

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] トレプロスト吸入液1.74mg
[一般名] トレプロスチニル
[申請者名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年12月25日

[審議結果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 6 年 7 月 31 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] トレプロスト吸入液 1.74 mg
[一般名] トレプロスチニル
[申請者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 アンプル (2.9 mL) 中にトレプロスチニル 1.74 mg を含有する吸入液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 (R3 薬) 第 529 号、令和 3 年 12 月 17 日付け薬生薬審発 1217 第 5 号)
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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。

〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉

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、3日以上の間隔で、1回1吸入ずつ、最大12吸入（トレプロスチニルとして72 µg）まで漸増する。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。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年6月26日

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

申請品目

- [販売名] トレプロスト吸入液 1.74 mg
[一般名] トレプロスチニル
[申請者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年12月25日
[剤形・含量] 1アンプル(2.9 mL)中にトレプロスチニル 1.74 mgを含有する吸入液剤

[申請時の効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

間質性肺疾患又は気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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。

〈間質性肺疾患又は気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症〉

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、3日以上の間隔で、1回1吸入ずつ、最大12吸入(トレプロスチニルとして72 µg)まで漸増する。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。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...3

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 United Therapeutics 社により創製された PGI₂ 誘導体である。ILD において、PH の合併は予後不良因子とされており、本薬は PGI₂ と同様、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示すことにより、PH の病態を改善することが期待される。本剤は、本邦では 2022 年 12 月に「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で承認され、海外においては、2024 年 6 月現在、PAH に係る効能・効果で米国を含む 5 つの国又は地域で承認されている。

今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「間質性肺疾患又は気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、海外においては、2024 年 6 月現在、ILD-PH に係る効能・効果で米国を含む 5 つの国又は地域で承認されている。

なお、本薬は「間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症」を予定される効能・効果として、2021 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R3 薬）第 529 号、令和 3 年 12 月 17 日付け薬生薬審発 1217 第 5 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬の注射剤及び本剤の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の注射剤及び本剤の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は本薬の注射剤及び本剤の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ILD-PH 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711201 試験）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験及び RIN-PH-202 試験）では、市販製剤と同一の処方¹⁾の製剤が使用された¹⁾。

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

¹⁾ 国内外の臨床試験ではネブライザとして TD-300/J（TD-300 と同一）又は TD-100 が使用されたが、申請者は、これらのネブライザの違いが本薬の PK、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えると説明している（「トレプロスト吸入液 1.74 mg」審査報告書（令和 4 年 11 月 2 日））。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711201 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間 2021 年 7 月～実施中（20 年 月 日データカットオフ））

日本人 ILD-PH 患者に、ネブライザ（TD-300/J）を用いて本剤を 1 回あたり 18 µg から投与開始し、用量調節を行いながら（1 回あたり最大で 72 µg まで増量）1 日 4 回 52 週間反復吸入投与したとき（「7.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項参照）、投与 16 週時に本剤を 1 回あたり 72 µg 投与された患者における本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1：本薬の PK パラメータ

1 回投与量 (µg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
72	15	1.95653±0.97303	0.1667	1.79127±0.95409	0.9523±0.1645

a：中央値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本剤を ILD-PH 患者に投与したときの本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。本剤を外国人 ILD-PH 患者に投与したときの PK データは得られていないため、本剤の PAH に係る承認申請時までには得られた PK データ及び日本人 ILD-PH 患者で得られた PK データを用いて ILD-PH 患者における PK の国内外差を検討した。日本人の健康成人、PAH 患者及び ILD-PH 患者における投与量で補正した本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであり、日本人において、ILD-PH 患者と健康成人又は PAH 患者との間で本薬の PK に明らかな差異は認められなかった。

表 2：投与量で補正した本薬の PK パラメータ

試験名	MD711101 試験	MD711102 試験	MD711201 試験
対象被験者	健康成人	PAH 患者	ILD-PH 患者
例数	12	17	18
C _{max} /D (pg/mL/µg)	23.92±4.34	22.13±11.66	28.12±15.09
AUC _{0-t} /D (pg·h/mL/µg)	18.64±4.46	20.43±10.87	22.79±12.75 ^a

a：投与 240 分後に本薬の血漿中濃度が大幅に増加した 1 例を除外して算出した。

また、健康成人及び PAH 患者において、本薬の PK に明らかな国内外差は認められていない（「トレプロスト吸入液 1.74 mg」審査報告書（令和 4 年 11 月 2 日）参照）。

以上より、日本人の ILD-PH 患者と健康成人又は PAH 患者との間で PK に違いがなく、また健康成人と PAH 患者において PK に国内外差は認められていないことから、ILD-PH 患者においても本薬の PK に明らかな国内外差が認められる可能性は低いと考える。

機構は、本剤を ILD-PH 患者に投与したときの本薬の PK に明らかな国内外差が認められる可能性は低いとする申請者の説明は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する臨床試験として、表3に示す3試験が提出された（PKについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表3：臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	MD711201 試験	II / III	ILD-PH 患者	20 例	本剤 18 µg 1 日 4 回（約 4 時間間隔）で開始し、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量し、3 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6 µg ずつ、最大 72 µg 1 日 4 回まで増量し、計 52 週間吸入投与	有効性 安全性 PK
	海外	RIN-PH-201 試験	II / III	ILD-PH 患者	326 例	プラセボ又は本剤 18 µg 1 日 4 回で開始し、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量し、3 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6 µg ずつ、最大 72 µg 1 日 4 回まで増量し、計 16 週間吸入投与	有効性 安全性
	海外	RIN-PH-202 試験	II / III	ILD-PH 患者（RIN-PH-201 試験を完了した患者）	243 例	本剤 18 µg 1 日 4 回で開始し、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量し、3 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6 µg ずつ、最大 90 µg 1 日 4 回まで増量し、計 108 週間吸入投与	安全性 有効性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711201 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間 2021 年 7 月～実施中（2021 年 12 月 31 日データカットオフ））

日本人 ILD-PH 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された（目標症例数：治験薬投与例として 20 例²⁾）。本項では本審査時に提出された長期継続投与期 I までの成績を記載する。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 80 歳以下の ILD-PH 患者（CT でびまん性実質性肺疾患の所見を認め、再改訂版肺高血圧症臨床分類第 3 群（PH 治療ガイドライン）のうち、ILD 又は CPFE に伴う PH に該当）とされた。

- 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上
- 安静時 PAWP が 15 mmHg 以下
- 安静時 PVR が 3 Wood 単位（240 dyn·sec/cm⁵）超
- 6MWD が 100 m 以上
- 結合組織病を有する場合、努力肺活量が 70%未満

²⁾ ILD-PH 患者を対象としたボセンタン水和物の海外第Ⅳ相試験（BPHIT 試験）（Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 208-17）の主要評価項目が「投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率が 20%以上改善した被験者の割合」であったことを参考に、本剤投与によるベースラインからの PVRI の変化率を -20.0%と仮定し、BPHIT 試験のプラセボ群の成績を参考に、閾値を +7%と仮定した。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験）を参考に、投与 16 週時の PVRI の欠測割合を 25%と仮定し、PAH 患者を対象としたイロプロストの国内第Ⅲ相試験（15503 試験）の投与 12 週時の PVRI のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）が -22.04±19.99%であったこと（「ベンテイビス吸入液 10 µg」審査報告書（平成 27 年 8 月 10 日））を参考に、標準偏差を 20.0%と仮定した。以上の前提で有意水準を両側 5%とし、投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率が +7%未満となることを検出力 90%で示すための必要症例数は 13 例であったが、日本人 ILD-PH 患者における本剤の安全性の検討が必要であることも考慮して、目標症例数を治験薬投与例として 20 例とした。

用法・用量について、主要投与期（16週間）には、本剤 18 µg を開始用量として 1 日 4 回（約 4 時間間隔）吸入投与することとされ、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg を 1 日 4 回に減量し、3 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6 µg ずつ、最大 72 µg を 1 日 4 回まで増量することとされた。本剤の吸入投与はネブライザ（TD-300/J）を用いることとされた。主要投与期終了後は、長期継続投与期 I（36 週間）³⁾ に移行することとされ、その後、投与継続を希望した患者は長期継続投与期 II（本剤が ILD-PH に対して承認されるまでの期間）³⁾ に移行可能とされた。

併用薬について、ベースラインの 60 日前から長期継続投与期 II まで、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（PGI₂ 誘導体、PGI₂、PGI₂ 受容体作動薬、以下「PGI₂ 系薬剤」）の併用、ベースラインの 60 日前から主要投与期まで、ERA、PDE5 阻害薬及び sGC 刺激薬の併用、並びにベースラインの 30 日前から主要投与期まで、免疫抑制剤（静脈内又は皮下投与）の併用、主要投与期から長期継続投与期 II まで、クロピドグレル硫酸塩、デフェラシロクス及びリファンピシンの併用が禁止された。また、ベースラインの 30 日前から主要投与期まで、ピルフェニドン、ニンテダニブ及び免疫抑制剤（経口投与）の用量変更や新規投与、並びにプレドニゾン 20 mg/日相当超の用量の副腎皮質ステロイドの併用は禁止され、ベースラインの 12 週前から主要投与期まで、呼吸リハビリテーションの新規開始は禁止された。

主要投与期及び長期継続投与期 I の成績は以下のとおりであった。なお、主要投与期の安全性については、「②長期継続投与期 I」の項で纏めて記載する。

①主要投与期

登録された 20 例全例に治験薬が投与され、同 20 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。主要投与期の投与中止例は 2 例認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

FAS における、ILD の臨床分類の内訳は、IIPs が 12 例、膠原病（結合組織病）に伴う ILD が 5 例、CPFE が 2 例、慢性過敏性肺炎が 1 例、ベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、クラス I が 1 例、クラス II が 2 例、クラス III が 17 例であり、クラス IV の患者は登録されなかった。ILD に対する治療の内訳は、長期酸素療法 15 例、副腎皮質ステロイド 7 例、ニンテダニブ 6 例、ピルフェニドン及び免疫抑制剤（経口投与）各 4 例であった。主要投与期の治験薬の投与期間（中央値（範囲））は 115.0（13～120）日であった。治験薬の 1 回あたりの投与量を 72 µg まで増量した患者の割合は 75.0%（15/20 例）であり、72 µg までの増量に要した日数（平均値±標準偏差）は、69.3±21.1 日であった。

