1.0000
Dizziness	16/51	(31%)	14/51	(27%)	9/51	(18%)	5/51	(10%)	26/51	(51%)	11/51	(22%)	0.8238
Dyspnea	45/50	(90%)	48/50	(96%)	5/50	(10%)	43/50	(86%)	0/50		2/50	(4%)	0.4531
Syncope	4/51	(8%)	0/51		0/51		0/51		47/51	(92%)	4/51	(8%)	0.1250
Fatigue	26/50	(52%)	26/50	(52%)	8/50	(16%)	18/50	(36%)	16/50	(32%)	8/50	(16%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 45, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	11/42	(26%)	7/42	(17%)	3/42	(7%)	4/42	(10%)	28/42	(67%)	7/42	(17%)	0.3438
Chest Pain	10/42	(24%)	5/42	(12%)	3/42	(7%)	2/42	(5%)	29/42	(69%)	8/42	(19%)	0.2266
Orthopnea	8/42	(19%)	8/42	(19%)	4/42	(10%)	4/42	(10%)	30/42	(71%)	4/42	(10%)	1.0000
Dizziness	14/42	(33%)	13/42	(31%)	6/42	(14%)	7/42	(17%)	22/42	(52%)	7/42	(17%)	1.0000
Dyspnea	37/42	(88%)	40/42	(95%)	5/42	(12%)	35/42	(83%)	0/42		2/42	(5%)	0.4531
Syncope	3/42	(7%)	1/42	(2%)	1/42	(2%)	0/42		38/42	(90%)	3/42	(7%)	0.6250
Fatigue	22/42	(52%)	21/42	(50%)	7/42	(17%)	14/42	(33%)	13/42	(31%)	8/42	(19%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 48, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	10/32	(31%)	8/32	(25%)	4/32	(13%)	4/32	(13%)	18/32	(56%)	6/32	(19%)	0.7539
Chest Pain	8/31	(26%)	4/31	(13%)	2/31	(6%)	2/31	(6%)	21/31	(68%)	6/31	(19%)	0.2891
Orthopnea	7/31	(23%)	5/31	(16%)	1/31	(3%)	4/31	(13%)	23/31	(74%)	3/31	(10%)	0.6250
Dizziness	11/31	(35%)	6/31	(19%)	4/31	(13%)	2/31	(6%)	16/31	(52%)	9/31	(29%)	0.2668
Dyspnea	29/32	(91%)	31/32	(97%)	3/32	(9%)	28/32	(88%)	0/32		1/32	(3%)	0.6250
Syncope	3/31	(10%)	0/31		0/31		0/31		28/31	(90%)	3/31	(10%)	0.2500
Fatigue	17/31	(55%)	18/31	(58%)	7/31	(23%)	11/31	(35%)	7/31	(23%)	6/31	(19%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 51, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	5/20	(25%)	3/20	(15%)	1/20	(5%)	2/20	(10%)	14/20	(70%)	3/20	(15%)	0.6250
Chest Pain	4/20	(20%)	2/20	(10%)	2/20	(10%)	0/20		14/20	(70%)	4/20	(20%)	0.6875
Orthopnea	3/20	(15%)	0/20		0/20		0/20		17/20	(85%)	3/20	(15%)	0.2500
Dizziness	5/20	(25%)	4/20	(20%)	2/20	(10%)	2/20	(10%)	13/20	(65%)	3/20	(15%)	1.0000
Dyspnea	19/20	(95%)	20/20	(100%)	1/20	(5%)	19/20	(95%)	0/20		0/20		1.0000
Syncope	1/20	(5%)	0/20		0/20		0/20		19/20	(95%)	1/20	(5%)	1.0000
Fatigue	11/20	(55%)	10/20	(50%)	3/20	(15%)	7/20	(35%)	6/20	(30%)	4/20	(20%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 54, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	4/14	(29%)	5/14	(36%)	4/14	(29%)	1/14	(7%)	6/14	(43%)	3/14	(21%)	1.0000
Chest Pain	4/14	(29%)	2/14	(14%)	1/14	(7%)	1/14	(7%)	9/14	(64%)	3/14	(21%)	0.6250
Orthopnea	3/14	(21%)	3/14	(21%)	2/14	(14%)	1/14	(7%)	9/14	(64%)	2/14	(14%)	1.0000
Dizziness	4/14	(29%)	3/14	(21%)	2/14	(14%)	1/14	(7%)	8/14	(57%)	3/14	(21%)	1.0000
Dyspnea	14/14	(100%)	14/14	(100%)	0/14		14/14	(100%)	0/14		0/14		
Syncope	0/14		0/14		0/14		0/14		14/14	(100%)	0/14		
Fatigue	10/14	(71%)	10/14	(71%)	2/14	(14%)	8/14	(57%)	2/14	(14%)	2/14	(14%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 57, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	3/12	(25%)	3/12	(25%)	2/12	(17%)	1/12	(8%)	7/12	(58%)	2/12	(17%)	1.0000
Chest Pain	3/12	(25%)	2/12	(17%)	2/12	(17%)	0/12		7/12	(58%)	3/12	(25%)	1.0000
Orthopnea	3/12	(25%)	2/12	(17%)	1/12	(8%)	1/12	(8%)	8/12	(67%)	2/12	(17%)	1.0000
Dizziness	3/12	(25%)	4/12	(33%)	2/12	(17%)	2/12	(17%)	7/12	(58%)	1/12	(8%)	1.0000
Dyspnea	12/12	(100%)	12/12	(100%)	0/12		12/12	(100%)	0/12		0/12		
Syncope	0/12		0/12		0/12		0/12		12/12	(100%)	0/12		
Fatigue	8/12	(67%)	7/12	(58%)	1/12	(8%)	6/12	(50%)	3/12	(25%)	2/12	(17%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PE-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 60, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	3/8	(38%)	1/8	(13%)	0/8		1/8	(13%)	5/8	(63%)	2/8	(25%)	0.5000
Chest Pain	2/8	(25%)	2/8	(25%)	2/8	(25%)	0/8		4/8	(50%)	2/8	(25%)	1.0000
Orthopnea	1/8	(13%)	2/8	(25%)	1/8	(13%)	1/8	(13%)	6/8	(75%)	0/8		1.0000
Dizziness	3/8	(38%)	1/8	(13%)	0/8		1/8	(13%)	5/8	(63%)	2/8	(25%)	0.5000
Dyspnea	8/8	(100%)	8/8	(100%)	0/8		8/8	(100%)	0/8		0/8		
Syncope	0/8		0/8		0/8		0/8		8/8	(100%)	0/8		
Fatigue	5/8	(63%)	3/8	(38%)	1/8	(13%)	2/8	(25%)	2/8	(25%)	3/8	(38%)	0.6250

