MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....3
2.5 臨床に関する概括評価.....5
2.5.1 製品開発の根拠.....5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....19
2.5.4 有効性の概括評価.....24
2.5.5 安全性の概括評価.....45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....109
2.5.7 参考文献.....114

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	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
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
BOCF	Baseline observation carried forward	欠測値が発生した場合、ベースライン値を欠測値に代入して解析を行うこと
CDISC	Clinical data interchange standards consortium	臨床試験データ交換仕様コンソーシアム
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CO_2	Carbon dioxide	二酸化炭素
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
C_{ss}	Plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DL_{CO}	Diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
ERS	European respiratory society	欧州呼吸器学会
ESC	European society of cardiology	欧州心臓病学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPV	Hypoxic pulmonary vasoconstriction	低酸素性肺血管攣縮
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision	疾病及び関連保健問題の国際統計分類の第 10 回目の改訂版
IIPs	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎
ITT	Intention-to-treat	治療しようとした全例を対象とする解析
JCS	Japan coma scale	-
KL-6	Krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
mean PAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities /Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集　日本語版
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
$PaCO_2$	Arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告

略号	英語表記	日本語表記
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PGI_2	Prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
SP-A	Pulmonary surfactant protein A	肺サーファクタント蛋白 A
SP-D	Pulmonary surfactant protein D	肺サーファクタント蛋白 D
SpO_2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
$T_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
TLC	Total lung capacity	全肺気量
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UT	United therapeutics	-
V_A	Alveolar ventilation	肺胞換気量
WHO	World health organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品（MD-711）

MD-711（以下、本 2.5.1 項では本剤）は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤である。トレプロスチニルは米国の United Therapeutics（以下、UT）社によって開発されたプロスタグランジン I_2（以下、PGI_2）誘導体であり、血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。

本剤は、本邦において、2022 年に「肺動脈性肺高血圧症」（以下、PAH）を効能又は効果として製造販売承認を取得した（販売名：トレプロスト吸入液 1.74mg）。また、海外では、2023 年 7 月時点において、PAH を適応症として米国（2009 年）、イスラエル [a]（2010 年）、アルゼンチン（2015 年）およびコロンビア [a]（2023 年）、間質性肺疾患 [b] に伴う肺高血圧症を適応症として米国（2021 年）、イスラエル（2022 年）およびアルゼンチン（2023 年）で承認されている（販売名：Tyvaso）。

a：NYHA 心機能分類 III 度に限定
b：気腫合併肺線維症（以下、CPFE）を含む。

2.5.1.2 適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

2.5.1.2.1 疾患と疫学

2.5.1.2.1.1 間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

肺高血圧症は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、安静時の平均肺動脈圧（以下、mean PAP）が 25 mmHg 以上の場合と定義される。肺高血圧症は病因・病態から 5 つの群に分類され（表 2.5.1-1 参照）、第 3 群である肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症は、慢性閉塞性肺疾患に伴う肺高血圧症、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症、拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患に伴う肺高血圧症、睡眠呼吸障害に伴う肺高血圧症、肺胞低換気障害に伴う肺高血圧症、高所における慢性曝露に伴う肺高血圧症および発育障害に伴う肺高血圧症に分類される。

表 2.5.1-1 再改訂版肺高血圧症臨床分類 [1)]

第 1 群 肺動脈性肺高血圧症 1.1 特発性肺動脈性肺高血圧症 1.2 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1、ENG、SMAD9、CAV1、KCNK3 1.2.3 不明 1.3 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 1.4 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 1.4.1 結合組織病 1.4.2 エイズウイルス感染症 1.4.3 門脈圧亢進症 1.4.4 先天性心疾患 1.4.5 住血吸虫症	第 3 群 肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症 3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 3.4 睡眠呼吸障害 3.5 肺胞低喚気障害 3.6 高所における慢性曝露 3.7 発育障害
第 1’群 肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症 第 1”群 新生児遷延性肺高血圧症	第 4 群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
第 2 群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症 2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 弁膜疾患 2.4 先天性／後天性の左心流入路／流出路閉塞および先天性心筋症	第 5 群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症 5.1 血液疾患：慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出 5.2 全身性疾患：サルコイドーシス、肺組織球増殖症、リンパ脈管筋腫症 5.3 代謝性疾患：糖原病、ゴーシェ病、甲状腺疾患 5.4 その他：腫瘍塞栓、線維性縦隔炎、慢性腎不全、区域性肺高血圧症

第 3 群の病因の 1 つである「3.2 間質性肺疾患」は間質を病変の主座として炎症や線維化をきたす疾患の総称であり、その原因は 200 以上あるとされている [2)]。間質性肺疾患は大きく結合組織病、石綿、薬剤などの原因が明らかなものと原因不明のものに分類され、原因不明の間質性肺疾患は特発性間質性肺炎（以下、本 2.5.1 項では IIPs）と総称される。IIPs はさらに 9 病型に分類され（表 2.5.1-2 参照）、このうち特発性肺線維症の発症頻度が最も高く 80～90%を占める [3)]。間質性肺疾患は原因が多岐にわたることから、原因が明らかな間質性肺疾患の診断・治療においても IIPs の分類を参考に用いることが実用的とされている [2)]。

表 2.5.1-2 IIPs の分類

Major IIPs	慢性線維性間質性肺炎	特発性肺線維症 特発性非特異性間質性肺炎
	喫煙関連間質性肺炎	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺炎 剥離性間質性肺炎
	急性／亜急性間質性肺炎	特発性器質化肺炎 急性間質性肺炎
Rare IIPs		特発性リンパ球性間質性肺炎 特発性上葉限局（優位）型肺線維症
Unclassifiable IIPs		