有効性について、主要評価項目である投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率及び副次評価項目である投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化量は表 4 のとおりであった。

³⁾ 長期継続投与期 I では主要投与期終了時、長期継続投与期 II では長期継続投与期 I 終了時の用法・用量で継続投与され、主要投与期と同様に忍容性に応じて増減することとされた。

表 4 : 投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率及び変化量 (FAS)

	測定値 ^a (Wood 単位・m ²)	ベースラインからの 変化量 ^{a,b} [両側 95%CI] (Wood 単位・m ²)	ベースラインからの 変化率 ^{a,b} [両側 95%CI] (%)
ベースライン (20 例)	9.736±5.013	-4.089±3.655	-40.14±27.69
投与 16 週時 ^{b,c} (20 例)	5.647±3.151	[-5.799, -2.378]	[-53.10, -27.18]

a : 平均値±標準偏差

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

c : 欠測値について、欠測理由が①データがない場合、②有害事象が発現し、治験継続が困難と治験担当医師が判断した場合、又は有害事象を理由に患者が治験の中止を希望した場合で、且つ当該有害事象の転帰が死亡の場合、③有害事象が発現し、治験継続が困難と治験担当医師が判断した場合、又は有害事象を理由に患者が治験の中止を希望した場合で、且つ当該有害事象が ILD (CPFE を含む) 又は PH の悪化に伴って発現した事象の場合は、変化率として+7%で補完、それ以外の場合は LOCF による補完を実施した。

また、主要評価項目である投与 16 週時のピーク時⁴⁾ 6MWD のベースラインからの変化量は表 5 のとおりであった。

表 5 : 投与 16 週時のピーク時 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (FAS)

	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン (20 例)		
平均値±標準偏差	313.85±106.95	-
中央値	326.50	
投与 16 週時 ^a (20 例)		
平均値±標準偏差	332.61±117.71	18.77±58.58
中央値	356.50	13.00 [-15.00, 49.00] ^b

a : 欠測値について、欠測理由が①死亡、又は ILD (CPFE を含む) 若しくは PH の悪化の場合は最悪値 (測定値として 0 m) で補完、②それ以外の場合は LOCF (代入可能なデータがない場合は BOCF) による補完を実施した。

b : 両側 95%CI

②長期継続投与期 I

主要投与期から長期継続投与期 I に移行した 18 例全例に治験薬が投与され、同 18 例が安全性解析対象集団とされた。また、主要投与期に治験薬が投与された 20 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。長期継続投与期 I の投与中止例は 2 例認められ、中止理由は有害事象及び患者都合であった。長期継続投与期 I の治験薬の投与期間⁵⁾ (中央値 (範囲)) は 364.0 (13~378) 日であった。

有効性について、ピーク時 6MWD のベースラインからの変化量は、表 6 のとおりであった。

⁴⁾ 治験薬投与 10~60 分後に実施した。RIN-PH-201 試験及び RIN-PH-202 試験でも同一の定義。

⁵⁾ 主要投与期も含む。

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

	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン ^a (20 例)		
平均値±標準偏差	313.85±106.95	—
中央値	326.50	
投与 24 週時 (17 例)		
平均値±標準偏差	334.31±117.86	13.02±59.30
中央値	365.00	31.00
投与 32 週時 (16 例)		
平均値±標準偏差	327.45±103.27	-0.48±78.33
中央値	331.00	1.00
投与 40 週時 (15 例)		
平均値±標準偏差	339.73±113.28	6.63±74.93
中央値	346.00	5.00
投与 52 週時 ^b (20 例)		
平均値±標準偏差	300.73±116.39	-13.12±77.55
中央値	307.50	-7.50

a : 主要投与期のベースライン時の値

b : 欠測値について、LOCF (代入可能なデータがない場合は BOCF) による補完を実施した。

安全性について、主要投与期及び長期継続投与期 I において 10%以上に発現した有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 : 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	主要投与期 (20 例)	長期継続投与期 I (18 例)	全体 (20 例)
すべての有害事象	85.0 (17)	77.8 (14)	100.0 (20)
咳嗽	50.0 (10)	0 (0)	50.0 (10)
下痢	10.0 (2)	22.2 (4)	25.0 (5)
上咽頭炎	10.0 (2)	11.1 (2)	15.0 (3)
肺炎	10.0 (2)	5.6 (1)	15.0 (3)
細菌性肺炎	10.0 (2)	5.6 (1)	15.0 (3)
倦怠感	10.0 (2)	5.6 (1)	15.0 (3)
末梢性浮腫	10.0 (2)	5.6 (1)	10.0 (2)
血圧低下	10.0 (2)	0 (0)	10.0 (2)
浮腫	10.0 (2)	0 (0)	10.0 (2)
ワクチン接種部位疼痛	10.0 (2)	0 (0)	10.0 (2)
急性心筋梗塞	5.0 (1)	5.6 (1)	10.0 (2)
便秘	5.0 (1)	5.6 (1)	10.0 (2)
呼吸困難	5.0 (1)	5.6 (1)	10.0 (2)
四肢痛	5.0 (1)	5.6 (1)	10.0 (2)
背部痛	5.0 (1)	5.6 (1)	10.0 (2)
消化不良	5.0 (1)	5.6 (1)	10.0 (2)
鼻出血	0 (0)	11.1 (2)	10.0 (2)
不眠症	0 (0)	11.1 (2)	10.0 (2)
右室不全	0 (0)	11.1 (2)	10.0 (2)
体重減少	0 (0)	11.1 (2)	10.0 (2)

発現割合% (発現例数)

主要投与期及び長期継続投与期 I において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は8例（肺炎3例、急性心筋梗塞、白内障、右室不全・うっ血性心不全、細菌性肺炎、急性心筋梗塞・細菌性肺炎・気管支炎・右室不全各1例）に認められ、肺炎1例については治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は4例（呼吸困難、呼吸困難・咳嗽、うっ血性心不全、肺炎各1例）に認められ、呼吸困難、咳嗽及び肺炎各1例については治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2017年2月～2019年12月）

外国人ILD-PH患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が海外119施設で実施された（目標症例数：登録症例数として各群157例、計314例⁶⁾）。

主な選択基準は、以下に該当する18歳以上のILD-PH患者（CTでびまん性実質性肺疾患の所見を認め、WHO臨床分類第3群のPHと確定診断されたILD又はCPFEを有する患者）とされた。

- 無作為化前の1年以内の右心カテーテル検査において、下記をすべて満たす
 - ✓ 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上
 - ✓ 安静時 PAWP が 15 mmHg 以下
 - ✓ 安静時 PVR が 3 Wood 単位超
- 6MWD が 100 m 以上
- 結合組織病を有する場合、努力肺活量が 70%未満

用法・用量について、プラセボ又は本剤 18 µg を開始用量として1日4回16週間吸入投与することとされ、忍容性に問題がある場合は、6又は12 µg を1日4回に減量し、3日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1回量として6 µg ずつ、最大72 µg を1日4回まで増量することとされた。本剤の吸入投与はネブライザ（TD-100）を用いることとされた。

併用薬について、無作為化の60日前から試験期間終了まで、PGI₂系薬剤、ERA、PDE5阻害薬、sGC刺激薬等のPAHに対して米国で承認された薬剤の併用は禁止された。また、無作為化の30日前から試験期間終了まで、ILDに対する慢性薬物療法（ピルフェニドン、ニンテダニブ等）の用量変更や新規投与は禁止され、無作為化の12週前から試験期間終了まで、呼吸リハビリテーションの新規開始は禁止された。

無作為化された326例（プラセボ群163例、本剤群163例、以下同順）全例に治験薬が投与され、同326例が安全性解析対象集団及びITTとされ、ITTが有効性解析対象集団とされた。

治験中止例は68例（35例、33例）に認められ、主な中止理由の内訳は同意撤回23例（13例、10例）、死亡18例（10例、8例）、有害事象10例（3例、7例）、原疾患の悪化11例（7例、4例）であった。

ITTにおける、ILDの臨床分類の内訳は、IIPsが146例（81例、65例）、CPFEが82例（40例、42例）、膠原病（結合組織病）に伴うILDが72例（32例、40例）、慢性過敏性肺炎が19例（9例、10例）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が6例（1例、5例）、その他が1例（0例、1例）、ILDに対する慢性薬物療法の内訳は、ピルフェニドンが44例（25例、19例）、ニンテダニブが30例（19例、11

⁶⁾ PAH患者において臨床的意義のある最小差として報告されている値（Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD011285）を参考に、投与16週時のピーク時6MWDのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差を30m、原発性PH患者を対象としたエボプロステノールナトリウムの海外臨床試験の成績（N Engl J Med 1996; 334: 296-301）を参考に、標準偏差を75mと仮定した。有意水準を両側5%、検出力を90%とすると群間で有意差を検出するために必要な症例数は1群133例であった。中止率を約15%と想定して、目標症例数は1群157例、計314例とした。

例)であった。治験薬の1回あたりの投与量を72 µg (又はプラセボ12吸入)まで増量した患者の割合はプラセボ群で61.3% (100/163例)、本剤群で47.9% (78/163例)であった。

有効性について、主要評価項目である投与16週時のピーク時6MWDのベースラインからの変化量は表8のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった ($p=0.0043^7$)。

表8：投与16週時のピーク時6MWD (m)のベースラインからの変化量 (ITT)