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 63, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present		Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	3/7	(43%)	2/7	(29%)	0/7		2/7	(29%)	4/7	(57%)	1/7	(14%)	1.0000
Chest Pain	1/7	(14%)	0/7		0/7		0/7		6/7	(86%)	1/7	(14%)	1.0000
Orthopnea	1/7	(14%)	2/7	(29%)	1/7	(14%)	1/7	(14%)	5/7	(71%)	0/7		1.0000
Dizziness	2/7	(29%)	0/7		0/7		0/7		5/7	(71%)	2/7	(29%)	0.5000
Dyspnea	7/7	(100%)	7/7	(100%)	0/7		7/7	(100%)	0/7		0/7		
Syncope	0/7		0/7		0/7		0/7		7/7	(100%)	0/7		
Fatigue	4/7	(57%)	3/7	(43%)	1/7	(14%)	2/7	(29%)	2/7	(29%)	2/7	(29%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

付表 2.7.3-4 LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における PAH の徴候・症状の各評価時期でのベースライン時からの変化（続き）

Protocol: RIN-PH-301 Open-Label Extension
[Final Database]

[redacted]

Table 14.2.4
Summary of Individual Signs and Symptoms of PAH

[Assessment: Month 66, Blinded Treatment: Overall]

Sign or Symptom:	Present at Baseline		Present at Follow-up		Shift in Status: Absent ->Present	Present ->Present		Absent ->Absent		Present ->Absent		p-value
Edema	0/1		0/1		0/1	0/1		1/1	(100%)	0/1		
Chest Pain	0/1		0/1		0/1	0/1		1/1	(100%)	0/1		
Orthopnea	0/1		0/1		0/1	0/1		1/1	(100%)	0/1		
Dizziness	0/1		0/1		0/1	0/1		1/1	(100%)	0/1		
Dyspnea	1/1	(100%)	1/1	(100%)	0/1	1/1	(100%)	0/1		0/1		
Syncope	0/1		0/1		0/1	0/1		1/1	(100%)	0/1		
Fatigue	1/1	(100%)	0/1		0/1	0/1		0/1		1/1	(100%)	1.0000

NOTE: All p-values are from Wilcoxon signed rank test.

Page 65 of 68

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.4 より作表

付表 2.7.3-5 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（年齢区分別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
年齢	65歳未満	測定値	投与前	-	15	11.605	2.807	8.00	11.340	18.81	10.050	13.159
			12週時	治験薬投与前	15	8.993	3.073	2.27	9.140	14.07	7.292	10.695
				投与後15分	15	7.477	2.969	1.19	7.310	13.22	5.833	9.122
				投与後30分	15	7.361	3.321	1.00	7.100	14.29	5.522	9.201
				投与後最良値	15	7.013	3.137	1.00	6.700	13.22	5.276	8.751
		変化量	12週時	治験薬投与前	15	-2.611	3.082	-9.36	-2.160	3.16	-4.318	-0.904
				投与後15分	15	-4.127	3.067	-10.36	-4.490	2.20	-5.826	-2.429
				投与後30分	15	-4.243	3.125	-11.55	-4.240	1.51	-5.974	-2.513
				投与後最良値	15	-4.591	3.117	-11.55	-4.490	1.51	-6.318	-2.865
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	15	-21.13	27.82	-71.6	-21.71	36.4	-36.53	-5.72
				投与後15分	15	-34.42	27.11	-85.1	-33.67	25.3	-49.44	-19.41
				投与後30分	15	-36.07	27.38	-87.5	-34.34	17.4	-51.24	-20.91
				投与後最良値	15	-38.83	26.93	-87.5	-36.96	17.4	-53.75	-23.92

付表 2.7.3-5 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（年齢区分別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
年齢	65歳以上	測定値	投与前	-	2	11.745	1.930	10.38	11.745	13.11	-5.599	29.089
			12週時	治験薬投与前	2	11.300	3.550	8.79	11.300	13.81	-20.593	43.193
				投与後15分	2	6.640	0.948	5.97	6.640	7.31	-1.873	15.153
				投与後30分	2	6.445	0.714	5.94	6.445	6.95	0.028	12.862
				投与後最良値	2	6.445	0.714	5.94	6.445	6.95	0.028	12.862
		変化量	12週時	治験薬投与前	2	-0.445	1.619	-1.59	-0.445	0.70	-14.994	14.104
				投与後15分	2	-5.105	2.878	-7.14	-5.105	-3.07	-30.962	20.752
				投与後30分	2	-5.300	2.645	-7.17	-5.300	-3.43	-29.061	18.461
				投与後最良値	2	-5.300	2.645	-7.17	-5.300	-3.43	-29.061	18.461
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	2	-4.99	14.61	-15.3	-4.99	5.3	-136.23	126.25
				投与後15分	2	-42.02	17.60	-54.5	-42.02	-29.6	-200.12	116.08
				投与後30分	2	-43.87	15.31	-54.7	-43.87	-33.0	-181.39	93.66
				投与後最良値	2	-43.87	15.31	-54.7	-43.87	-33.0	-181.39	93.66

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-20 を改変

付表 2.7.3-6 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（性別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
性別	男性	測定値	投与前	-	7	12.930	3.025	9.95	12.060	18.81	10.132	15.728
			12週時	治験薬投与前	7	10.330	2.475	7.79	10.460	14.07	8.041	12.619
				投与後15分	7	8.661	2.592	5.30	8.900	13.22	6.264	11.059
				投与後30分	7	9.007	2.905	5.71	9.050	14.29	6.320	11.694
				投与後最良値	7	8.447	2.783	5.30	8.900	13.22	5.873	11.021
		変化量	12週時	治験薬投与前	7	-2.600	2.499	-4.74	-3.670	2.41	-4.911	-0.289
				投与後15分	7	-4.269	2.047	-6.76	-4.910	-0.65	-6.162	-2.376
				投与後30分	7	-3.923	1.939	-5.52	-4.520	0.04	-5.716	-2.129
				投与後最良値	7	-4.483	2.046	-6.76	-5.500	-0.65	-6.376	-2.590
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	7	-18.67	19.55	-34.5	-25.20	22.8	-36.75	-0.59
				投与後15分	7	-32.67	15.16	-56.1	-33.67	-6.1	-46.69	-18.65
				投与後30分	7	-30.40	15.96	-45.2	-35.55	0.4	-45.17	-15.64
				投与後最良値	7	-34.66	16.07	-56.1	-36.96	-6.1	-49.52	-19.80