肺高血圧症は間質性肺疾患の重要な合併症であり、発症には低酸素性肺血管攣縮（以下、HPV）、肺実質障害に伴う細動脈および毛細血管の圧排または閉塞ならびに血管壁のリモデリングなどが関連する。HPV は、換気の良い肺胞領域に血流を再分配し、換気血流比不均等による低酸素血症の悪化を是正する重要な生理的調節機能である一方、その結果として肺動脈圧および肺血管抵抗（以下、PVR）を上昇させる[4),5)]。また、間質における線維化病変が進展する微小環境では、PAH と同様のサイトカインおよび成長因子の発現があり、これらの因子は、線維化の亢進とともに肺血管のリモデリングを誘導することが多くの研究で示唆されている[6)]。肺高血圧症の合併は間質性肺疾患の予後不良因子であり、特発性肺線維症に伴う肺高血圧症患者における 1 年死亡率が 28.0%で肺高血圧症を合併していない特発性肺線維症患者（5.5%）と比較して有意に高かったことが海外で報告されている（p=0.002）[7)]。また本邦では、特発性肺線維症患者の平均生存期間が 61～69 ヵ月[3)]、特発性肺線維症に伴う肺高血圧症患者の平均生存期間が 2.5～3.5 年と報告されている[5)]。

間質性肺疾患には多様な病態・病型が含まれるため、本邦における間質性肺疾患および間質性肺疾患に伴う肺高血圧症の正確な患者数は不明である。ただし、間質性肺疾患のうち IIPs で最も発症頻度が高い特発性肺線維症においては、2003～2007 年に北海道で実施された疫学調査から本邦における特発性肺線維症患者数が 10 万人あたり 10.0 人と推定されていること[8)]、本邦では特発性肺線維症診断時における肺高血圧症合併率が 14.9%と報告されていることを踏まえると[9)]、本邦における特発性肺線維症に伴う肺高血圧症の患者数は 10 万人あたり約 1.49 人と推定される。なお、特発性肺線維症に対する肺高血圧症合併率は、特発性肺線維症が重症化するほど高くなることが報告されている[1)]。間質性肺疾患のうち IIPs では特発性肺線維症の発症頻度が最も高く 80～90%を占めることおよび本邦における特発性肺線維症に伴う肺高血圧症の患者数が少ないことを踏まえると、本邦における間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者数も限られると考えられる。

2.5.1.2.1.2 気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症

CPFE は、再改訂版肺高血圧症臨床分類（表 2.5.1-1 参照）の「3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患」に該当し、「3.2 間質性肺疾患」に「3.1 慢性閉塞性肺疾患」で認められるような気腫性病変を合併した疾患である。現時点で CPFE の診断基準は確立しておらず、CPFE における気腫性病変の程度は定義されていない。CPFE は、再改訂版肺高血圧症臨床分類では「3.2 間質性肺疾患」と区別されるが、「疾病及び関連保健問題の国際統計分類」の第 10 回目の改訂版（ICD-10）では「J84 : その他の間質性肺疾患」に分類され、間質性肺疾患の 1 つとして取り扱われている。

なお、肺高血圧症の合併は CPFE においても予後不良因子であり、CPFE に伴う肺高血圧症患者における 5 年生存率が 25%で肺高血圧症を合併していない CPFE 患者（75%）と比較して有意に低かったことが海外で報告されている（p=0.03）[10)]。

現時点で CPFE の診断基準が確立していないため国内外における CPFE および CPFE に伴う肺高血圧症の正確な患者数は不明である。

2.5.1.2.2 現行の治療

2.5.1.2.2.1 間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

本邦において間質性肺疾患に伴う肺高血圧症を効能又は効果とした医薬品は製造販売承認されておらず、「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」では、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対し、低酸素血症をきたしている症例に対する酸素療法ならびに浮腫などの右心不全症状を有する症例に対する減塩、安静および利尿薬の使用が推奨されている。

一方、2.5.1.2.1.1 項で述べた通り間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者は予後不良であること、肺高血圧症進展の背景となる病態において、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症は PAH との共通点を有し、肺血管拡張薬が PAH だけでなく間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対しても有効な可能性があることから、「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」では表 2.5.1-3 に示す肺血管拡張薬の間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する使用も考慮可とされている。mean PAP が 35 mmHg 以上の肺高血圧症患者を対象とした本邦の後ろ向き観察研究では、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬を投与された間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者における 3 年生存率が 68.6%で非投与例（0%）と比較して有意に高かったことが報告されている（p=0.02）[11]。ただし、国内外で実施された間質性肺疾患患者または間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験 [12), 13), 14), 15), 16), 17), 18)]では、6 分間歩行距離などの主要評価項目における肺血管拡張薬（経口剤）のプラセボ群に対する有意な改善は認められておらず、安全性上の理由で中止された試験もある。「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」では、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対し肺血管拡張薬を用いる場合、これらの既報を考慮した上で、間質性肺疾患および肺高血圧症の両者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 [1)]。

表 2.5.1-3 本邦で製造販売承認された肺血管拡張薬の種類 [a]

標的経路	薬効分類	一般名	投与経路
プロスタサイクリン経路	PGI_2 製剤 PGI_2 誘導体製剤 PGI_2 受容体作動薬	エポプロステノールナトリウム	持続静脈内
		トレプロスチニル	持続静脈内 持続皮下 吸入(本剤)
		セレキシパグ	経口
		ベラプロストナトリウム	経口
		イロプロスト	吸入
エンドセリン経路	エンドセリン受容体拮抗薬	ボセンタン水和物	経口
		アンブリセンタン [b]	経口
		マシテンタン	経口
一酸化窒素経路	ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬	シルデナフィルクエン酸塩	経口
		タダラフィル	経口
	可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬	リオシグアト [c]	経口

a：リオシグアトおよびセレキシパグ以外の肺血管拡張薬は、肺高血圧症のうち第 1 群に対する効能・効果が認められている。リオシグアトおよびセレキシパグは肺高血圧症のうち、第 1 群および第 4 群に対する効能・効果が認められている。
b：特発性肺線維症に伴う肺高血圧症に対する投与は推奨不可
c：特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症に対する投与は推奨不可