	プラセボ群 (163例)	本剤群 (163例)
ベースライン (測定値)		
平均値±標準偏差	265.1±93.1	254.1±102.4
中央値	260.0	256.0
投与16週時 ^a (測定値)		
平均値±標準偏差	226.3±137.9	238.2±137.0
中央値	240.0	255.0
ベースラインからの変化量		
平均値±標準偏差	-38.8±105.7	-15.9±104.6
中央値	-9.0	6.0
中央値の群間差 ^b [両側95%CI]	21.0 [7.0, 37.0]	

a：欠測値について、欠測理由が①死亡、又はILD若しくはPHの悪化の場合は、最悪値 (測定値として0 m)で補完、②それ以外の場合はLOCF (代入可能なデータがない場合はBOCF)による補完を実施した。

b：中央値の群間差はHodges-Lehmann法により推定した。

安全性について、いずれかの群で10%以上に発現した有害事象は、表9のとおりであった。

表9：いずれかの群で10%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (163例)	本剤群 (163例)
すべての有害事象	91.4 (149)	93.3 (152)
咳嗽	33.1 (54)	43.6 (71)
頭痛	19.6 (32)	27.6 (45)
呼吸困難	31.3 (51)	25.2 (41)
浮動性めまい	14.1 (23)	18.4 (30)
悪心	16.0 (26)	15.3 (25)
疲労	14.1 (23)	14.1 (23)
下痢	11.7 (19)	13.5 (22)
咽喉刺激感	3.7 (6)	12.3 (20)
口腔咽頭痛	2.5 (4)	11.0 (18)
NT-proBNP増加	15.3 (25)	5.5 (9)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群11例 (心停止2例、インフルエンザ性肺炎、死亡、呼吸困難、呼吸不全、疾患進行・誤嚥、心原性ショック・呼吸不全・肺炎、急性腎障害、ILD、肺炎・肺うっ血・疾患進行・呼吸不全各1例)、本剤群10例 (死亡3例、心停止、心肺不全・ILD、CPFE、肺性心・慢性呼吸不全、急性心筋梗塞、IPF、呼吸不全各1例)に認められた。死亡に至った有害事象のうち、プラセボ群の1例 (呼吸不全)、本剤群の4例 (死亡2例、急性心筋梗塞、IPF各1例)は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

⁷⁾ ベースラインの6MWD (350 m以下/超)を調整因子としたノンパラメトリック共分散分析

重篤な有害事象は、プラセボ群 25.8% (42/163 例)、本剤群 23.3% (38/163 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、急性呼吸不全 (プラセボ群 3.1%、本剤群 2.5%、以下同順)、呼吸困難 (4.3%、1.8%)、呼吸不全 (3.1%、1.2%)、肺炎 (5.5%、0.6%)、血液量増加症、IPF (各 2.5%、0.6%) であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象はプラセボ群 6.1% (10/163 例)、本剤群 8.0% (13/163 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は、急性呼吸不全及び死亡 (各 0%、1.2%)、呼吸不全 (1.8%、0%) であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 17.2% (28/163 例)、本剤群 17.2% (28/163 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、呼吸困難 (2.5%、4.3%)、咳嗽 (0.6%、3.7%) であった。投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象はプラセボ群 7.4% (12/163 例)、本剤群 14.1% (23/163 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は、呼吸困難 (1.2%、4.3%)、咳嗽 (0.6%、3.7%)、死亡、急性呼吸不全、上気道感染 (各 0%、1.2%)、呼吸不全 (1.2%、0%) であった。

7.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (RIN-PH-202 試験、CTD 5.3.5.2.4、実施期間 2016 年 9 月～2021 年 8 月)

外国人 ILD-PH 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 119 施設で実施された。

主な選択基準は、RIN-PH-201 試験を完了した患者、及び RIN-PH-201 試験において臨床症状悪化のため治験薬の投与を中止したが必要なすべての来院を完了した患者とされた。

用法・用量について、本剤 18 µg を開始用量として 1 日 4 回 108 週間吸入投与することとされ、忍容性に問題がない場合は、6 又は 12 µg を 1 日 4 回に減量し、3 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6 µg ずつ、最大 90 µg を 1 日 4 回まで増量することとされた。本剤の吸入投与はネブライザ (TD-100) を用いて行うこととされた。

試験期間を通じて、PGI₂系薬剤 (静脈内投与、皮下投与) の 29 日間以上の併用は禁止された。

RIN-PH-201 試験から移行した 243 例⁸⁾ が本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 242 例が安全性解析対象集団とされ、当該集団において有効性が評価された。治験中止は 71.5% (173/242 例) に認められ、主な中止理由は死亡 23.1% (56/242 例)、同意撤回 16.9% (41/242 例) 及び有害事象 12.0% (29/242 例) であった。治験薬の投与期間⁹⁾ (中央値 (範囲)) は 75.5 (1~158) 週であった。治験薬の 1 回あたりの投与量を 72 µg 以上に増量した患者の割合は 60.7% (147/242 例) であった。

有効性について、ピーク時 6MWD のベースラインからの変化量は、表 10 のとおりであった。

⁸⁾ 治験薬表示の不備により RIN-PH-201 試験の組入れを一時中断した時点で、既に治験薬の投与を開始していたものの、RIN-PH-201 試験の解析対象から除外された 2 例を含む。

⁹⁾ RIN-PH-201 試験における本剤の投与期間を含む。

表 10 : ピーク時 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)

	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン ^a (326 例)		
平均値±標準偏差	259.6±97.93	—
中央値	259.0	
投与 4 週時 (212 例)		
平均値±標準偏差	275.7±108.7	7.2±65.2
中央値	278.0	12.0
投与 12 週時 (189 例)		
平均値±標準偏差	279.2±101.8	8.2±63.3
中央値	274.0	10.0
投与 24 週時 (139 例)		
平均値±標準偏差	279.2±114.0	4.2±66.4
中央値	270.0	3.0
投与 36 週時 (123 例)		
平均値±標準偏差	279.1±114.8	3.5±70.7
中央値	277.0	3.0
投与 48 週時 (109 例)		
平均値±標準偏差	282.2±111.2	-0.9±74.1
中央値	290.0	-2.0
投与 60 週時 (103 例)		
平均値±標準偏差	279.3±116.5	-6.8±77.3
中央値	290.0	-2.0
投与 72 週時 (87 例)		
平均値±標準偏差	290.5±114.4	-8.1±71.4
中央値	289.0	-5.0
投与 84 週時 (63 例)		
平均値±標準偏差	292.0±128.6	-4.8±92.4
中央値	306.0	-11.0
投与 96 週時 (56 例)		
平均値±標準偏差	265.3±110.0	-13.4±93.8
中央値	265.0	-24.0
投与 108 週時 (59 例)		
平均値±標準偏差	275.5±118.7	-17.9±97.4
中央値	275.0	-16.0

a : RIN-PH-201 試験のベースライン時の値

安全性について、10%以上に発現した有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11：10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	本剤群 (242 例)
すべての有害事象	94.6 (229)
咳嗽	26.9 (65)
呼吸困難	26.0 (63)
頭痛	18.6 (45)
下痢	15.3 (37)
浮動性めまい	14.9 (36)
上気道感染	14.0 (34)
悪心	13.2 (32)
疲労	13.2 (32)
急性呼吸不全	12.4 (30)
肺炎	12.4 (30)
尿路感染	11.2 (27)
背部痛	10.7 (26)
湿性咳嗽	10.3 (25)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は 60 例に認められ、複数例に認められた事象は、急性呼吸不全（11 例）、ILD、心停止、呼吸不全（各 6 例）、右室不全（4 例）、慢性呼吸不全、敗血症（各 3 例）、心肺停止、肺炎、PH、CPFE、肺線維症（各 2 例）であった。死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、急性呼吸不全、うっ血性心不全、死亡、ILD（各 1 例）であった。

重篤な有害事象は 55.0% (133/242 例) に認められ、2%以上に認められた事象は急性呼吸不全 (11.6%)、肺炎 (8.7%)、呼吸不全 (5.4%)、右室不全 (4.1%)、血液量増加症、急性腎障害（各 3.7%）、ILD、心停止（各 3.3%）、呼吸困難、敗血症（各 2.9%）、PH、失神（各 2.5%）、うっ血性心不全、尿路感染、IPF（各 2.1%）であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 11.2% (27/242 例) に認められ、1%以上に認められた事象は、急性呼吸不全 (1.7%)、呼吸困難 (1.2%) であった。

投与中止に至った有害事象は 22.3% (54/242 例) に認められ、2%以上に認められた事象は呼吸困難 (2.9%)、右心不全、低酸素症（各 2.1%）であった。投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 7.9% (19/242 例) に認められ、1%以上に認められた事象は、呼吸困難 (2.1%)、低酸素症 (1.7%) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、ILD-PH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

ILD-PH は、再改訂版肺高血圧症臨床分類（2013 年）の第 3 群に分類され、PH の発症機序は、合併する肺疾患の種類によらず共通しており、肺実質の破壊に伴う細動脈及び毛細血管の圧排又は閉塞、血管壁のリモデリング、並びに肺泡低酸素領域の肺動脈における HPV 等が関連すると考えられている。本邦の PH 治療ガイドライン (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf)（最終確認日：2024 年 6 月 18 日）では、ILD-PH 患者に対して、低酸素血症を有する場合には酸素療法、浮腫等の右心不全症状を有する場合には減塩、安静及び利尿薬の投与といった支持療法が推奨されている。肺血管拡張薬の投与については、上記の ILD-PH における PH の発症機序を踏まえると、PAH と同様に有効な可能性があることから、mPAP が 35 mmHg 以上の患者に対して「考慮すべき」、35 mmHg

未満の患者に対して「考慮してもよい」とされ、ILD 及び PH に対する経験豊富な医療機関での慎重な投与が推奨されている。一方で、国内外で実施されたILD患者又はILD-PH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、これまでに検討された肺血管拡張薬の経口剤はいずれも明確な有効性が示されなかった（N Engl J Med 2010; 363: 620-8、Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 208-17 等）。また、リオシグアト及びアンブリセンタンについては、安全性上の理由により臨床試験が中止されたことから（Lancet Respir Med 2019; 7: 780-90、Ann Intern Med 2013; 158: 641-9）、「推奨不可」とされている。