付表 2.7.3-6 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（性別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
性別	女性	測定値	投与前	-	10	10.705	2.076	8.00	10.780	13.38	9.220	12.190
			12週時	治験薬投与前	10	8.519	3.398	2.27	8.965	13.81	6.088	10.950
				投与後15分	10	6.481	2.702	1.19	6.855	10.88	4.548	8.414
				投与後30分	10	6.026	2.773	1.00	6.390	10.19	4.042	8.010
				投与後最良値	10	5.896	2.700	1.00	6.315	10.19	3.965	7.827
		変化量	12週時	治験薬投与前	10	-2.186	3.427	-9.36	-1.500	3.16	-4.638	0.266
				投与後15分	10	-4.224	3.598	-10.36	-3.780	2.20	-6.798	-1.650
				投与後30分	10	-4.679	3.662	-11.55	-3.435	1.51	-7.299	-2.059
				投与後最良値	10	-4.809	3.627	-11.55	-3.965	1.51	-7.403	-2.215
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	10	-19.62	31.99	-71.6	-13.99	36.4	-42.50	3.26
				投与後15分	10	-37.17	32.04	-85.1	-34.87	25.3	-60.09	-14.25
				投与後30分	10	-41.60	31.25	-87.5	-33.69	17.4	-63.96	-19.24
				投与後最良値	10	-42.76	30.93	-87.5	-37.25	17.4	-64.89	-20.64

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.1.2.3.1 を改変

付表 2.7.3-7 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（PAH の臨床分類別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHの臨床分類	特発性または遺伝性	測定値	投与前	-	15	11.703	2.731	8.00	11.340	18.81	10.190	13.215
			12週時	治験薬投与前	15	9.058	3.057	2.27	9.140	14.07	7.365	10.751
				投与後15分	15	7.505	2.965	1.19	7.310	13.22	5.863	9.148
				投与後30分	15	7.435	3.298	1.00	7.100	14.29	5.608	9.261
				投与後最良値	15	7.087	3.121	1.00	6.840	13.22	5.358	8.815
		変化量	12週時	治験薬投与前	15	-2.645	3.067	-9.36	-2.160	3.16	-4.343	-0.946
				投与後15分	15	-4.197	3.027	-10.36	-4.490	2.20	-5.874	-2.521
				投与後30分	15	-4.268	3.116	-11.55	-4.240	1.51	-5.994	-2.542
				投与後最良値	15	-4.616	3.106	-11.55	-4.490	1.51	-6.336	-2.896
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	15	-21.33	27.76	-71.6	-21.71	36.4	-36.71	-5.96
				投与後15分	15	-34.88	26.96	-85.1	-33.67	25.3	-49.81	-19.96
				投与後30分	15	-35.99	27.39	-87.5	-33.04	17.4	-51.15	-20.82
				投与後最良値	15	-38.75	26.94	-87.5	-36.96	17.4	-53.67	-23.83

付表 2.7.3-7 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（PAH の臨床分類別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHの臨床分類	結合組織病	測定値	投与前	-	2	11.010	2.970	8.91	11.010	13.11	-15.673	37.693
			12週時	治験薬投与前	2	10.815	4.236	7.82	10.815	13.81	-27.240	48.870
				投与後15分	2	6.430	0.651	5.97	6.430	6.89	0.585	12.275
				投与後30分	2	5.895	0.064	5.85	5.895	5.94	5.323	6.467
				投与後最良値	2	5.895	0.064	5.85	5.895	5.94	5.323	6.467
		変化量	12週時	治験薬投与前	2	-0.195	1.266	-1.09	-0.195	0.70	-11.567	11.177
				投与後15分	2	-4.580	3.620	-7.14	-4.580	-2.02	-37.108	27.948
				投与後30分	2	-5.115	2.906	-7.17	-5.115	-3.06	-31.226	20.996
				投与後最良値	2	-5.115	2.906	-7.17	-5.115	-3.06	-31.226	20.996
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	2	-3.45	12.43	-12.2	-3.45	5.3	-115.09	108.20
				投与後15分	2	-38.57	22.48	-54.5	-38.57	-22.7	-240.54	163.41
				投与後30分	2	-44.52	14.39	-54.7	-44.52	-34.3	-173.79	84.75
				投与後最良値	2	-44.52	14.39	-54.7	-44.52	-34.3	-173.79	84.75

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-21 を改変

付表 2.7.3-8 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（PAH に対する治療薬の併用数別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHに対する治療薬の併用数	0剤	測定値	投与前	-	1	13.110	-	13.11	13.110	13.11	-	-
			12週時	治験薬投与前	1	13.810	-	13.81	13.810	13.81	-	-
				投与後15分	1	5.970	-	5.97	5.970	5.97	-	-
				投与後30分	1	5.940	-	5.94	5.940	5.94	-	-
				投与後最良値	1	5.940	-	5.94	5.940	5.94	-	-
		変化量	12週時	治験薬投与前	1	0.700	-	0.70	0.700	0.70	-	-
				投与後15分	1	-7.140	-	-7.14	-7.140	-7.14	-	-
				投与後30分	1	-7.170	-	-7.17	-7.170	-7.17	-	-
				投与後最良値	1	-7.170	-	-7.17	-7.170	-7.17	-	-
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	1	5.34	-	5.3	5.34	5.3	-	-
				投与後15分	1	-54.46	-	-54.5	-54.46	-54.5	-	-
				投与後30分	1	-54.69	-	-54.7	-54.69	-54.7	-	-
				投与後最良値	1	-54.69	-	-54.7	-54.69	-54.7	-	-

付表 2.7.3-8 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（PAH に対する治療薬の併用数別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHに対する治療薬の併用数	1剤[a]	測定値	投与前	-	3	13.653	5.026	8.77	13.380	18.81	1.169	26.138
			12週時	治験薬投与前	3	8.583	5.088	4.02	7.660	14.07	-4.057	21.223
				投与後15分	3	7.947	5.109	3.02	7.600	13.22	-4.744	20.638
				投与後30分	3	7.653	6.270	1.83	6.840	14.29	-7.921	23.228
				投与後最良値	3	7.297	5.709	1.83	6.840	13.22	-6.885	21.478
		変化量	12週時	治験薬投与前	3	-5.070	4.135	-9.36	-4.740	-1.11	-15.342	5.202
				投与後15分	3	-5.707	4.596	-10.36	-5.590	-1.17	-17.124	5.711
				投与後30分	3	-6.000	4.978	-11.55	-4.520	-1.93	-18.366	6.366
				投与後最良値	3	-6.357	4.856	-11.55	-5.590	-1.93	-18.419	5.705
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	3	-35.94	30.12	-70.0	-25.20	-12.7	-110.76	38.89
				投与後15分	3	-40.16	33.30	-77.4	-29.72	-13.3	-122.88	42.55
				投与後30分	3	-44.12	36.56	-86.3	-24.03	-22.0	-134.95	46.71
				投与後最良値	3	-46.02	35.12	-86.3	-29.72	-22.0	-133.26	41.22