基礎疾患の間質性肺疾患に対しては、副腎皮質ホルモン製剤が第一選択となることが多く、副腎皮質ホルモン製剤治療抵抗例に対しては免疫抑制剤が併用される[2)]。また線維化を標的とした疾患修飾薬として、抗線維化薬であるピルフェニドンが特発性肺線維症に対する治療薬、ならびにニンテダニブエタンスルホン酸塩が特発性肺線維症、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患、および進行性線維化を伴う間質性肺疾患を効能又は効果として製造販売承認されている。しかしながら、これらの薬物療法の肺高血圧症に対する有効性および安全性は明確でない。

2.5.1.2.2.2 CPFE に伴う肺高血圧症

現時点で CPFE に伴う肺高血圧症に対するエビデンスが確立された治療はない。「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」では、慢性閉塞性肺疾患に伴う肺高血圧症や間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に準じた治療（酸素療法、減塩、利尿薬の使用など）を行うことが推奨されている。また、肺血管拡張薬の CPFE に伴う肺高血圧症に対する使用は推奨されていない。ただし、肺血管拡張薬による治療反応例がいることを示唆する報告が複数あり[19),20)]、mean PAP が 35 mmHg 以上の肺高血圧症患者を対象とした本邦の後ろ向き観察研究では、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬を投与された CPFE に伴う肺高血圧症患者における 2 年生存率が 34%で非投与例（0%）と比較して有意に高かったことが報告されている（p=0.008）[11)]。

2.5.1.2.2.3 海外における本剤の推奨度

欧州心臓病学会（以下、ESC）／欧州呼吸器学会（以下、ERS）が作成した「ESC/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2022」[21)]において、本剤の間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する推奨度は、肺血管拡張薬として唯一、重症度を問わず「IIb（May be considered）」に位置付けられている。

2.5.1.3 本邦における本剤開発の経緯および臨床開発計画

2.5.1.3.1 本邦における本剤開発の経緯

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症は予後不良であることから早期の治療介入が必要と考えられるが、2.5.1.2.2 項で述べた通り、本邦において、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症を効能又は効果とした医薬品は製造販売承認されていない。「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」では、肺血管拡張薬の使用が考慮可とされているものの、肺血管拡張薬を経口投与すると、全身循環に移行することから HPV が解除され、障害されている肺胞への血流量が増加、その結果、換気の良い肺胞への血流量が相対的に減少し、換気血流比不均等が悪化・低酸素血症も進行すると考えられ、肺血管拡張薬（経口剤）を用いた多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験[12),13),14),15),16),17),18)]では、いずれも有効性は認められておらず、安全性上の理由で中止された試験もあった。一方、肺血管拡張薬の吸入剤では、肺に薬剤が直接届くことから全身性有害事象の発現リスクが低く、HPV が解除されることによる換気血流比不均等も生じにくいと考えられている[22)]。本剤は、有効成分であるトレプロスチニルが血管拡張作用および血小板凝集抑制作用によって肺動脈の収縮および

血栓形成を抑制し、肺動脈圧および PVR を低下させることで PAH に対する有効性を示すと考えられていること[23]、本剤の投与経路が吸入で、換気血流比不均等が生じにくいと考えられることから、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する有効性も期待できると考えられた。実際に UT 社が海外において実施した多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験（RIN-PH-201 試験）（表 2.5.1-4 参照）では、本剤の運動耐容能改善効果、臨床症状悪化および間質性肺疾患増悪のリスク低減効果ならびに良好な忍容性が認められた[24]。

以上より、本剤は、本邦においても、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対する有効性および良好な忍容性が期待され、治療の第一選択となり得ると考えた。

本剤は、2021 年 12 月に希少疾病用医薬品指定（指定番号（R3 薬）第 529 号）を受けた（資料番号 1.13.4.1.1 参照）。

2.5.1.3.2 臨床開発計画

本邦における本剤の開発に際して、間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症治療における内因性民族的要因については有病率および性別割合の観点から、外因性民族的要因については診断および治療法の観点から、国内外で大きく異ならないと考えた(資料番号1.13.2.1参照)。また、本剤投与時の薬物動態については、国内外で大きく異ならないことをPAHの製造販売承認申請時に確認済みである(PAH申請時の2.7.2.3項参照)。以上より、間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症患者における本剤の有効性および安全性はRIN-PH-201試験の成績を利用して説明可能であると判断し、本承認事項一部変更申請の申請データパッケージは、UT社が実施した2試験(RIN-PH-201試験、RIN-PH-202試験)および持田製薬株式会社が実施した1試験(MD711201試験)から構築した。これら3試験は、いずれも評価資料とした(表2.5.1-4参照)。

申請データパッケージの妥当性、MD711201試験の治験実施計画の妥当性、承認申請時および長期投与データ追加提出時の対象データ範囲の妥当性については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)と治験相談を行った(2.5.1.4項参照)。

表 2.5.1-4 申請データパッケージ

試験番号 (国内／海外) 資料番号 資料区分	相	評価区分			試験 デザイン	対象	用法・用量[a]および投与期間	実施期間
		薬物動態	有効性	安全性				
RIN-PH-201試験 (海外) 5.3.5.1.1 評価	II/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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711またはプラセボ： TD-100ネブライザを用いて、1回1～12吸入を1日4回、16週間吸入投与	2017年2月[c] ～2019年12月
RIN-PH-202試験 (海外) 5.3.5.2.4 評価	II/III	−	○	○	多施設共同、非盲検、非対照試験	RIN-PH-201試験を完了した間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： TD-100ネブライザを用いて、1回1～15吸入を1日4回、108週間吸入投与	2016年9月[c] ～2021年8月
MD711201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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： TD-300/Jネブライザを用いて、1回1～12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、本承認事項一部変更申請の承認時まで)吸入投与[d]	2021年7月 ～実施中