ILD-PH では、換気血流比が低下し酸素化能が低下した肺胞において細動脈が攣縮する HPV が起きる。HPV は酸素化能が保たれた肺胞領域へ血流を再分配させることにより、低酸素血症を改善させる重要な生理的調節機能である（Cardiovasc Anesth 2021; 25: 7-12、日呼吸誌 2014; 3: 492-7）が、肺血管拡張薬を経口投与した場合、薬剤が全身循環に移行し、すべての肺血管に血管拡張作用が発揮されるため、HPV が解除される。この結果、酸素化能が低下した肺胞領域への血流が増加し、酸素化能が保たれた肺胞領域への血流が相対的に減少することで低酸素血症が進行すると考えられる。本剤は吸入剤であり、有効成分が肺に直接到達し、酸素化能が保たれた肺胞に作用することで、経口剤と比較して、HPV の解除に伴う低酸素血症の進行が抑えられると考えられる。

以上の検討を踏まえ、ILD-PH 患者を対象として実施された海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験）において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）から、「ESC/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2022」では、肺血管拡張薬のうち本剤のみがILD-PHに対し、重症度を問わず「Class II b（May be considered）」で推奨されている。また、日本人ILD-PH患者においても、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MD711201 試験）の結果、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（RIN-PH-201 試験）と大きく異なる有効性及び安全性が確認されたこと（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）を踏まえると、本邦において本剤は有効な治療薬がないILD-PH患者における新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、吸入投与により有効成分が肺に直接到達することで、肺血管に対する血管拡張作用を発揮することを期待して開発された薬剤であり、RIN-PH-201 試験及びMD711201 試験において、ILD-PH に対する有効性及び安全性が確認された（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）。

これまでに検討された肺血管拡張薬の経口剤では、いずれもILD-PHに対する有効性は示されておらず、本邦においてILD-PHの適応を有する薬剤はないこと、ILD-PHの治療は支持療法が中心であることを考慮すると、臨床試験において有効性が示されたことは重要であり、ILD-PH治療における新たな治療選択肢として本剤を臨床現場に提供することに意義があると判断する。

7.R.2 本剤の開発計画について

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

申請者は、ILD-PH治療における国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同について、以下のように説明した。内因性民族的要因について、ILD-PHの国内外における正確な患者数は不明であるが、ILDの分類の一つであるIIPsのうち、最も発症頻度が高い疾患はIPFであり、IPF患者における患者背景（Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 773-9、Chest 2010; 137: 129-37）及びPHの合併率（Respiration 2013; 85: 456-63、Eur Respir J 2015; 46: 1370-7）に明らかな国内外差は認められない。また、ILD-PH患者における本剤投与時の本薬の曝露量についても明らかな国内外差は認められないと考えられた（「6.R.1 PKの国内外

差について」の項参照)。したがって、内因性民族的要因は国内外で大きく異なるものとする。

外因性民族的要因について、基礎疾患であるILDの診断に関して、海外のIPFの臨床分類には、米国胸部疾患学会及びERSで作成された国際分類が用いられている (Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733-48)。本邦のIPFの臨床分類も「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き2022 (改訂第4版)」において、当該国際分類に準じた分類が用いられているため、明らかな国内外差はない。ILD治療薬に関して、副腎皮質ステロイドを第一選択薬とし、必要に応じて免疫抑制剤を併用するという治療方針は国内外で大きく異なる(間質性肺疾患診療マニュアル改訂第3版, Curr Med Res Opin 2019; 35: 2015-24)。RIN-PH-201試験及びMD711201試験の開始時点において、ILD-PHに対して有効性が示された薬剤はなく、国内外のいずれもPHの臨床分類は、肺高血圧症ワールドシンポジウムで提言された分類に基づき行われ、第3群のPHは、mPAPが35 mmHg以上又は心係数が低値の場合に重症と定義されており、明らかな国内外差は認められない (PH治療ガイドライン、ESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015)。したがって、外因性民族的要因も国内外で大きく異なるものとする。

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

機構は、申請者の説明を踏まえると、国内外の内因性及び外因性民族的要因について、海外臨床試験成績を利用する上で問題となる違いはないと判断する。

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

申請者は、MD711201 試験の試験デザイン及び海外の臨床試験成績を含む臨床データパッケージの妥当性について、以下のように説明した。

本邦におけるILD-PHの患者数は限られており、RIN-PH-201 試験と同じ主要評価項目及び対照群を設定し、統計学的な有効性評価が可能な規模の臨床試験を実施することは困難であること、及び日本人ILD-PH患者における本剤の安全性情報を可能な限り多く集積することが重要と考えたことから、MD711201 試験を非盲検非対照試験として実施することとした。また、MD711201 試験では、下記の理由から、主要評価項目としてPVRIのベースラインからの変化率を設定した。

- PVRはILD患者及び再改訂版肺高血圧症臨床分類第3群のPH患者の予後に関連する指標とされていること (Thorax 2009; 64: 883-8、Pulm Circ 2018; 8: 2045894018775056)
- PHの臨床像がILD-PHと類似しているPAH患者を対象とした臨床試験において客観的かつ重要な指標とされていること

さらに、RIN-PH-201 試験との比較検討が可能となるよう、選択・除外基準、併用治療に関する規定等をRIN-PH-201 試験と同様の設定とした上で、もう一つの主要評価項目として6MWDのベースラインからの変化量を設定した。なお、併用治療に関する規定のうち、ニンテダニブについて、RIN-PH-201 試験の開始時点とMD711201 試験の開始時点で適応が異なっていた¹⁰⁾ものの、いずれの試験でも試験期間中のニンテダニブの新規投与及び用量変更を禁止する規定を設けており、RIN-PH-201 試験とMD711201 試験の結果を比較する上で、ニンテダニブの適応の国内外差は大きな問題にはならないと考える。

¹⁰⁾ 海外におけるRIN-PH-201 試験開始時点: IPF、本邦におけるMD711201 試験の開始時点: IPF、全身性強皮症に伴うILD及び進行性線維化に伴うILD

MD711201 試験及び RIN-PH-201 試験における患者背景別の有効性を比較した結果は表 12 のとおりであった。患者背景の分布について、RIN-PH-201 試験と MD711201 試験の試験間で大きな偏りは認められなかったものの、RIN-PH-201 試験と比較して MD711201 試験で 6MWD のベースライン値が高い傾向が認められた（表 5 及び表 8）。しかしながら、両試験のいずれの部分集団でも 6MWD のベースラインからの変化量（中央値）は改善傾向を示しており（表 12）、6MWD のベースライン値の違いは有効性評価に影響するものではないと考える。また、その他の患者背景別の有効性についても、試験間で問題となるような違いは認められていないと考える（表 12）。RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験の有害事象の発現状況は、表 16、表 17 及び表 18 のとおりであり、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の本剤群で明らかな安全性プロファイルの違いは認められていないと考える。

以上を踏まえると、海外臨床試験成績を利用して日本人 ILD-PH 患者における本剤の有効性及び安全性を説明することは妥当と考える。

表 12：RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験における患者背景別の投与 16 週時のピーク時 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (RIN-PH-201 試験：ITT、MD711201 試験：FAS)

		RIN-PH-201 試験		MD711201 試験
		プラセボ群	本剤群	
全体集団	例数	163	163	20
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-38.8±105.7	-15.9±104.6	18.77±58.58
	中央値 ^a	-9.0	6.0	13.00
性別				
男性	例数	95	78	13
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-38.6±103.9	-35.6±114.0	14.98±66.14
	中央値 ^a	-10.0	0.0	6.00
女性	例数	68	85	7
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-39.1±108.8	2.2±92.3	25.79±45.05
	中央値 ^a	-5.0	12.0	20.00
年齢				
65 歳未満	例数	48	64	7
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-56.7±144.1	-20.8±116.4	21.93±47.09
	中央値 ^a	0.0	6.0	6.00
65 歳以上	例数	115	99	13
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-31.3±84.3	-12.7±96.8	17.06±65.69
	中央値 ^a	-13.0	6.0	20.00
ベースラインにおける DLco				
40%未満	例数	129	122	16
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-35.6±94.5	-19.0±108.2	22.05±62.80
	中央値 ^a	-6.0	5.5	13.00
40%以上	例数	24	30	3
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-14.0±111.3	-7.5±102.8	-7.67±39.07
	中央値 ^a	1.0	11.5	0.00
ベースラインにおける PVR				
5 Wood 単位未満	例数	77	69	8
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-26.17±106.36	-26.33±104.29	2.75±55.15

	中央値 ^a	1.0	0.0	10.00
5 Wood 単位以上	例数	86	94	12
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-50.12±104.36	-8.23±104.80	29.44±60.67
	中央値 ^a	-16.50	12.00	25.75
ベースラインにおける 6MWD				
350 m 以下	例数	133	136	10
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-36.7±95.0	-15.8±104.3	32.63±67.91
	中央値 ^a	-6.0	4.5	22.75
350 m 超	例数	30	27	10
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-48.0±145.6	-16.3±108.4	4.90±46.95
	中央値 ^a	-11.0	6.0	13.00
投与 16 週時における 1 回投与量 ^{b,c}				
0~3 吸入	例数	12	21	1
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-104.92±119.15	-75.86±127.52	0.00
	中央値 ^a	-69.00	0.00	0.00
4~6 吸入	例数	16	19	-
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-32.63±90.95	-79.95±121.78	-
	中央値 ^a	0.00	-30.00	-
7~9 吸入	例数	37	45	2
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-47.05±123.30	-19.09±109.57	-5.25±71.77
	中央値 ^a	-4.00	10.00	-5.25
10~12 吸入	例数	97	78	17
	ベースラインからの変化量			
	平均値±標準偏差 ^a	-29.49±97.26	17.69±73.13	22.69±60.35
	中央値 ^a	-10.00	22.00	20.00

a : 欠測値の補完については、表 5 及び表 8 の注釈を参照

b : 6 分間歩行試験実施時の投与量が欠測の場合、最終投与量

c : RIN-PH-201 試験におけるプラセボ群の 1 例は、投与 16 週時の投与量が 12 吸入超であったため、含めていない。

機構は、以下のように考える。MD711201 試験が国内外における本剤の有効性及び安全性の類似性を検討する目的で実施されたことを踏まえると、MD711201 試験の試験デザインは RIN-PH-201 試験と可能な限り同一とすることが適切である。しかしながら、本邦における ILD-PH 患者が限られていること等を踏まえると、MD711201 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ない。MD711201 試験は、申請者が説明するように試験登録前から使用している ILD 治療薬等の有効性評価への影響を可能な限り抑制する方策が採られていることに加え、主要評価項目である PVRI は客観的な指標であること等を考慮すると、MD711201 試験に基づき、ILD-PH 患者に対する本剤の有効性について一定の評価は可能であると判断する。また、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験における患者背景別の有効性の比較結果（表 12）を踏まえると、本剤の有効性評価に影響するような試験間の差は認められないと判断する。さらに、両試験で共通の有効性評価項目である投与 16 週時のピーク時 6MWD のベースラインからの変化量については、両試験で同様に改善傾向が認められていると判断する（表 5 及び表 8）。