付表 2.7.3-8 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（PAH に対する治療薬の併用数別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHに対する治療薬の併用数	2剤[b]	測定値	投与前	-	13	11.038	1.927	8.00	11.180	14.88	9.873	12.202
			12週時	治験薬投与前	13	9.072	2.580	2.27	9.140	12.98	7.513	10.631
				投与後15分	13	7.356	2.422	1.19	7.310	10.88	5.892	8.820
				投与後30分	13	7.262	2.510	1.00	7.100	10.61	5.745	8.779
				投与後最良値	13	6.943	2.455	1.00	6.700	10.19	5.460	8.427
		変化量	12週時	治験薬投与前	13	-1.965	2.521	-5.73	-2.040	3.16	-3.489	-0.442
				投与後15分	13	-3.682	2.590	-6.81	-3.350	2.20	-5.247	-2.116
				投与後30分	13	-3.775	2.511	-7.53	-3.440	1.51	-5.293	-2.258
				投与後最良値	13	-4.095	2.545	-7.53	-4.240	1.51	-5.632	-2.557
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	13	-17.26	26.14	-71.6	-18.25	36.4	-33.06	-1.47
				投与後15分	13	-32.73	25.76	-85.1	-33.67	25.3	-48.29	-17.16
				投与後30分	13	-33.98	25.13	-87.5	-34.34	17.4	-49.17	-18.79
				投与後最良値	13	-36.73	25.01	-87.5	-36.96	17.4	-51.84	-21.62

a：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
b：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
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-22 を改変

付表 2.7.3-9 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（12 週時 [a] における治験薬の 1 回あたりの投与量別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：治験薬投与状況

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
治験薬の1回投与量	4-6吸入	測定値	投与前	-	3	12.673	1.155	11.34	13.300	13.38	9.803	15.543
			12週時	治験薬投与前	3	7.953	3.406	4.02	9.910	9.93	-0.509	16.415
				投与後15分	3	6.093	2.782	3.02	6.820	8.44	-0.818	13.004
				投与後30分	3	5.167	3.080	1.83	5.770	7.90	-2.484	12.817
				投与後最良値	3	5.167	3.080	1.83	5.770	7.90	-2.484	12.817
		変化量	12週時	治験薬投与前	3	-4.720	4.139	-9.36	-3.390	-1.41	-15.001	5.561
				投与後15分	3	-6.580	3.731	-10.36	-6.480	-2.90	-15.848	2.688
				投与後30分	3	-7.507	4.055	-11.55	-7.530	-3.44	-17.580	2.567
				投与後最良値	3	-7.507	4.055	-11.55	-7.530	-3.44	-17.580	2.567
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	3	-35.96	30.16	-70.0	-25.49	-12.4	-110.87	38.95
				投与後15分	3	-50.57	25.98	-77.4	-48.72	-25.6	-115.11	13.96
				投与後30分	3	-57.76	28.01	-86.3	-56.62	-30.3	-127.34	11.83
				投与後最良値	3	-57.76	28.01	-86.3	-56.62	-30.3	-127.34	11.83

付表 2.7.3-9 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（12 週時 [a] における治験薬の 1 回あたりの投与量別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：治験薬投与状況

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
治験薬の1回投与量	7-9吸入	測定値	投与前	-	14	11.396	2.874	8.00	10.875	18.81	9.736	13.055
			12週時	治験薬投与前	14	9.546	3.097	2.27	8.965	14.07	7.757	11.334
				投与後15分	14	7.654	2.829	1.19	7.310	13.22	6.021	9.288
				投与後30分	14	7.701	3.058	1.00	7.025	14.29	5.935	9.467
				投与後最良値	14	7.328	2.887	1.00	6.770	13.22	5.661	8.995
		変化量	12週時	治験薬投与前	14	-1.850	2.621	-5.73	-1.815	3.16	-3.363	-0.337
				投与後15分	14	-3.741	2.688	-7.14	-3.920	2.20	-5.293	-2.189
				投与後30分	14	-3.695	2.432	-7.17	-3.835	1.51	-5.099	-2.291
				投与後最良値	14	-4.068	2.509	-7.17	-4.365	1.51	-5.517	-2.619
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	14	-15.64	25.82	-71.6	-16.78	36.4	-30.55	-0.73
				投与後15分	14	-32.05	25.58	-85.1	-31.69	25.3	-46.82	-17.28
				投与後30分	14	-32.54	24.33	-87.5	-33.69	17.4	-46.59	-18.49
				投与後最良値	14	-35.50	24.24	-87.5	-35.65	17.4	-49.49	-21.50

a： 右心カテーテル検査実施時
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-23 を改変

付表 2.7.3-10 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（WHO 機能分類別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：WHO機能分類

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
WHO機能分類	クラスII	測定値	投与前	-	11	11.818	3.036	8.00	11.180	18.81	9.778	13.858
			12週時	治験薬投与前	11	8.745	3.455	2.27	8.790	14.07	6.423	11.066
				投与後15分	11	7.194	3.306	1.19	7.310	13.22	4.973	9.414
				投与後30分	11	7.360	3.756	1.00	7.100	14.29	4.837	9.883
				投与後最良値	11	6.885	3.518	1.00	6.840	13.22	4.522	9.249
		変化量	12週時	治験薬投与前	11	-3.074	3.024	-9.36	-2.160	2.41	-5.105	-1.042
				投与後15分	11	-4.625	2.793	-10.36	-4.490	-0.65	-6.501	-2.748
				投与後30分	11	-4.458	2.988	-11.55	-4.240	0.04	-6.465	-2.451
				投与後最良値	11	-4.933	2.928	-11.55	-4.490	-0.65	-6.900	-2.966
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	11	-25.81	26.39	-71.6	-21.71	22.8	-43.54	-8.09
				投与後15分	11	-39.47	24.51	-85.1	-33.67	-6.1	-55.94	-23.00
				投与後30分	11	-38.64	26.52	-87.5	-33.04	0.4	-56.46	-20.83
				投与後最良値	11	-42.41	25.36	-87.5	-36.96	-6.1	-59.45	-25.37

付表 2.7.3-10 MD711102 試験の PVRI（Wood 単位･m^2）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および変化量（WHO 機能分類別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：WHO機能分類