a：MD-711は1吸入あたりトレプロスチニルとして6 μg

b：CPFEを含む。

c：RIN-PH-201試験の組み入れ開始後(2016年[redacted]月)、治験薬表示の不備が発覚し、実施医療機関に納品済みの全治験薬を回収するとともに、組み入れを一時中断した。中断時点で既に2例が治験薬を投与開始しており、開鍵の結果、MD-711群であった。治療中断回避のため、これらの2例はRIN-PH-202試験を開始することとしたが、RIN-PH-201試験の解析対象集団からは除外した。以上の背景より、RIN-PH-201試験とRIN-PH-202試験の開始時期が逆転した。

d：有効性および安全性の評価期間は52週間とし、薬物動態は16週時に評価した。

RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験の成績ならびに MD711201 試験のすべての被験者の 52 週時の評価が完了した時点における成績から、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症に対する本剤の有効性が確認され、安全性については、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における本剤の安全性プロファイルは許容可能と考えられ、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し特段の懸念は認められなかったことから、新効能・新用量医薬品として、本剤の承認事項一部変更申請を行った。2.5.1.2.1 項で述べた通り、間質性肺疾患は間質の病変を主座として炎症や線維化をきたす疾患の総称であり、CPFE は、ICD-10 では間質性肺疾患の 1 つとして取り扱われていることから、効能又は効果（案）は「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」とした。

2.5.1.4 治験相談

本邦における本剤の開発に際し PMDA と実施した治験相談の一覧を表 2.5.1-5 に示した。

表 2.5.1-5 治験相談の一覧

相談区分	主な相談事項	実施日 受付番号 議事録発出番号	資料番号
医薬品[redacted]	[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 #[redacted] 薬機審長発第[redacted] 号	1.13.2.1
医薬品対面助言事後相談	[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 #[redacted]	1.13.2.2
医薬品[redacted]	[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 #[redacted]	1.13.2.3

医薬品第 II 相試験終了後相談および医薬品対面助言事後相談における主な PMDA 見解、助言を 2.5.1.4.1 項～2.5.1.4.3 項に示した。なお、医薬品申請電子データ提出免除相談では、[redacted]について、PMDA から受け入れ可能との見解を得た。

2.5.1.4.1 [redacted]

[redacted]

2.5.1.4.2

2.5.1.4.2.1

2.5.1.4.2.2

当該助言を踏まえ、

した。

2.5.1.4.2.3

当該助言を踏まえ、

した。

2.5.1.4.2.4

[redacted]

当該助言を踏まえ、[redacted]した。[redacted]については、その後、医薬品対面助言事後相談を実施した上で設定した（[redacted]項参照）。

2.5.1.4.2.5 [redacted]

[redacted]。また、日本人において本剤 54 μg を超える投与経験がないことについて、被験者および治験責任（分担）医師などに適切に情報提供する必要がある。

当該助言を踏まえ [redacted] し、日本人において本剤 54 μg を超える投与経験がないことについて治験実施計画書および説明文書で情報提供した。

2.5.1.4.2.6 **その他**

[redacted]PMDA に対し、[redacted]を以下の通り説明した。

[redacted]

[redacted]について、PMDA から以下の見解、助言を得た。

[redacted]

以上の PMDA の見解、助言を踏まえ、[redacted]した（[redacted]）。また、[redacted]した。

2.5.1.4.3 [redacted]

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤関発の経緯

MD-711 は、トレプロスチニルを有効成分とする吸入剤であり、本邦において、2022 年に「肺動脈性肺高血圧症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した（販売名：トレプロスト吸入液 1.74mg）。今回、「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」の効能又は効果の追加を目的として、承認事項一部変更申請を行う。本申請に際し、製造法および分析法の変更はなく、生物製剤学試験は実施していない。

MD-711 は、ネジ切りキャップ一体成型の低密度ポリエチレン製プラスチックアンプルに充填されており、専用ネブライザを用いて吸入する。MD-711 の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験では、2 種類のネブライザ（TD-100 ネブライザ、TD-300/J ネブライザ）を使用したが（表 2.7.1-1 参照）、市販後には TD-300/J ネブライザの使用を規定する予定である（1.8.1 項 添付文書（案）7.2 項参照）。これら 2 種類のネブライザ間で構造および機能は大きく異ならず、[redacted]、[redacted]および[redacted]は類似していたことから、ネブライザの違いが MD-711 の有効性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（PAH 申請時の CTD3.2.P.2.6 項参照）。TD-100 ネブライザおよび TD-300/J ネブライザは、一般医療機器（クラス I）の超音波ネブライザに該当し、医療機器届出番号は 13B1X10195N00004 および 13B1X10195N00005 である（一般医療機器の届出は、いずれも京西テクノス株式会社が実施）。

臨床データパッケージは、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）、海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）の 3 試験を評価資料とした。MD711201 試験は、本申請時点で継続中であり、本 2.5 項においては、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）のカットオフデータに基づき評価した。

臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧を表 2.5.2-1 に示した。MD-711 の製剤の処方は、いずれの Lot においても同一であった。

表 2.5.2-1 臨床試験に用いた MD-711 の製剤の一覧

試験番号 (資料番号)	Lot No.
MD711201 試験 (5.3.5.2.2)	[redacted]、[redacted]
RIN-PH-201 試験 (5.3.5.1.1)	[redacted]、[redacted]、[redacted]
RIN-PH-202 試験 (5.3.5.2.4)	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.5.2.2 分析法

臨床試験において血漿中トレプロスチニル濃度は、PAH 申請時と同様、試料を[redacted]抽出した後、LC-MS/MS 法により測定した（PAH 申請時の CTD2.7.1.1.2 項参照）。新たな分析法バリデーション試験は実施しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理評価を実施した試験の概観

MD-711 の臨床薬理の評価に用いた試験の概略を表 2.5.3-1 に示した。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における臨床薬理は、評価資料として、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）の成績に基づき、血漿中トレプロスチニル濃度推移および薬物動態パラメータについて評価した。