以上の検討に加え、内因性及び外因性民族的要因に関する検討（「7.R.2.1 ILD-PH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について」の項参照）、並びに国内外の臨床試験における本剤群の用量分布及び安全性に明らかな国内外差が認められなかったこと（「7.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」、「7.1.2 海

外第Ⅱ/Ⅲ相試験」及び「7.R.4 安全性について」の項参照)も考慮すると、海外臨床試験の成績も参考に日本人 ILD-PH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験における主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。ILD-PH は予後不良な疾患であり、臨床試験における真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、ILD-PH 患者は限られていることから、生命予後の改善を主要評価項目とした検証的試験の実施は困難と考えた。

一般的に PH は進行性の病態であることから、無治療の ILD-PH 患者では PH の病態が経時的に悪化すると想定され、IPF 患者を対象としたアンブリセンタンの臨床試験ではプラセボ群における 6MWD が経時的に短縮した (Ann Intern Med 2013; 158: 641-9)。6MWD は WHO 臨床分類第 3 群の PH 患者の予後に関連する指標と考えられていることから (日呼ケアリハ学誌 2010; 20: 3-10、Pulm Circ 2018; 8: 2045894018775056 等)、RIN-PH-201 試験の主要評価項目は、投与 16 週時のピーク時 6MWD のベースラインからの変化量とした。なお、6MWD は、PH としての臨床像が ILD-PH と同様である PAH 治療薬の第Ⅲ相試験でも、主要評価項目として使用されていた実績がある。

MD711201 試験の主要評価項目は、「7.R.2.2 試験デザイン及び海外の臨床試験成績を利用することの妥当性について」の項に記載した理由から、投与 16 週時のピーク時 6MWD のベースラインからの変化量及び PVRI のベースラインからの変化率を設定した。

機構は、以下のように考える。ILD-PH と PAH の病態の類似性を踏まえると、ILD-PH 患者を対象とした臨床試験における有効性の主要評価項目を、PAH 治療薬の臨床試験を参考に設定することは妥当である。PAH 治療薬の臨床試験では、被験薬の作用機序、実施可能性等を踏まえ、morbidity/mortality イベント、PVR (PVRI) 又は 6MWD のいずれかが主要評価項目に用いられていることから、RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験の主要評価項目を実施可能性、試験間の比較可能性等を踏まえ、それぞれ 6MWD、並びに 6MWD 及び PVRI としたことは妥当と判断する。

7.R.3.2 有効性の評価結果について

申請者は、RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明した。RIN-PH-201 試験において、投与 16 週時のピーク時 6MWD のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本剤群で有意に大きく、プラセボ群との中央値の群間差 [両側 95%CI] は 21.0 [7.0, 37.0] m であり (表 8)、投与 15 週時のトラフ時¹¹⁾ 6MWD のベースラインからの変化量について、ピーク時 6MWD と同様の傾向が認められた (表 13)。また、RIN-PH-202 試験におけるピーク時 6MWD のベースラインからの変化量は投与 52 週時点まで概ね 0 を上回り (表 10)、長期投与時においても改善傾向が維持された。さらに、RIN-PH-201 試験における「臨床症状悪化」及び各構成要素の発現状況は表 15 のとおりであり、「臨床症状悪化」の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で低下する傾向が認められた。以上から、外国人 ILD-PH 患者における本剤の有効性は示されたと考える。

¹¹⁾ 直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後に実施した。

MD711201 試験において、最良値を用いた投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）〔両側 95%CI〕は -40.14 ± 27.69 [$-53.10, -27.18$] % であり、変化率の平均値の点推定値は事前に規定した閾値 +7% を下回り（表 4）、投与前、投与 15 分及び 30 分後の値を用いた投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率は、最良値と同様の傾向が認められた（表 14）。また、ピーク時及びトラフ時 6MWD のベースラインからの変化量、並びに「臨床症状悪化」の発現状況について、いずれも RIN-PH-201 試験の本剤群と同様の傾向が認められた。

以上を踏まえると、日本人 ILD-PH 患者においても本剤投与により有効性が期待できると考える。

表 13 : RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験におけるトラフ時 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (RIN-PH-201 試験 : ITT、MD711201 試験 : FAS)

	RIN-PH-201 試験		MD711201 試験
	プラセボ群	本剤群	本剤群
ベースライン			
例数	163	163	20
平均値 ± 標準偏差	265.1 ± 93.1	254.1 ± 102.4	313.85 ± 106.95
中央値	260.0	256.0	326.50
投与 15 週時 ^{a, b}			
例数	163	163	20
平均値 ± 標準偏差	217.4 ± 135.8	225.4 ± 141.9	311.46 ± 124.59
中央値	240.0	238.0	368.00
ベースラインからの変化量			
例数	163	163	20
平均値 ± 標準偏差	-47.7 ± 104.1	-28.7 ± 103.0	-2.39 ± 68.93
中央値	-9.0	0.0	0.00
中央値の群間差 ^c [両側 95%CI]	15.0 [0.0, 29.0]		-

a : 投与 16 週時の 6MWD 測定の前 24 時間以上前の測定値を用いて算出した。

b : 欠測値の補完については、表 5 及び表 8 の注釈を参照

c : 中央値の群間差は Hodges-Lehmann 法により推定した。

表 14 : MD711201 試験における投与前、投与 15 分及び 30 分後の値を用いた投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率及び変化量 (FAS)

		測定値 ^a (Wood 単位・m ²)	ベースラインからの 変化量 ^a [両側 95%CI] (Wood 単位・m ²)	ベースラインからの 変化率 ^a [両側 95%CI] (%)
ベースライン (20 例)		9.736 ± 5.013	-	-
投与 16 週時 ^b (20 例)	投与前	9.275 ± 5.911	-0.460 ± 2.224 [-1.501, 0.581]	-5.46 ± 25.24 [-17.27, 6.36]
	投与 15 分後	5.954 ± 3.309	-3.782 ± 3.366 [-5.357, -2.206]	-37.42 ± 26.82 [-49.97, -24.87]
	投与 30 分後	5.988 ± 2.882	-3.747 ± 3.642 [-5.452, -2.042]	-35.51 ± 24.37 [-46.92, -24.11]

a : 平均値 ± 標準偏差

b : 欠測値の補完については、表 4 の注釈を参照

表 15 : RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験における「臨床症状悪化」の発現状況

(RIN-PH-201 試験 : ITT、MD711201 試験 : FAS)

	RIN-PH-201 試験			MD711201 試験
	プラセボ群 (163 例)	本剤群 (163 例)	ハザード比 ^a [両側 95%CI]	本剤群 (20 例)
臨床症状悪化	33.1 (54)	22.7 (37)	0.61 [0.40, 0.92]	30.0 (6)
心肺症状悪化のための入院	14.7 (24)	11.0 (18)	0.69 [0.37, 1.27]	25.0 (5)
6MWD が 2 回連続で 15%を超えて短縮 ^b	16.0 (26)	8.0 (13)	0.46 [0.23, 0.89]	5.0 (1)
死亡 (原因は問わない)	2.5 (4)	2.5 (4)	0.94 [0.23, 3.77]	0 (0)
肺移植	0 (0)	1.2 (2)	—	0 (0)

発現割合% (発現例数)、— : 推定不可

a : 同一患者で複数回イベントが発現している場合、初発のイベントを対象とした。

b : RIN-PH-201 試験では、2 回の 6MWD の測定を 24 時間以上開けて実施することを規定した。MD711201 試験では、2 回目の 6MWD の測定を 1 回目の翌日以降に実施することを規定した。

機構は以下のように考える。RIN-PH-201 試験の結果、6MWD のベースラインからの変化量についてプラセボに対する優越性が検証され、「臨床症状悪化」の発現割合が低下する傾向が認められたことを踏まえると、ILD-PH 患者において本剤の臨床的有用性は示されたと判断する。また、症例数が限られること等により検討に限界はあるものの、MD711201 試験において、本剤投与により、PVRI の変化率についてベースラインからの低下が認められ、加えて、6MWD のベースラインからの変化量及び「臨床症状悪化」の発現状況について、RIN-PH-201 試験の本剤群と比較して明らかな違いは認められていないこと等から、日本人 ILD-PH 患者においても本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、本申請において提出された臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果、並びに本剤の有効性（「7.R.3 有効性について」の項参照）を踏まえると、本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.4.1 PAH 患者と比較した ILD-PH 患者における本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、ILD-PH 患者と PAH 患者における本剤の安全性プロファイルの異同について、①海外臨床試験の比較及び②国内臨床試験の比較に基づき、以下のように説明した。

①海外臨床試験の比較

ILD-PH 患者を対象とした RIN-PH-201 試験及び PAH 患者を対象とした LRX-TRIUMPH 001 試験において、いずれかの試験のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象、並びに注目すべき有害事象（低血圧事象¹²⁾、失神¹³⁾、出血性事象¹⁴⁾、血小板減少性事象¹⁵⁾、好中球減少性事象¹⁶⁾、甲状腺機能亢進事象¹⁷⁾）の発現状況はそれぞれ表 16 及び表 17 のとおりであった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、LRX-TRIUMPH 001 試験の本剤群と比較して RIN-PH-201 試験の本剤群で発現割合が高かったが、RIN-PH-201 試験の本剤群とプラセボ群で発現割合に明らかな違いは認められなかった（表 16）。主な有害事象のうち、呼吸困難について、LRX-TRIUMPH 001 試験と比較して RIN-PH-201 試験で発現割合が高かったが、RIN-PH-201 試験の本剤群とプラセボ群で発現割合に明らかな違いは認められず（表 16）、RIN-PH-201 試験において、各呼吸機能検査パラメータ（FEV₁、TLC、DL_{CO}）は、投与