部分集団		評価項目	評価時期		PVRI(Wood単位・m^2)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
WHO機能分類	クラスIII	測定値	投与前	-	6	11.260	2.034	8.68	11.780	13.30	9.125	13.395
			12週時	治験薬投与前	6	10.218	2.297	7.82	9.920	13.81	7.808	12.629
				投与後15分	6	7.718	1.745	5.97	7.100	10.88	5.887	9.550
				投与後30分	6	7.058	1.733	5.77	6.320	10.19	5.240	8.877
				投与後最良値	6	7.058	1.733	5.77	6.320	10.19	5.240	8.877
		変化量	12週時	治験薬投与前	6	-1.042	2.700	-4.22	-1.250	3.16	-3.875	1.791
				投与後15分	6	-3.542	3.439	-7.14	-3.905	2.20	-7.151	0.068
				投与後30分	6	-4.202	3.351	-7.53	-4.480	1.51	-7.718	-0.685
				投与後最良値	6	-4.202	3.351	-7.53	-4.480	1.51	-7.718	-0.685
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	6	-7.16	25.27	-34.5	-12.33	36.4	-33.68	19.36
				投与後15分	6	-27.71	28.84	-54.5	-32.88	25.3	-57.97	2.55
				投与後30分	6	-33.96	27.27	-56.6	-39.76	17.4	-62.58	-5.34
				投与後最良値	6	-33.96	27.27	-56.6	-39.76	17.4	-62.58	-5.34

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF201 を改変

付表 2.7.3-11 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（年齢区分別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
年齢	65歳未満	測定値	投与前	-	15	7.054	1.914	5.18	6.300	11.73	5.994	8.114
			12週時	治験薬投与前	15	5.414	1.969	1.52	5.510	8.78	4.324	6.504
				投与後15分	15	4.521	1.940	0.80	4.680	8.25	3.447	5.596
				投与後30分	15	4.423	2.110	0.67	4.380	8.93	3.254	5.591
				投与後最良値	15	4.227	2.008	0.67	4.380	8.25	3.115	5.338
		変化量	12週時	治験薬投与前	15	-1.640	1.982	-6.16	-1.430	2.32	-2.738	-0.542
				投与後15分	15	-2.533	2.013	-6.83	-2.900	1.65	-3.647	-1.418
				投与後30分	15	-2.631	2.091	-7.62	-2.250	1.15	-3.789	-1.473
				投与後最良値	15	-2.827	2.069	-7.62	-2.980	1.15	-3.973	-1.682
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	15	-21.54	27.85	-71.4	-23.70	38.1	-36.97	-6.12
				投与後15分	15	-34.74	27.21	-84.9	-35.56	27.1	-49.80	-19.67
				投与後30分	15	-36.39	27.48	-87.4	-34.79	18.9	-51.60	-21.17
				投与後最良値	15	-39.14	27.05	-87.4	-36.24	18.9	-54.11	-24.16

付表 2.7.3-11 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（年齢区分別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
年齢	65歳以上	測定値	投与前	-	2	8.135	1.987	6.73	8.135	9.54	-9.717	25.987
			12週時	治験薬投与前	2	7.840	3.055	5.68	7.840	10.00	-19.605	35.285
				投与後15分	2	4.510	0.269	4.32	4.510	4.70	2.096	6.924
				投与後30分	2	4.390	0.141	4.29	4.390	4.49	3.119	5.661
				投与後最良値	2	4.390	0.141	4.29	4.390	4.49	3.119	5.661
		変化量	12週時	治験薬投与前	2	-0.295	1.068	-1.05	-0.295	0.46	-9.888	9.298
				投与後15分	2	-3.625	2.256	-5.22	-3.625	-2.03	-23.891	16.641
				投与後30分	2	-3.745	2.128	-5.25	-3.745	-2.24	-22.868	15.378
				投与後最良値	2	-3.745	2.128	-5.25	-3.745	-2.24	-22.868	15.378
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	2	-5.39	14.44	-15.6	-5.39	4.8	-135.14	124.36
				投与後15分	2	-42.44	17.36	-54.7	-42.44	-30.2	-198.43	113.55
				投与後30分	2	-44.16	15.38	-55.0	-44.16	-33.3	-182.32	94.01
				投与後最良値	2	-44.16	15.38	-55.0	-44.16	-33.3	-182.32	94.01

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-24 を改変

付表 2.7.3-12 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（性別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
性別	男性	測定値	投与前	-	7	7.226	2.398	5.18	6.970	11.73	5.008	9.444
			12週時	治験薬投与前	7	5.697	1.755	3.68	6.050	8.78	4.074	7.320
				投与後15分	7	4.839	1.875	2.33	4.810	8.25	3.105	6.573
				投与後30分	7	5.009	2.045	3.01	5.120	8.93	3.117	6.900
				投与後最良値	7	4.721	1.962	2.33	4.810	8.25	2.907	6.536
		変化量	12週時	治験薬投与前	7	-1.529	1.372	-2.95	-1.630	1.10	-2.798	-0.259
				投与後15分	7	-2.387	1.091	-3.48	-2.900	-0.37	-3.396	-1.378
				投与後30分	7	-2.217	1.090	-3.25	-2.390	-0.06	-3.225	-1.209
				投与後最良値	7	-2.504	1.104	-3.48	-2.980	-0.37	-3.525	-1.483
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	7	-19.32	19.20	-35.9	-25.15	21.2	-37.08	-1.56
				投与後15分	7	-33.14	14.97	-56.1	-35.56	-7.1	-46.99	-19.29
				投与後30分	7	-30.86	15.80	-46.1	-34.79	-1.2	-45.48	-16.25
				投与後最良値	7	-35.09	16.02	-56.1	-36.24	-7.1	-49.91	-20.28

付表 2.7.3-12 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（性別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
性別	女性	測定値	投与前	-	10	7.150	1.590	5.31	6.515	9.54	6.012	8.288
			12週時	治験薬投与前	10	5.701	2.483	1.52	5.595	10.00	3.925	7.477
				投与後15分	10	4.297	1.840	0.80	4.670	7.74	2.981	5.613
				投与後30分	10	4.006	1.918	0.67	4.335	7.24	2.634	5.378
				投与後最良値	10	3.913	1.847	0.67	4.335	7.24	2.592	5.234
		変化量	12週時	治験薬投与前	10	-1.449	2.309	-6.16	-0.950	2.32	-3.101	0.203
				投与後15分	10	-2.853	2.491	-6.83	-2.605	1.65	-4.635	-1.071
				投与後30分	10	-3.144	2.523	-7.62	-2.245	1.15	-4.949	-1.339
				投与後最良値	10	-3.237	2.503	-7.62	-2.710	1.15	-5.028	-1.446
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	10	-19.86	32.17	-71.4	-15.12	38.1	-42.88	3.15
				投与後15分	10	-37.39	32.23	-84.9	-35.06	27.1	-60.45	-14.34
				投与後30分	10	-41.80	31.48	-87.4	-34.16	18.9	-64.33	-19.28
				投与後最良値	10	-42.97	31.14	-87.4	-37.49	18.9	-65.25	-20.70