表 2.5.3-1 臨床薬理の評価に用いた試験の概略

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	薬物動態解析対象例数
MD711201 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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： 1 回 1～12 吸入(6～72 μg)を 1 日 4 回、52 週間(被験者が継続投与を希望する場合、本承認事項一部変更申請の承認時まで)吸入投与[c]	18 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：CPFE を含む。
c：有効性および安全性の評価期間は 52 週間とし、薬物動態は 16 週時に評価した。

MD711201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症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、安全性および薬物動態を検討した。治験薬の投与期間は、主要期が 16 週間、継続期 I が 36 週間、継続期 II が本承認事項一部変更申請の承認時までとした。治験薬の用法・用量は、MD-711 を 1 回 1～12 吸入（6～72 μg、3 吸入［18 μg］から開始し 12 吸入［72 μg］まで漸増、詳細は 2.7.6.2 項参照）、1 日 4 回吸入投与とした。

薬物動態評価用採血は、以下の時点で実施した。

- ベースライン
- 16 週時投与前（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）
- 16 週時投与後 5、10、15、30、60、120、240 分

薬物動態解析対象集団は、「治験薬を投与された被験者」かつ「主要期において少なくとも 1 時点の血漿中トレプロスチニル濃度データがある被験者」と定義した。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

薬物動態解析対象集団は、18 例であり、治験薬を投与された 20 例中、主要期における血漿中トレプロスチニル濃度データが存在しなかった主要期投与中止例の 2 例が除外された。薬物動態解析対象集団における 16 週時の治験薬の 1 回あたりの投与量は、12 吸入（72 μg）が 15 例、10 吸入（60 μg）、9 吸入（54 μg）および 7 吸入（42 μg）が各 1 例であった。

薬物動態解析対象集団のうち、16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった被験者における血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.3-2 に示した。

16 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 12 吸入（72 μg）であった 15 例において、各薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差は、C_{max} が 1.95653 ± 0.97303 ng/mL、T_{max} が 0.1778 ± 0.0544 h、$T_{1/2}$ が 0.9523 ± 0.1645 h、AUC_{last} が 1.70530 ± 0.93260 h•ng/mL、AUC_{inf} が 1.79127 ± 0.95409 h•ng/mL であった（2.7.2.2.1.2 項参照）。

表 2.5.3-2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

投与量 (吸入)	評価項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
12	C_{max} (ng/mL)	15	1.95653	0.97303	0.3830	2.13000	3.3800
	T_{max} (h)	15	0.1778	0.0544	0.067	0.1667	0.267
	$T_{1/2}$ (h)	15	0.9523	0.1645	0.803	0.9117	1.354
	AUC_{last} (h•ng/mL)	15	1.70530	0.93260	0.4297	1.53551	3.1440
	AUC_{inf} (h•ng/mL)	15	1.79127	0.95409	0.4521	1.61190	3.2787

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-3 を改変

2.5.3.2.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.5.3.2.2.1 肺高血圧症の有無および臨床分類

MD711201 試験における C_{max} および AUC_{last} について、健康成人を対象とした試験（MD711101 試験、PAH 申請時の CTD2.5.3.2.1 項参照）および PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験、PAH 申請時の CTD2.5.3.2.2 項参照）と比較した。MD711201 試験、MD711101 試験および MD711102 試験（以下同順）では、治験薬の 1 回あたりの投与量がそれぞれ 7～12 吸入（42～72 μg）、3 または 6 吸入（18 または 36 μg）および 4～9 吸入（24～54 μg）と異なったことから、被験者ごとに治験薬の 1 回あたりの投与量で補正を行い、表 2.5.3-3 に示した。

C_{max} の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 28.12 ± 15.09 pg/mL/μg、23.92 ± 4.34 pg/mL/μg および 22.13 ± 11.66 pg/mL/μg、AUC_{last} の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 27.18 ± 22.36 h·pg/mL/μg、18.64 ± 4.46 h·pg/mL/μg および 20.43 ± 10.87 h·pg/mL/μg であり、C_{max}、AUC_{last} ともに、MD711101 試験および MD711102 試験と比較して、MD711201 試験で高値を示したものの、C_{max} については各試験間での数値はバラツキの範囲内と考えられた。

AUC_{last} については、10 吸入（60 μg）の被験者において、投与後 240 分に血漿中トレプロスチニル濃度の上昇が認められ、AUC_{last} が 6108.9 h·pg/mL と高値を示したことから（2.7.2.2.1.1 項参照）、当該被験者を除外したところ、MD711201 試験における C_{max} および AUC_{last} の平均

値 ± 標準偏差はそれぞれ 26.39 ± 13.59 pg/mL/μg および 22.79 ± 12.75 h·pg/mL/μg であり、AUC_{last} についても、各試験間での数値はバラツキの範囲内と考えられた。

以上より、MD-711 を投与したときの薬物動態は、MD711201 試験、MD711101 試験および MD711102 試験で大きく異ならず、肺高血圧症の有無および臨床分類の違いによって、MD-711 を投与したときの薬物動態は大きく異ならないと考えられた。

表 2.5.3-3 MD711201 試験、MD711101 試験および MD711102 試験における C_{max} および AUC_{last} の比較（治験薬の 1 回あたりの投与量による補正）（薬物動態解析対象集団）

対象	試験番号	評価項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者	MD711201 試験	C_{max}(pg/mL/μg)	18	28.12	15.09	5.3	16.53	30.63	36.94	57.5
		AUC_{last}(h·pg/mL/μg)	18	27.18	22.36	6.0	12.61	23.05	35.47	101.8
健康被験者	MD711101 試験	C_{max}(pg/mL/μg)	12	23.92	4.34	17.3	20.08	23.89	26.24	33.9
		AUC_{last}(h·pg/mL/μg)	12	18.64	4.46	13.1	15.13	18.48	20.45	29.3
肺動脈性肺高血圧症患者	MD711102 試験	C_{max}(pg/mL/μg)	17	22.13	11.66	4.4	13.35	24.26	28.89	50.6
		AUC_{last}(h·pg/mL/μg)	17	20.43	10.87	4.2	14.88	16.94	26.51	39.7