16 週までの各期間で両群とも著明な悪化傾向は認められなかった。注目すべき有害事象（低血圧事象¹²⁾、失神¹³⁾、出血性事象¹⁴⁾、血小板減少性事象¹⁵⁾、好中球減少性事象¹⁶⁾、甲状腺機能亢進事象¹⁷⁾）について、本剤群の発現割合に試験間で明らかな違いは認められなかった（表 17）。

②国内臨床試験の比較

ILD-PH 患者を対象とした MD711201 試験と PAH 患者を対象とした MD711102 試験において、いずれかの試験で 15%以上に発現した有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、MD711102 試験と比較して MD711201 試験で高い傾向が認められた（表 18）ものの、因果関係が否定されなかった事象は、呼吸困難、咳嗽及び肺炎各 1 例であり（重篤例は肺炎 1 例のみ）、いずれの事象も転帰は回復であった。MD711201 試験の主な有害事象の発現状況は、MD711102 試験と明らかな違いは認められていないと考える（表 18）。

なお、本剤の国内外の製造販売後に得られた安全性情報（データカットオフ：2023 年 5 月 21 日）において、新たな懸念は示されていない。

以上より、ILD-PH 患者と PAH 患者で本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められず、ILD-PH 患者において新たな注意喚起が必要な事象はないと考える。

表 16：ILD-PH 患者及び PAH 患者を対象とした海外臨床試験における有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

	ILD-PH 患者		PAH 患者	
	RIN-PH-201 試験		LRX-TRIUMPH 001 試験	
	プラセボ群 (163 例)	本剤群 (163 例)	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)
すべての有害事象	91.4 (149)	93.3 (152)	83.3 (100)	87.8 (101)
死亡に至った有害事象	6.7 (11)	6.1 (10)	0.8 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	25.8 (42)	23.3 (38)	10.8 (13)	7.8 (9)
投与中止に至った有害事象	17.2 (28)	17.2 (28)	3.3 (4)	6.1 (7)
主な有害事象 ^a				
咳嗽	33.1 (54)	43.6 (71)	29.2 (35)	53.9 (62)
頭痛	19.6 (32)	27.6 (45)	21.7 (26)	40.9 (47)
呼吸困難	31.3 (51)	25.2 (41)	8.3 (10)	7.8 (9)
浮動性めまい	14.1 (23)	18.4 (30)	15.0 (18)	15.7 (18)
悪心	16.0 (26)	15.3 (25)	10.8 (13)	19.1 (22)
疲労	14.1 (23)	14.1 (23)	10.0 (12)	8.7 (10)
下痢	11.7 (19)	13.5 (22)	7.5 (9)	9.6 (11)
咽喉刺激感	3.7 (6)	12.3 (20)	8.3 (10)	13.9 (16)
口腔咽頭痛	2.5 (4)	11.0 (18)	5.8 (7)	11.3 (13)
上気道感染	6.7 (11)	6.7 (11)	11.7 (14)	8.7 (10)
NT-proBNP 増加	15.3 (25)	5.5 (9)	0 (0)	0 (0)
潮紅	1.8 (3)	3.7 (6)	0.8 (1)	14.8 (17)

発現割合%（発現例数）

a：各試験のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象

¹²⁾ MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」

¹³⁾ MedDRA PT「失神」

¹⁴⁾ MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」「出血関連臨床検査用語」「消化管の出血」

¹⁵⁾ MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」「造血障害による 2 種以上の血球減少症」

¹⁶⁾ MedDRA HLT「好中球減少症」、MedDRA PT「好中球」と「減少」、又は「顆粒球」と「減少」を含む事象

¹⁷⁾ MedDRA SMQ「甲状腺機能亢進症」

表 17 : ILD-PH 患者及び PAH 患者を対象とした臨床試験における
注目すべき有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	ILD-PH 患者		PAH 患者		ILD-PH 患者
	RIN-PH-201 試験		LRX-TRIUMPH 001 試験		MD711201 試験 ^a
	プラセボ群 (163 例)	本剤群 (163 例)	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (115 例)	本剤群 (20 例)
注目すべき有害事象					
低血圧事象	1.8 (3)	3.1 (5)	2.5 (3)	1.7 (2)	10.0 (2)
失神	1.2 (2)	4.3 (7)	0.8 (1)	6.1 (7)	5.0 (1)
出血性事象	8.6 (14)	13.5 (22)	5.0 (6)	12.2 (14)	5.0 (1)
血小板減少性事象	1.8 (3)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
好中球減少性事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能亢進事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a : 主要投与期

表 18 : ILD-PH 患者及び PAH 患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	ILD-PH 患者	PAH 患者
	MD711201 試験 ^a (20 例)	MD711102 試験 ^b (17 例)
すべての有害事象	100.0 (20)	100.0 (17)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	40.0 (8)	5.9 (1)
投与中止に至った有害事象	20.0 (4)	5.9 (1)
主な有害事象 ^c		
咳嗽	50.0 (10)	47.1 (8)
下痢	25.0 (5)	29.4 (5)
上咽頭炎	15.0 (3)	23.5 (4)
肺炎	15.0 (3)	5.9 (1)
細菌性肺炎	15.0 (3)	0 (0)
倦怠感	15.0 (3)	0 (0)
血圧低下	10.0 (2)	17.6 (3)
頭痛	5.0 (1)	58.8 (10)
発熱	0 (0)	35.3 (6)
咽喉刺激感	5.0 (1)	29.4 (5)
ほてり	0 (0)	29.4 (5)
悪心	0 (0)	17.6 (3)
頭部不快感	0 (0)	17.6 (3)
口腔咽頭不快感	0 (0)	17.6 (3)
浮動性めまい	0 (0)	17.6 (3)
口腔咽頭痛	5.0 (1)	17.6 (3)
動悸	0 (0)	17.6 (3)

発現割合% (発現例数)

a : 主要投与期 (16 週間) 及び長期継続投与期 I (36 週間)

b : 主要投与期 (12 週間) 及び長期継続投与期 I (40 週間)

c : いずれかの試験で 15%以上に発現した有害事象

機構は、以下のように考える。肺炎及び呼吸困難を除き、PAH 患者と ILD-PH 患者で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと判断する。呼吸困難については、以下の理由から本剤投与によるリスクを示唆するものではないと考えることから、ILD-PH 患者への本剤の投与に際し、追加の注意喚起は不要と判断する。なお、肺炎については、「7.R.4.2 肺炎について」の項で引き続き検討する。

- 国内外の臨床試験において、PAH患者と比較してILD-PH患者で発現割合が高かった¹⁸⁾ものの、呼吸困難は基礎疾患であるILDに伴い発現しうる事象であり、RIN-PH-201試験ではプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと（表16）。
- RIN-PH-201試験において、本剤群及びプラセボ群ともに評価期間中にDL_{CO}を含む各種呼吸機能検査パラメータに明らかな悪化傾向が認められなかったこと。

7.R.4.2 肺炎について

MD711201試験において、本剤との因果関係が否定されない重篤な肺炎が1例認められたことから、機構は、本剤又は本薬の注射剤の国内外の臨床試験及び製造販売後における肺炎の発現状況を踏まえ、肺炎の発現リスクに関して注意喚起する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。肺炎の発現状況を肺炎に関連する事象¹⁹⁾も含めて検討した結果（データカットオフ：2024年3月5日）、本剤の国内の臨床試験及び製造販売後において、肺炎に関連する事象はMD711201試験の1例（肺炎1例²⁰⁾）以外は認められなかった。本剤の海外の臨床試験及び製造販売後において、肺炎に関連する事象は22例（過敏性肺臓炎2例、肺毒性3例及び肺炎17例）に認められた。過敏性肺臓炎が発現した2例については、本剤との因果関係は不明であった。肺毒性が発現した3例のうち2例については本剤との因果関係が否定され、その他の1例については本剤との因果関係が不明であるものの、本剤投与開始後2年以上経過した時点で発現しており本剤との因果関係は否定できると考えた。肺炎が発現した17例は感染が原因と考えられた症例又は情報不足の症例であり、薬剤性肺炎と診断又は疑われた症例ではなかった。

本薬の注射剤に関しては、国内の臨床試験及び製造販売後において、肺炎に関連する事象は認められず、海外の臨床試験及び製造販売後において、肺炎に関連する事象は4例（肺毒性及び肺炎各2例）に認められた。肺毒性が発現した2例のうち1例は本薬との因果関係は否定され、その他の1例については因果関係が不明であった。肺炎が発現した2例は本薬との因果関係は不明であるものの、感染が原因と考えられたこと等から、本薬との因果関係は否定できると考えた。

以上より、本剤又は本薬の注射剤との因果関係が否定されない肺炎はMD711201試験の1例のみであることから、肺炎に関する注意喚起は現時点で不要と考える。

機構は、以下のように考える。本剤及び本薬の注射剤の国内外の臨床試験及び製造販売後において認められた肺炎に関連する事象の大部分は、本剤又は本薬との因果関係が否定されている。しかしながら、MD711201試験で認められた重篤な肺炎の1例については、原疾患であるILDが原因である可能性は否定できないものの、本剤投与中に発現し、抗生剤投与後も画像所見の増悪が認められ、抗生剤及び本剤の投与中止後に特段の治療は行われずに回復していること、及び感染等の他の要因は否定されていることから、本剤との関連が強く疑われる。以上の情報を総合的に判断すると、現時点では添付文書において肺炎に関する注意喚起を行う必要までではないものの、医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに

¹⁸⁾ 呼吸困難の発現割合は、MD711201試験では10%（2/10例）、MD711102試験では0%（0/0例）であった。

¹⁹⁾ MedDRA PT「過敏性肺臓炎」「肺毒性」「肺炎」。なお、「肺炎」については、重篤且つ投与中止後に回復した事象のうち、因果関係なしと判断された事象を除く。