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.1.2.3.4 を改変

付表 2.7.3-13 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（PAH の臨床分類別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHの臨床分類	特発性または遺伝性	測定値	投与前	-	15	7.122	1.881	5.18	6.730	11.73	6.081	8.163
			12週時	治験薬投与前	15	5.461	1.966	1.52	5.680	8.78	4.373	6.550
				投与後15分	15	4.543	1.940	0.80	4.700	8.25	3.468	5.617
				投与後30分	15	4.475	2.100	0.67	4.430	8.93	3.311	5.638
				投与後最良値	15	4.279	2.003	0.67	4.430	8.25	3.169	5.388
		変化量	12週時	治験薬投与前	15	-1.661	1.973	-6.16	-1.430	2.32	-2.754	-0.568
				投与後15分	15	-2.579	1.991	-6.83	-2.900	1.65	-3.682	-1.477
				投与後30分	15	-2.647	2.087	-7.62	-2.250	1.15	-3.803	-1.492
				投与後最良値	15	-2.843	2.063	-7.62	-2.980	1.15	-3.986	-1.701
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	15	-21.72	27.80	-71.4	-23.70	38.1	-37.11	-6.32
				投与後15分	15	-35.19	27.06	-84.9	-35.56	27.1	-50.18	-20.21
				投与後30分	15	-36.27	27.49	-87.4	-33.28	18.9	-51.49	-21.05
				投与後最良値	15	-39.02	27.07	-87.4	-36.24	18.9	-54.01	-24.03

付表 2.7.3-13 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（PAH の臨床分類別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHの臨床分類	結合組織病	測定値	投与前	-	2	7.625	2.708	5.71	7.625	9.54	-16.707	31.957
			12週時	治験薬投与前	2	7.485	3.557	4.97	7.485	10.00	-24.471	39.441
				投与後15分	2	4.350	0.042	4.32	4.350	4.38	3.969	4.731
				投与後30分	2	4.000	0.410	3.71	4.000	4.29	0.315	7.685
				投与後最良値	2	4.000	0.410	3.71	4.000	4.29	0.315	7.685
		変化量	12週時	治験薬投与前	2	-0.140	0.849	-0.74	-0.140	0.46	-7.764	7.484
				投与後15分	2	-3.275	2.751	-5.22	-3.275	-1.33	-27.989	21.439
				投与後30分	2	-3.625	2.298	-5.25	-3.625	-2.00	-24.273	17.023
				投与後最良値	2	-3.625	2.298	-5.25	-3.625	-2.00	-24.273	17.023
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	2	-4.07	12.57	-13.0	-4.07	4.8	-117.04	108.90
				投与後15分	2	-39.00	22.22	-54.7	-39.00	-23.3	-238.65	160.64
				投与後30分	2	-45.03	14.15	-55.0	-45.03	-35.0	-172.12	82.07
				投与後最良値	2	-45.03	14.15	-55.0	-45.03	-35.0	-172.12	82.07

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-25 を改変

付表 2.7.3-14 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（PAH に対する治療薬の併用数別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHに対する治療薬の併用数	0剤	測定値	投与前	-	1	9.540	-	9.54	9.540	9.54	-	-
			12週時	治験薬投与前	1	10.000	-	10.00	10.000	10.00	-	-
				投与後15分	1	4.320	-	4.32	4.320	4.32	-	-
				投与後30分	1	4.290	-	4.29	4.290	4.29	-	-
				投与後最良値	1	4.290	-	4.29	4.290	4.29	-	-
		変化量	12週時	治験薬投与前	1	0.460	-	0.46	0.460	0.46	-	-
				投与後15分	1	-5.220	-	-5.22	-5.220	-5.22	-	-
				投与後30分	1	-5.250	-	-5.25	-5.250	-5.25	-	-
				投与後最良値	1	-5.250	-	-5.25	-5.250	-5.25	-	-
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	1	4.82	-	4.8	4.82	4.8	-	-
				投与後15分	1	-54.72	-	-54.7	-54.72	-54.7	-	-
				投与後30分	1	-55.03	-	-55.0	-55.03	-55.0	-	-
				投与後最良値	1	-55.03	-	-55.0	-55.03	-55.0	-	-

付表 2.7.3-14 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（PAH に対する治療薬の併用数別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHに対する治療薬の併用数	1剤[a]	測定値	投与前	-	3	8.787	2.960	5.81	8.820	11.73	1.433	16.140
			12週時	治験薬投与前	3	5.467	3.091	2.66	4.960	8.78	-2.213	13.146
				投与後15分	3	5.053	3.132	1.99	4.920	8.25	-2.727	12.834
				投与後30分	3	4.853	3.882	1.20	4.430	8.93	-4.791	14.498
				投与後最良値	3	4.627	3.529	1.20	4.430	8.25	-4.140	13.393
		変化量	12週時	治験薬投与前	3	-3.320	2.674	-6.16	-2.950	-0.85	-9.963	3.323
				投与後15分	3	-3.733	2.978	-6.83	-3.480	-0.89	-11.131	3.665
				投与後30分	3	-3.933	3.271	-7.62	-2.800	-1.38	-12.058	4.192
				投与後最良値	3	-4.160	3.175	-7.62	-3.480	-1.38	-12.047	3.727
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	3	-36.54	29.32	-69.8	-25.15	-14.6	-109.36	36.28
				投与後15分	3	-40.81	32.52	-77.4	-29.67	-15.3	-121.60	39.99
				投与後30分	3	-44.67	36.13	-86.4	-23.87	-23.8	-134.43	45.09
				投与後最良値	3	-46.60	34.59	-86.4	-29.67	-23.8	-132.52	39.31