治験薬の 1 回あたりの投与量補正式：C_{max} または AUC_{last} ÷ 治験薬の 1 回あたりの投与量(μg)

2.5.3.2.2.2 民族

健康成人に MD-711 を投与したときの薬物動態については、MD711101 試験および海外第 I 相試験（LRX-TRIUMPH BA.001 試験）の成績に基づき評価済みである（PAH 申請時の CTD2.5.3.2.1 項参照）。MD711101 試験および LRX-TRIUMPH BA.001 試験において、健康成人に MD-711 3 吸入（18 μg）または 6 吸入（36 μg）を単回投与したときの C_{max} および AUC_{last}（いずれも体重 60 kg 換算）は大きく異ならず、健康成人に MD-711 を投与したときの薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

PAH 患者に MD-711 を投与したときの薬物動態については、MD711102 試験および海外第 IV 相試験（RIN-PH-402 試験）の成績に基づき評価済みである（PAH 申請時の CTD2.5.3.2.2 項参照）。MD711102 試験および RIN-PH-402 試験において、PAH 患者に MD-711 9 吸入（54 μg）を投与したときの C_{max} および AUC_{last} は、RIN-PH-402 試験と比較して MD711102 試験で低値であったものの、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 MD-711 を投与したときの薬物動態は、国内外で大きく異ならないと考えられた。

海外において間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に MD-711 を投与したときの薬物動態を検討した臨床試験は実施していないものの、MD-711 を投与したときの薬物動態は、健康成人、PAH 患者ともに、国内外で大きく異ならないと考えられたこと、2.5.3.2.2.1 項で述べた通り肺高血圧症の有無および臨床分類の違いによって大きく異ならないと考えられたことから、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に MD-711 を投与したときの薬物動態も国内外で大きく異ならないと考えた。

2.5.3.3 特殊な集団における薬物動態

2.5.3.3.1 肝機能障害患者および CYP2C8 阻害薬併用患者

トレプロスト吸入液 1.74mg の国内添付文書では、以下の臨床試験成績に基づき、トレプロスチニルの曝露量が高くなる患者集団として肝機能障害を有する患者および CYP2C8 阻害薬を併用する患者について情報提供するとともに、肝機能障害を有する患者については、「用法及び用量に関連する注意」の項で「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。」と注意喚起している [1)]。

肝機能障害患者

海外臨床試験において､軽度または中等度の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者の C_{max} および AUC は、健康成人に比べて、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 127%および 161%、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 340%および 412%上昇した。

CYP2C8 阻害薬併用患者

海外臨床試験において、健康成人 20 例に CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジル 600 mg を 1 日 2 回、4 日間反復経口投与し、3 日目にトレプロスチニル経口剤 1 mg を併用経口投与したとき、トレプロスチニルの C_{max} および AUC は、それぞれ 96.4%および 91.6%上昇した。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症に対する最大 1 回投与量（12 吸入［72 μg］）は PAH に対する最大 1 回投与量（9 吸入［54 μg］）より高いこと、MD-711 の最大耐用量を検討した RIN-PH-102 試験の結果から、MD-711 を 9～15 吸入（54～90 μg）投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度は MD-711 の用量の増加に伴って増加すると考えられたこと（PAH 申請時の CTD2.7.2.2.1.3.2 項参照）から、肝機能障害を有する患者および CYP2C8 阻害薬を併用する患者への MD-711 の投与について、改めて以下の通り検討した。

1）MD711201 試験において、MD-711 を間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者に 12 吸入（72 μg）投与したときの血漿中トレプロスチニルの C_{max} は最大 3.38 ng/mL であった。
2）1）ならびに肝機能障害患者および CYP2C8 阻害薬併用患者を対象とした臨床試験成績に基づき、軽度肝機能障害を有する患者、中等度肝機能障害を有する患者および CYP2C8 阻害薬併用患者に MD-711 を 12 吸入（72 μg）投与したときの C_{max} の最大値を推定すると、それぞれ 7.67 ng/mL（127%上昇［2.27 倍］）、14.9 ng/mL（340%上昇［4.40 倍］）および 6.64 ng/mL（96.4%上昇［1.964 倍］）であった。
3）トレプロスチニル注射剤を PAH 患者に皮下投与または静脈内投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度は、国内第 II/III 相試験（MD070123P21 試験、MD070123P22 試験）の投与 12 週時までの期間において、C_{ss} は皮下投与が定量下限未満（<0.025）～10.944 ng/mL（投与量の範囲：1.250～81.942 ng/kg/min）、静脈内投与が 0.480～

24.861 ng/mL（投与量の範囲：3.125～161.000 ng/kg/min）であった（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 CTD2.7.2.2 項表 2.7.2.2-19］参照）。

1）～3）より、MD-711 を間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に 12 吸入（72 μg）投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度は、曝露量が高くなる肝機能障害を有する患者および CYP2C8 阻害薬を併用する患者においても、トレプロスチニル注射剤で経験している血漿中トレプロスチニル濃度を大きく上回ることはないと考えた。また、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において、MD-711 の 1 回投与量の増加に伴って副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.6.1 項、2.7.4.2.1.6.2 項参照）ことも踏まえ、肝機能障害を有する患者または CYP2C8 阻害薬を併用する患者に対し、MD-711 を 1 回 12 吸入（72 μg）投与することは可能と考えた。しかしながら、肝機能障害を有する患者については、C_{max} が最大 4.40 倍程度上昇する可能性を踏まえると、重症度に応じ低用量から投与を開始し、慎重に増量する必要があると考えた。

以上より、添付文書では、トレプロスチニルの曝露量が高くなる患者集団として肝機能障害を有する患者および CYP2C8 阻害薬を併用する患者について引き続き情報提供するとともに、肝機能障害を有する患者については、本 2.5.3.3.1 項冒頭の記載を変更することなく、注意喚起を継続することとする。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験