²⁰⁾ MD711201試験で認められた1例であり、当該症例は本剤投与開始62日目より呼吸状態が悪化し、入院となった。CT上両肺のすりガラス影の増悪が認められたが、各種感染関連の検査が陰性であったため、本剤投与を中止したところ、画像所見の改善を認め、退院した。以上の経過より、本剤による薬剤性肺炎が疑われ、本剤との因果関係ありと評価された。

肺炎を設定した上で、製造販売後に情報収集を行うことが適切であると考え。以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.5 本剤の投与対象及び効能・効果について

7.R.5.1 基礎疾患について

機構は、本剤の投与対象をILDの基礎疾患によらず、「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。RIN-PH-201試験及びMD711201試験におけるILDの基礎疾患別の投与16週時のピーク時6MWDのベースラインからの変化量の結果は表19のとおりであった。RIN-PH-201試験では、IIPs患者及び膠原病（結合組織病）に伴うILD患者において、投与16週時のピーク時6MWDのベースラインからの変化量は改善傾向が示された一方、CPFE患者において、投与16週時のピーク時6MWDのベースラインからの変化量の中央値の群間差〔両側95%CI〕は2.0〔-28.0, 32.0〕mであり、明確な群間差は認められなかった。RIN-PH-201試験に組み入れられたCPFE患者及びそれ以外の基礎疾患を有する患者の背景因子（性別、年齢、ベースラインにおけるDLco、6MWD、PVR及びmPAP、ピルフェニドン又はニンテダニブの併用の有無、並びにベースラインにおける6MWD測定時の酸素使用の有無）の分布について、CPFE患者とそれ以外の患者では、性別、年齢、ベースラインにおけるDLco値、ベースラインのPVR等に違いが認められたものの、RIN-PH-201試験及びMD711201試験における患者背景別の有効性に明確な違いは認められていない（表12）ことを踏まえると、上記の背景因子の分布の違いにより、CPFE患者とそれ以外の患者の有効性に違いが認められた可能性は低いと考える。一方、肺実質の破壊、並びに間質の線維化及び炎症性変化といったPHを発症する機序については、CPFEとその他のILDで共通していると考えられ、CPFEに対しても肺血管拡張薬である本剤の有効性は期待できると考える。また、MD711201試験におけるILDの基礎疾患別の投与16週時のPVRIのベースラインからの変化率は表20のとおりであり、CPFEも含めていずれの患者でも低下する傾向が認められた。なお、RIN-PH-201試験及びMD711201試験におけるILDの基礎疾患別の有害事象の発現状況は表21のとおりであり、CPFE患者とそれ以外の患者で明らかな違いは認められなかった。上記に加えて、「ESC/ERS肺高血圧症診断・治療ガイドライン2022」において、本剤はILDの基礎疾患によらず、ILD-PHに対して、「Class II b (May be considered)」で推奨されている。

以上を踏まえると、本剤の投与対象をILDの基礎疾患によらず、「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」とすることは妥当と考える。

表 19 : RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験における ILD の基礎疾患別の投与 16 週時のピーク時 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (RIN-PH-201 試験 : ITT、MD711201 試験 : FAS)

		RIN-PH-201 試験		MD711201 試験
		プラセボ群	本剤群	本剤群
IIPs	例数	81	65	12
	ベースラインからの変化量 ^a			
	平均値±標準偏差	-36.9±106.5	0.1±90.1	38.53±66.26
	中央値	-12.0	14.0	47.25
CPFE	例数	40	42	2
	ベースラインからの変化量 ^a			
	平均値±標準偏差	-28.6±97.5	-32.5±108.5	-35.0, -18.0 ^b
	中央値	0.0	3.0	-26.50
膠原病 (結合組織病) に伴う ILD	例数	32	40	5
	ベースラインからの変化量 ^a			
	平均値±標準偏差	-55.5±112.7	-10.2±117.4	-12.20±27.91
	中央値	-20.0	5.5	-10.00
その他	例数	10	16	1
	ベースラインからの変化量 ^a			
	平均値±標準偏差	-41.9±117.5	-51.8±110.8	27.0 ^b
	中央値	0.0	-19.0	27.0 ^b

a : 欠測値の補完については、表 5 及び表 8 の注釈を参照

b : 個別値

表 20 : MD711201 試験における ILD の基礎疾患別の投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化率 (FAS)

		MD711201 試験 (20 例)
IIPs	例数	12
	変化率 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	-43.24±19.09
	中央値	-46.77
CPFE	例数	2
	変化率 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	-43.1, 7.0 ^c
	中央値	-18.03
膠原病 (結合組織病) に伴う ILD	例数	5
	変化率 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	-37.55±44.11
	中央値	-52.30
慢性過敏性肺炎	例数	1
	変化率 ^{a, b}	
	平均値±標準偏差	-60.1 ^c
	中央値	-60.1 ^c

a : %

b : 欠測値の補完については、表 4 の注釈を参照

c : 個別値。なお、CPFE 患者の 1 例は、投与 16 週時の PVRI が算出できなかったことから、欠測値の補完に関する規定に従い、変化率として+7.0%で補完された。

表 21：RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験において認められた
基礎疾患別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

		RIN-PH-201 試験		MD711201 試験 ^a (20 例)
		プラセボ群 (163 例)	本剤群 ^b (163 例)	
IIPs	例数	81	65	12
	すべての有害事象	93.8 (76)	96.9 (63)	83.3 (10)
	因果関係が否定できない有害事象	70.4 (57)	76.9 (50)	75.0 (9)
	死亡に至った有害事象	6.2 (5)	6.2 (4)	0 (0)
	重篤な有害事象	28.4 (23)	21.5 (14)	16.7 (2)
	投与中止に至った有害事象	16.0 (13)	15.4 (10)	0 (0)
CPFE	例数	40	42	2
	すべての有害事象	85.0 (34)	97.6 (41)	50.0 (1)
	因果関係が否定できない有害事象	55.0 (22)	90.5 (38)	50.0 (1)
	死亡に至った有害事象	10.0 (4)	9.5 (4)	0 (0)
	重篤な有害事象	25.0 (10)	33.3 (14)	50.0 (1)
	投与中止に至った有害事象	22.5 (9)	19.0 (8)	0 (0)
膠原病（結合組織病）に伴うILD	例数	32	40	5
	すべての有害事象	90.6 (29)	87.5 (35)	100.0 (5)
	因果関係が否定できない有害事象	53.1 (17)	67.5 (27)	80.0 (4)
	死亡に至った有害事象	6.3 (2)	5.0 (2)	0 (0)
	重篤な有害事象	21.9 (7)	15.0 (6)	40.0 (2)
	投与中止に至った有害事象	15.6 (5)	12.5 (5)	40.0 (2)
慢性過敏性肺炎	例数	9	10	1
	すべての有害事象	100.0 (9)	90.0 (9)	100.0 (1)
	因果関係が否定できない有害事象	77.8 (7)	60.0 (6)	0 (0)
	死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	22.2 (2)	20.0 (2)	0 (0)
	投与中止に至った有害事象	11.1 (1)	30.0 (3)	0 (0)
職業性肺疾患（環境性肺疾患）	例数	1	5	0
	すべての有害事象	100.0 (1)	80.0 (4)	—
	因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	80.0 (4)	—
	死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	—
	重篤な有害事象	0 (0)	40.0 (2)	—
	投与中止に至った有害事象	0 (0)	40.0 (2)	—

発現割合%（発現例数）

a：主要投与期

b：RIN-PH-201 試験の本剤群では、表中のいずれのILD臨床分類にも該当しない剥離性間質性肺炎の患者が1例含まれたが、有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。RIN-PH-201 試験において、CPFE 患者における本剤の有効性は限定的であった（表 19）ものの、6MWD はバラツキの大きい指標であり、組み入れられた患者数が少ないことを踏まえると、当該結果を以て CPFE 患者に対する本剤の有効性について結論付けることは困難である。MD711201 試験において、CPFE 患者は 2 例のみであり、うち 1 例は有害事象により本剤の投与が中止され、PVRI の結果が得られていないものの、残りの 1 例の PVRI は本剤投与後にベースラインと比較して低下した（表 20）。また、肺に直接到達した有効成分が、酸素化能が保たれた肺胞に対して血管拡張作用を示すという本剤の特性を踏まえると、本剤の有効性はILDの基礎疾患によらず発揮されることが考えられることから、CPFE 患者に対しても本剤の有効性が期待できると判断する。なお、安全性については、CPFE 患者とそれ以外の患者で明らかな違いは認められていない（表 21）。

以上の点等を踏まえると、本剤の効能・効果をILDの基礎疾患によらず「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」とすることが妥当であると判断する。

7.R.5.2 WHO 機能分類について

申請者は、本剤の投与対象を WHO 機能分類によらず、すべての ILD-PH 患者とすることの妥当性について、以下のように説明した。MD711201 試験における WHO 機能分類別の有効性は表 22 のとおりであり、クラス I 及び II の患者数が少なく比較検討するには限界があるものの、クラス間で 6MWD 及び PVRI の改善傾向に明らかな違いは認められなかった。RIN-PH-201 試験ではベースラインの WHO 機能分類に関する情報は収集されなかったが、PH の重症度に関連するベースラインの 6MWD 及び DL_{CO} 別の部分集団解析を実施した結果、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本剤群で 6MWD の改善が認められた (表 12)。

表 22 : MD711201 試験における WHO 機能分類別の投与 16 週時のピーク時 6MWD (m) のベースラインからの変化量及び PVRI のベースラインからの変化率 (FAS)

		6MWD	PVRI
クラス I	例数	1	1
	変化 ^{a, b}		
	平均値±標準偏差	27.0 ^c	-60.1 ^c
	中央値	27.0 ^c	-60.1 ^c
クラス II	例数	2	2
	変化 ^{a, b}		
	平均値±標準偏差	0.0, 49.0 ^c	-42.3, 7.0 ^c
	中央値	24.50	-17.67
クラス III	例数	17	17
	変化 ^{a, b}		
	平均値±標準偏差	17.61±63.17	-41.61±27.28
	中央値	6.00	-49.87

a : 6MWD はベースラインからの変化量 (m) 、PVRI はベースラインからの変化率 (%)

b : 欠測値の補完については、表 4 及び表 5 の注釈を参照

c : 個別値。なお、クラス II 患者の 1 例は、投与 16 週時の PVRI が算出できなかったことから、欠測値の補完に関する規定に従い、変化率として+7.0%で補完された。