付表 2.7.3-14 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（PAH に対する治療薬の併用数別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PAHに対する治療薬の併用数	2剤[b]	測定値	投与前	-	13	6.629	1.370	5.18	6.300	9.23	5.802	7.457
			12週時	治験薬投与前	13	5.422	1.713	1.52	5.680	8.41	4.387	6.457
				投与後15分	13	4.412	1.636	0.80	4.680	7.74	3.424	5.401
				投与後30分	13	4.328	1.620	0.67	4.380	7.24	3.349	5.308
				投与後最良値	13	4.155	1.608	0.67	4.380	7.24	3.183	5.126
		変化量	12週時	治験薬投与前	13	-1.207	1.585	-3.79	-1.280	2.32	-2.165	-0.249
				投与後15分	13	-2.217	1.673	-4.57	-2.030	1.65	-3.228	-1.206
				投与後30分	13	-2.301	1.670	-5.29	-2.240	1.15	-3.310	-1.291
				投与後最良値	13	-2.475	1.662	-5.29	-2.390	1.15	-3.479	-1.470
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	13	-17.62	26.30	-71.4	-17.96	38.1	-33.52	-1.73
				投与後15分	13	-32.98	26.01	-84.9	-35.56	27.1	-48.70	-17.27
				投与後30分	13	-34.23	25.33	-87.4	-34.79	18.9	-49.54	-18.93
				投与後最良値	13	-36.96	25.26	-87.4	-36.24	18.9	-52.23	-21.70

a：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
b：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
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-26 を改変

付表 2.7.3-15 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（12 週時 [a] における治験薬の 1 回あたりの投与量別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：治験薬投与状況

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
治験薬の1回投与量	4-6吸入	測定値	投与前	-	3	8.117	1.587	6.30	8.820	9.23	4.175	12.058
			12週時	治験薬投与前	3	4.980	2.106	2.66	5.510	6.77	-0.251	10.211
				投与後15分	3	3.777	1.547	1.99	4.660	4.68	-0.067	7.620
				投与後30分	3	3.173	1.723	1.20	3.940	4.38	-1.107	7.454
				投与後最良値	3	3.173	1.723	1.20	3.940	4.38	-1.107	7.454
		変化量	12週時	治験薬投与前	3	-3.137	2.748	-6.16	-2.460	-0.79	-9.964	3.690
				投与後15分	3	-4.340	2.613	-6.83	-4.570	-1.62	-10.830	2.150
				投与後30分	3	-4.943	2.866	-7.62	-5.290	-1.92	-12.062	2.176
				投与後最良値	3	-4.943	2.866	-7.62	-5.290	-1.92	-12.062	2.176
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	3	-36.34	29.86	-69.8	-26.65	-12.5	-110.51	37.82
				投与後15分	3	-50.89	25.89	-77.4	-49.51	-25.7	-115.20	13.42
				投与後30分	3	-58.06	27.97	-86.4	-57.31	-30.5	-127.53	11.41
				投与後最良値	3	-58.06	27.97	-86.4	-57.31	-30.5	-127.53	11.41

付表 2.7.3-15 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（12 週時[a]における治験薬の 1 回あたりの投与量別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：治験薬投与状況

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
治験薬の1回投与量	7-9吸入	測定値	投与前	-	14	6.981	1.943	5.18	6.410	11.73	5.859	8.103
			12週時	治験薬投与前	14	5.854	2.205	1.52	5.865	10.00	4.580	7.127
				投与後15分	14	4.679	1.881	0.80	4.740	8.25	3.594	5.765
				投与後30分	14	4.686	1.976	0.67	4.460	8.93	3.545	5.826
				投与後最良値	14	4.476	1.888	0.67	4.460	8.25	3.385	5.566
		変化量	12週時	治験薬投与前	14	-1.127	1.623	-3.79	-1.165	2.32	-2.064	-0.190
				投与後15分	14	-2.301	1.754	-5.22	-2.465	1.65	-3.314	-1.289
				投与後30分	14	-2.295	1.622	-5.25	-2.245	1.15	-3.231	-1.359
				投与後最良値	14	-2.505	1.636	-5.25	-2.685	1.15	-3.450	-1.560
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	14	-16.06	25.91	-71.4	-16.78	38.1	-31.02	-1.10
				投与後15分	14	-32.38	25.69	-84.9	-32.86	27.1	-47.21	-17.54
				投与後30分	14	-32.85	24.46	-87.4	-34.04	18.9	-46.97	-18.73
				投与後最良値	14	-35.80	24.39	-87.4	-35.63	18.9	-49.88	-21.72

a：右心カテーテル検査実施時
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-27 を改変

付表 2.7.3-16 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（WHO 機能分類別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：WHO機能分類

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
WHO機能分類	クラスII	測定値	投与前	-	11	7.105	2.081	5.18	6.730	11.73	5.707	8.504
			12週時	治験薬投与前	11	5.155	2.044	1.52	5.680	8.78	3.782	6.529
				投与後15分	11	4.265	2.036	0.80	4.780	8.25	2.897	5.632
				投与後30分	11	4.342	2.306	0.67	4.490	8.93	2.793	5.891
				投与後最良値	11	4.075	2.159	0.67	4.490	8.25	2.624	5.525
		変化量	12週時	治験薬投与前	11	-1.950	1.887	-6.16	-1.430	1.10	-3.218	-0.682
				投与後15分	11	-2.841	1.785	-6.83	-2.980	-0.37	-4.040	-1.642
				投与後30分	11	-2.764	1.963	-7.62	-2.250	-0.06	-4.082	-1.445
				投与後最良値	11	-3.031	1.903	-7.62	-2.980	-0.37	-4.310	-1.752
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	11	-26.25	25.90	-71.4	-23.70	21.2	-43.65	-8.85
				投与後15分	11	-39.88	24.08	-84.9	-35.56	-7.1	-56.06	-23.70
				投与後30分	11	-39.00	26.23	-87.4	-33.28	-1.2	-56.62	-21.38
				投与後最良値	11	-42.76	25.09	-87.4	-36.24	-7.1	-59.61	-25.90

付表 2.7.3-16 MD711102 試験の PVR（Wood 単位）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および変化量（WHO 機能分類別）（続き）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：WHO機能分類

部分集団		評価項目	評価時期		PVR(Wood単位)							
項目	分類				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
WHO機能分類	クラスIII	測定値	投与前	-	6	7.320	1.661	5.71	6.675	9.54	5.577	9.063
			12週時	治験薬投与前	6	6.697	2.144	4.52	6.140	10.00	4.447	8.946
				投与後15分	6	4.988	1.363	4.15	4.520	7.74	3.558	6.419
				投与後30分	6	4.560	1.340	3.71	4.115	7.24	3.154	5.966
				投与後最良値	6	4.560	1.340	3.71	4.115	7.24	3.154	5.966
		変化量	12週時	治験薬投与前	6	-0.623	1.838	-2.53	-0.765	2.32	-2.552	1.305
				投与後15分	6	-2.332	2.492	-5.22	-2.260	1.65	-4.946	0.283
				投与後30分	6	-2.760	2.425	-5.29	-2.625	1.15	-5.305	-0.215
				投与後最良値	6	-2.760	2.425	-5.29	-2.625	1.15	-5.305	-0.215
		変化率(%)	12週時	治験薬投与前	6	-7.52	26.30	-35.9	-12.75	38.1	-35.12	20.08
				投与後15分	6	-27.88	29.70	-54.7	-33.42	27.1	-59.05	3.29
				投与後30分	6	-34.18	28.08	-57.3	-40.56	18.9	-63.64	-4.71
				投与後最良値	6	-34.18	28.08	-57.3	-40.56	18.9	-63.64	-4.71