MD-711 の有効性評価に用いた試験の概略を表 2.5.4-1 に示した。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における有効性は、評価資料として、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）の成績に基づき評価した。

MD711201 試験は、本申請時点で継続中であり、本 2.5.4 項では、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）のカットオフデータに基づき評価した（2.5.1.4.3 項参照）。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた試験の概略

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
MD711201 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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： 1 回 1～12 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、本承認事項一部変更申請の承認時まで)吸入投与[c]	20 例
RIN-PH-201 試験 (海外) 5.3.5.1.1 評価	II/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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711 またはプラセボ： 1 回 1～12 吸入を 1 日 4 回、16 週間吸入投与	MD-711 群： 163 例 プラセボ群： 163 例
RIN-PH-202 試験 (海外) 5.3.5.2.4 評価	II/III	多施設共同、非盲検、非対照試験	RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： 1 回 1～15 吸入を 1 日 4 回、108 週間吸入投与	242 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：CPFE を含む。
c：有効性および安全性の評価期間は、52 週間とした。

国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症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、安全性および薬物動態を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 1～12 吸入、1 日 4 回、52 週間（被験者が継続投与を希望する場合、本承認事項一部変更申請の承認時まで）吸入投与とした。投与期間の内訳は、主要期が 16 週間、継続期 I が 36 週間、継続期 II が本承認事項一部変更申請の承認時までとした（2.7.3.1.2.1 項参照）。

MD711201 試験は、本申請時点で継続中である。本 2.5.4 項では、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。

海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 またはプラセボを 1 回 1～12 吸入、1 日 4 回、16 週間吸入投与とした（2.7.3.1.2.2 項参照）。

海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験は、RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症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 1～15 吸入、1 日 4 回、108 週間吸入投与とした（投与期間は、結果として平均 62.5 週、最長 155 週であった）（2.7.3.1.2.3 項参照）。

2.5.4.2 有効性の評価方法

2.5.4.2.1 有効性評価指標

有効性評価指標を表 2.7.3-2 に示した（各評価指標の詳細は 2.7.3.1.3 項参照）。

6 分間歩行距離

運動耐容能の指標である 6 分間歩行距離は、間質性肺疾患患者ならびに肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症患者（再改訂版肺高血圧症臨床分類第 3 群）の予後を示唆すると報告されていることから[1), 2)]、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験では「16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量」を主要エンドポイントに設定した。

一般に肺高血圧症は進行性の病態であることから[3)]、無治療の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者では、肺高血圧症の病態が経時的に悪化すると想定され、6 分間歩行距離も短縮すると考えられる。特発性肺線維症患者を対象としたアンブリセンタンの海外第 III 相試験（ARTEMIS-IPF 試験）では、プラセボ群において、12 週時から 84 週時までの評価時期に、6 分間歩行距離が経時的に短縮したことが報告されている[4)]。また、特発性肺線維症患者において、6 分間歩行距離が 24 週間で 50 m 以上短縮した場合、1 年後の死亡リスクが 4 倍以上増加することが報告されている[5)]。

PVRI

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症は予後不良な疾患であることから、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした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。PVR は、間質性肺疾患患者ならびに肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症患者（再改訂版肺高血圧症臨床分類第 3 群）の予後を示唆すると報告されていることから[1), 6)]、PVR を体表面積で補正した PVRI は代替エンドポイントになり得ると考え、MD711201 試験における主要エンドポイントを「16 週時における PVRI のベースラインからの変化率」と設定した。

なお、RIN-PH-202 試験の主要な目的は、RIN-PH-201 試験に参加した被験者に対して MD-711 を継続して提供することであり、主要エンドポイントは設定しなかった。

2.5.4.2.2 有効性解析対象集団

有効性評価に用いた解析対象集団を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2 有効性評価に用いた解析対象集団

MD711201 試験	FAS：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
RIN-PH-201 試験	ITT：治験薬を投与された割付被験者
RIN-PH-202 試験	安全性解析対象集団：治験薬を投与された被験者

2.5.4.2.3 有効性解析の統計手法

本 2.5.4.2.3 項では、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験における主要エンドポイントの統計手法について示した。なお、これらの試験の副次エンドポイントまたはその他のエンドポイントの統計手法および RIN-PH-202 試験における統計手法については 2.7.3.1.5.1.2 項、2.7.3.1.5.2.2 項および 2.7.3.1.5.3 項に示した。

2.5.4.2.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

主要エンドポイントについては、主要な解析および二通りの感度分析を実施し、主要な解析結果と各感度分析の結果を比較した。

2.5.4.2.3.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率

（1）主要な解析

16 週時における PVRI のベースラインからの変化率について、要約統計量および平均値の両側 95%信頼区間を算出した。MD-711 を 16 週間投与された被験者において期待される治療効果を確認するための閾値を+7%[a] と規定し、算出した平均値の両側 95%信頼区間の上限が閾値を下回った場合、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。データが欠測した場合は、表 2.5.4-3 に従って補完を行った。

a：間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者では無治療の場合 PVRI が経時的に悪化すると想定されたこと、MD711201 試験は非盲検非対照試験として実施したことから、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象としたボセンタンの海外第 IV 相試験（BPHIT 試験）におけるプラセボ群の成績 [7]に基づき規定した（1.13.2.1 項参照）。

（2）感度分析

主要な解析における欠測値の補完方法を表 2.5.4-3 の通り変更した以下の二通りの方法で、主要な解析と同様の解析を行った。

- 感度分析 1：0%または LOCF 法による補完
- 感度分析 2：データが観測された被験者のうち最悪の値（最悪値）または LOCF 法による補完

表 2.5.4-3 MD711201 試験の 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の欠測データの取り扱い