また、MD711201 試験に組み入れられた患者の大部分が WHO 機能分類クラス III の患者であり、クラス間の比較は困難であるものの、組入れが少なかった WHO 機能分類クラス I 及び II の患者においても、忍容性を著しく損なう有害事象の発現は認められなかった。

以上の結果から、WHO 機能分類クラス I ~ III の患者を投与対象にすることは妥当と考える。また、MD711201 試験において WHO 機能分類クラス IV の患者は組み入れられなかったが、本邦において ILD-PH に対する治療選択肢はなく、「ESC/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2022」では ILD-PH に対して本剤は重症度によらず同じ推奨度とされていることを踏まえると、本剤を WHO 機能分類によらず本邦の ILD-PH 患者に対する治療選択肢の一つとして提供することが適切と考える。ただし、MD711201 試験に WHO 機能分類クラス IV の患者が組み入れられなかったことを踏まえ、当該患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書の効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。MD711201 試験において、組み入れられた患者の多くは WHO 機能分類クラス III であり、WHO 機能分類クラス III の患者に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると判断できる。クラス I 及び II の患者について、症例数は限られるものの、MD711201 試験に組み入れら

れたこれらの患者における 6MWD 及び PVRI の結果（表 22）、並びに有害事象の発現状況を踏まえると、クラスⅢの患者と比較して明らかな差異はないと判断する。また、RIN-PH-201 試験では WHO 機能分類に関する情報が収集されていなかったものの、PH の重症度に関連する患者背景（ベースラインの 6MWD 及び DL_{CO}）別の有効性の結果（表 12）から、いずれの部分集団に対しても本剤の有効性が示されたことから、PH の重症度によらず本剤の有効性は期待できる。

以上より、本剤の ILD-PH に係る効能・効果において WHO 機能分類による制限を規定する必要はないと判断するが、WHO 機能分類クラスⅣの ILD-PH 患者に本剤を投与した臨床試験成績は国内外で得られていないことから、申請者の提案のとおり、WHO 機能分類クラスⅣの患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書で注意喚起することが妥当と判断する。

7.R.5.3 効能・効果について

機構は、効能・効果について、肺線維症は ILD の一種であることから、効能・効果を修正するよう求め、申請者は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり変更する旨を説明した。

[効能・効果]（本申請に係る効能・効果の抜粋、取消線は申請時からの削除箇所）
間質性肺疾患又は気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症

[効能・効果に関連する注意]（本申請に係る関連注意の抜粋、下線部は申請時からの追加箇所）

- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（間質性肺疾患の臨床分類等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。
- WHO 機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

機構は、以下のように考える。ILD-PH 患者を対象とした RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）から、本剤の投与対象は、RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験の対象患者と同様とすることが適切である。

以上に加えて、「7.R.5.1 基礎疾患について」及び「7.R.5.2 WHO 機能分類について」の検討結果を踏まえると、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を上記の申請者の変更案のとおりとすることが妥当と考えるが、以上の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠及びその妥当性について、以下のように説明した。RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験では、健康成人及び PAH 患者において本剤投与時の本薬の曝露量に明らかな国内外差は認められなかったこと（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）から、PAH における本剤の承認用法・用量及び下記の検討を踏まえ、いずれの試験についても用法・用量を、「本剤 18 µg 1 日 4 回で開始し、忍容性に問題がある場合は、6 又は 12 µg 1 日 4 回に減量し、3 日間以上吸入投与して忍容性に問題がない場合は、1 回量として 6 µg ずつ、最大 72 µg 1 日 4 回まで増量する」と設定した。

- PAH 患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験（LRX-TRUMPH 001 試験）の継続投与期において、本剤 72 µg 1 日 4 回投与で忍容可能であったことから、1 回最大用量を 72 µg とした。

- RIN-PH-201 試験は ILD-PH 患者に対して本剤を投与する初めての臨床試験であったことから、患者の安全性を考慮して、1 回増加量を 6 μg とした。
- 1 回増加量を 6 μg としたことに伴い、本剤の増加間隔は 3 日間以上とした。

上記の用法・用量で実施した RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験において下記の結果が得られたことを踏まえると、申請用法・用量を「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、3 日以上の間隔で、1 回 1 吸入ずつ、最大 12 吸入（トレプロスチニルとして 72 μg ）まで漸増する。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。」と設定することは妥当と考える。

- RIN-PH-201 試験の結果、有効性及び安全性が示されたこと（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）
- MD711201 試験と RIN-PH-201 試験で有効性及び安全性は類似していたこと（「7.R.2.2 試験デザイン及び海外の臨床試験成績を利用することの妥当性について」及び「7.R.3 有効性について」の項参照）
- ILD-PH 患者の PK に明らかな国内外差が認められる可能性は低いと考えられたこと（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）
- RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験において、大部分が最大用量である 72 μg まで増量し、安全性上の大きな問題は認められなかったこと

機構は、以下のように考える。RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験での用法・用量は、PAH と異なり、3 日以上の間隔で 1 回あたり 6 μg ずつ、最大 72 μg まで増量することとされたものの、治験担当医師の判断により個々の患者の忍容性に応じ、増量又は減量が行われた結果、最大用量まで到達・維持された患者が一定数認められ、有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。実臨床においても、本剤の増量は、ILD 及び PH 治療の知識や経験のある医師の下で、患者の状態を考慮しながら行われると考えられること等から、PAH 患者の用量調節と同様に、医師が個々の患者の状態に応じて一定の範囲内で用量調節することが適切と判断する。したがって、本剤の推奨用法・用量は、RIN-PH-201 試験及び MD711201 試験の用法・用量の規定のとおりとすることが妥当と判断する。

以上の検討より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項の記載については、申請者の提案のとおり、以下のとおりとすることが適切と判断する。

〔用法・用量〕（本申請に係る用法・用量の抜粋）

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、3 日以上の間隔で、1 回 1 吸入ずつ、最大 12 吸入（トレプロスチニルとして 72 μg ）まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

〔用法・用量に関連する注意〕

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

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下における本剤を処方された ILD-PH 患者の患者背景、並びに出血及び血圧低下・失神の発現状況を把握することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。また、本調査で収集される事象について国内外の臨床試験と比較して著しく高頻度で認められないかを確認するため、対照群は設定しない予定である。なお、出血及び血圧低下・失神以外の安全性検討事項については、臨床試験での発現割合が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で安全性情報を収集・評価する。

機構は、以下のように考える。ILD-PH 患者の患者背景、並びに出血及び血圧低下・失神の発現状況を把握することを目的とした製造販売後データベース調査を実施することは妥当であるが、それに加えて、肺炎について、MD711201 試験において本剤との関連が強く疑われる重篤な肺炎が認められていること（「7.R.4.2 肺炎について」の項参照）を考慮すると、製造販売後も引き続き、本剤投与による肺炎の発現リスクを評価することが適切である。したがって、対照群の設定を含む製造販売後データベース調査のデザイン、各事象のアウトカム定義等に関してはさらに検討する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断することが適切と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ILD-PH に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は ILD-PH の治療に新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本剤の投与対象、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 7 月 29 日

申請品目

[販 売 名] トレプロスト吸入液 1.74 mg
[一 般 名] トレプロスチニル
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 25 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の臨床的位置付け、開発計画、有効性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

現時点で得られている情報からは、添付文書において肺炎に関する注意喚起を行う必要まではないものの、医薬品リスク管理計画の「重要な潜在的リスク」に設定した上で、製造販売後に情報収集を行うことが適切であるとした機構の判断を含め、審査報告 (1) 「7.R.4 安全性について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 本剤の投与対象及び効能・効果について

本剤の投与対象を基礎疾患及び WHO 機能分類により制限せず、効能・効果を「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」とすることが適切であるとした機構の判断を含め、審査報告 (1) 「7.R.5 本剤の投与対象及び効能・効果について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) 「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、適切な情報収集の方法等の詳細を引き続き検討する。

表 23：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 ・ 血圧低下、失神 ・ 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 ・ 甲状腺機能亢進症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板減少、好中球減少 ・ 気管支痙攣 ・ <u>薬剤性肺炎</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小児等への投与 ・ 肝機能障害患者 ・ 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線部：本申請での追記箇所

表 24：医薬品リスク管理計画書（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>市販直後調査（ILD-PH）</u> ・ 製造販売後データベース調査（出血、血圧低下・失神） <u>（PAH）</u> ・ 製造販売後データベース調査（出血、血圧低下・失神、<u>薬剤性肺炎</u>） <u>（ILD-PH）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>市販直後調査による情報提供（ILD-PH）</u>

下線部：本申請での追記箇所

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

（下線部追加）

[用法・用量]

〈肺動脈性肺高血圧症〉

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。

〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉

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、3日以上の間隔で、1回1吸入ずつ、最大12吸入（トレプロスチニルとして72 µg）まで漸増する。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。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
AUC _{0-t} /D	—	投与量で補正した AUC _{0-t}
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BOCF	Baseline observation carried forward	—
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max} /D	—	投与量で補正した C _{max}
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DL _{CO}	Diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンセドリン受容体拮抗薬
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESC/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015	2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (Eur Heart J 2016; 37: 67-119)	—
ESC/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2022	2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (Eur Heart J 2022; 43: 3618-731)	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
HPV	Hypoxic pulmonary vasoconstriction	低酸素性肺血管攣縮
IIPs	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
ILD-PH	—	ILD に伴う PH
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
ITT	Intention-to-treat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA HLT	MedDRA High level Term	ICH 国際医薬用語集 高位語
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MedDRA SMQ	MedDRA standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離

NT-proBNP	N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	プロスタグランジン I ₂
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PH 治療ガイドライン	—	肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）（日本循環器学会）
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
TLC	Total lung capacity	全肺気量
t _{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
WHO	World health organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
ニンテダニブ	—	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
本剤	—	トレプロスト吸入液
本薬	—	トレプロスチニル