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF202 を改変

付表 2.7.3-17 MD711102 試験のピーク時 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（年齢区分別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期	6分間歩行距離（ピーク時）(m)							
項目	分類			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
年齢	65歳未満	測定値	投与前	15	502.0	101.2	270	527.0	625	445.9	558.1
			12週時	15	532.9	97.0	354	556.0	654	479.2	586.6
		変化量	12週時	15	30.9	31.5	-50	35.0	84	13.5	48.4
	65歳以上	測定値	投与前	2	381.5	181.7	253	381.5	510	-1251.2	2014.2
			12週時	2	360.0	181.0	232	360.0	488	-1266.4	1986.4
		変化量	12週時	2	-21.5	0.7	-22	-21.5	-21	-27.9	-15.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-28 を改変

付表 2.7.3-18 MD711102 試験のピーク時 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（性別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：人口統計学的変数

部分集団		評価項目	評価時期	6分間歩行距離（ピーク時）(m)							
項目	分類			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
性別	男性	測定値	投与前	7	509.6	109.3	270	540.0	588	408.5	610.6
			12週時	7	534.0	95.6	354	534.0	623	445.6	622.4
		変化量	12週時	7	24.4	43.4	-50	35.0	84	-15.7	64.6
	女性	測定値	投与前	10	472.6	117.8	253	511.5	625	388.3	556.9
			12週時	10	497.6	132.1	232	522.0	654	403.1	592.1
		変化量	12週時	10	25.0	28.7	-22	31.5	73	4.5	45.5

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.2.2.3.1 を改変

付表 2.7.3-19 MD711102 試験のピーク時 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（PAH の臨床分類別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期	6分間歩行距離（ピーク時）(m)							
項目	分類			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
PAHの臨床分類	特発性または遺伝性	測定値	投与前	15	507.9	98.8	270	527.0	625	453.2	562.6
			12週時	15	535.1	95.5	354	556.0	654	482.2	588.0
		変化量	12週時	15	27.2	34.3	-50	35.0	84	8.2	46.2
	結合組織病	測定値	投与前	2	337.5	119.5	253	337.5	422	-736.2	1411.2
			12週時	2	344.0	158.4	232	344.0	456	-1079.1	1767.1
		変化量	12週時	2	6.5	38.9	-21	6.5	34	-342.9	355.9

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-29 を改変

付表 2.7.3-20 MD711102 試験のピーク時 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（PAH に対する治療薬の併用数別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：その他の因子

部分集団		評価項目	評価時期	6分間歩行距離（ピーク時）(m)							
項目	分類			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
PAHに対する治療薬の併用数	0剤	測定値	投与前	1	253.0	-	253	253.0	253	-	-
			12週時	1	232.0	-	232	232.0	232	-	-
		変化量	12週時	1	-21.0	-	-21	-21.0	-21	-	-
	1剤[a]	測定値	投与前	3	497.3	118.2	362	550.0	580	203.8	790.9
			12週時	3	529.0	116.1	398	570.0	619	240.7	817.3
		変化量	12週時	3	31.7	10.2	20	36.0	39	6.3	57.0
	2剤[b]	測定値	投与前	13	503.7	98.1	270	525.0	625	444.4	563.0
			12週時	13	530.4	94.3	354	534.0	654	473.4	587.4
		変化量	12週時	13	26.7	36.8	-50	34.0	84	4.5	48.9

a：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
b：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
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-30 を改変

付表 2.7.3-21 MD711102 試験のピーク時 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（12 週時 [a] における治験薬の 1 回あたりの投与量別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：治験薬投与状況

部分集団		評価項目	評価時期	6分間歩行距離（ピーク時）(m)							
項目	分類			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
治験薬の1回投与量	4-6吸入	測定値	投与前	3	414.0	85.8	362	367.0	513	200.9	627.1
			12週時	3	447.0	94.6	387	398.0	556	212.1	681.9
		変化量	12週時	3	33.0	11.8	20	36.0	43	3.7	62.3
	7-9吸入	測定値	投与前	14	503.6	113.5	253	533.5	625	438.1	569.2
			12週時	14	526.6	118.9	232	552.0	654	458.0	595.3
		変化量	12週時	14	23.0	37.4	-50	31.5	84	1.4	44.6

a：6 分間歩行試験実施時
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-31 を改変

付表 2.7.3-22 MD711102 試験のピーク時 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（WHO 機能分類別）

解析対象：FAS(主要期)
部分集団：WHO機能分類

部分集団		評価項目	評価時期	6分間歩行距離（ピーク時）(m)							
項目	分類			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限	上限
WHO機能分類	クラスII	測定値	投与前	11	505.4	100.4	270	527.0	597	437.9	572.8
			12週時	11	529.5	92.8	354	534.0	635	467.2	591.9
		変化量	12週時	11	24.2	39.4	-50	35.0	84	-2.3	50.6
	クラスIII	測定値	投与前	6	455.7	135.4	253	467.5	625	313.5	597.8
			12週時	6	481.5	156.3	232	506.0	654	317.5	645.5
		変化量	12週時	6	25.8	25.2	-21	31.5	50	-0.6	52.3

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF203 を改変

付表 2.7.3-23　LRX-TRIUMPH 001 試験におけるベースライン時の NYHA 心機能分類がクラス IV の個別成績

群	被験者番号	ベースライン時		12 週時			
		ピーク時 6 分間歩行距離（m）	Borg 呼吸困難スコア	NYHA 心機能分類	ピーク時 6 分間歩行距離（m）	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（m）	Borg 呼吸困難スコア
MD-711 群	[redacted]	378	3.5	クラス IV	361	−17	4.0
	[redacted]	228	7.0	クラス III	302	74	2.0
	[redacted]	300	5.0	クラス III	430	130	5.0
プラセボ群	[redacted]	334	3.0	クラス III	341	7	3.0
	[redacted]	358	3.0	クラス III	341	−17	3.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 16.2.6.1、Table 16.2.6.3 および Table 16.2.6.4 より作成