主要期のデータ	欠測に至った理由	欠測データの補完方法		
		主要な解析	感度分析 1	感度分析 2
なし	-	+7%	+0%	最悪値 [a]
あり	- 主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象の転帰が「死亡」の場合 - 主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象が間質性肺疾患(CPFE を含む)または肺高血圧症の悪化に伴って発現した事象の場合	+7%	+0%	最悪値 [a]
	上記以外	LOCF 法	LOCF 法	LOCF 法

a：データが観測された被験者のうち最悪の値

2.5.4.2.3.1.2 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

（1）主要な解析

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、要約統計量および中央値の両側 95%信頼区間を算出した。算出した中央値およびその両側 95%信頼区間を RIN-PH-201 試験における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］である+6.0 m［0.0, 14.0 m］と比較することにより、本試験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性を確認した。データが欠測した場合は、表 2.5.4-4 に従って補完を行った。

（2）感度分析

主要な解析における欠測値の補完方法を表 2.5.4-4 の通り変更した以下の二通りの方法で、主要な解析と同様の解析を行った。

- 感度分析 1：LOCF 法
- 感度分析 2：補完なし

表 2.5.4-4 MD711201 試験の 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の欠測データの取り扱い

欠測に至った理由	欠測値の補完方法		
	主要な解析	感度分析 1	感度分析 2
6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患(CPFE を含む)もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合	16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離を「0 m」	LOCF 法 [a]	補完なし
上記以外	LOCF 法 [a]	LOCF 法 [a]	補完なし

a：代入可能なデータがない場合、BOCF 法

2.5.4.2.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

主要エンドポイントである 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定の拡張の枠組みであるノ

ンパラメトリック共分散分析（以下、ANCOVA）を用いて両群間の比較を行った。また、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差の算出、パラメトリック ANCOVA を用いた両群間の比較も行った。データを欠測した場合は、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離を「0 m」で補完した。その他の場合は LOCF 法（代入可能なデータがない場合、BOCF 法）で補完した。

2.5.4.3 試験結果の要約

2.5.4.3.1 治験対象集団の人口統計学的および他の基準値の特性

2.5.4.3.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

FAS は 20 例であった（被験者の内訳は 2.7.3.2.1.1 項参照）。

男女の割合は、男性が 65.0%（13/20 例）、女性が 35.0%（7/20 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 65.6 ± 13.0 歳であり、65 歳以上が 65.0%（13/20 例）を占めた。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎が 60.0%（12/20 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 25.0%（5/20 例）、気腫合併肺線維症（CPFE）が 10.0%（2/20 例）および慢性過敏性肺炎が 5.0%（1/20 例）であった。また、特発性間質性肺炎の臨床分類は、特発性肺線維症が 35.0%（7/20 例）、分類不能型間質性肺炎が 15.0%（3/20 例）ならびに呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患および特発性上葉限局（優位）型肺線維症が各 5.0%（1/20 例）であった。肺高血圧症罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は、0.65 ± 1.63 年であった。ベースラインにおける血行動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）は、PVRI が 9.736 ± 5.013 Wood 単位 •m^2、PVR が 5.886 ± 3.143 Wood 単位、mean PAP が 33.3 ± 7.1 mmHg であり、6 分間歩行距離（中央値）は 326.50 m、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（以下、NT-proBNP）濃度（平均値 ± 標準偏差）は 292.97 ± 405.57 pg/mL であった。ベースラインにおける WHO 機能分類は、クラス I が 5.0%（1/20 例）、クラス II が 10.0%（2/20 例）、クラス III が 85.0%（17/20 例）であり、クラス IV の被験者は 0 例であった（表 2.7.3-12、表 2.7.3-13 参照）。

2.5.4.3.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

ITT は 326 例（MD-711 群：163 例、プラセボ群：163 例）であった（被験者の内訳は 2.7.3.2.2.1 項参照）。

男女の割合は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、男性がそれぞれ 47.9%（78/163 例）および 58.3%（95/163 例）、女性がそれぞれ 52.1%（85/163 例）および 41.7%（68/163 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 65.6 ± 12.7 歳および 67.4 ± 11.2 歳であり、全体の 65.6%（214/326 例）が 65 歳以上であった。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎がそれぞれ 39.9%（65/163 例）および 49.7%（81/163 例）、気腫合併肺線維症（CPFE）がそれぞれ 25.8%（42/163 例）および 24.5%（40/163 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患がそれぞれ 24.5%（40/163 例）および 19.6%（32/163 例）、慢性過敏性肺炎がそれぞれ 6.1%（10/163 例）および 5.5%（9/163 例）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）がそれぞれ 3.1%（5/163 例）および 0.6%（1/163 例）、その他がそれぞれ 0.6%（1/163 例）および 0.0%（0/163 例）であった。また、特発性間質性肺炎の臨床分類は、特発性肺線維症が最も多く組み入れられ、それぞれ 22.7%（37/163 例）および 33.7%（55/163 例）であった。肺高血圧症罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.543 ± 1.157 年および 0.539 ± 1.309 年であった。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離（中央値）は、それぞれ 256.0 m および 260.0 m であり、NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 1857.53 ± 3186.60 pg/mL および 1808.86 ± 3150.52 pg/mL であった。ベースラインにおける血行動態パラメータ（平均値 ± 標準

偏差）は、PVR がそれぞれ 6.369 ± 2.863 Wood 単位および 6.013 ± 2.718 Wood 単位、mean PAP がそれぞれ 37.2 ± 8.6 mmHg および 36.0 ± 8.4 mmHg であった。

人口統計学的および他の基準値の特性は、両群間で大きく異ならなかった（表 2.7.3-34、表 2.7.3-35 参照）。

2.5.4.3.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

安全性解析対象集団（有効性評価に用いた解析対象集団）は、242 例（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：119 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：121 例）であった（被験者の内訳は 2.7.3.2.3.1 項参照）。

男女の割合は、男性が 52.1%（126/242 例）（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：47.1%［56/119 例］、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：57.0%［69/121 例］、以下同順）、女性が 47.9%（116/242 例）（52.9%［63/119 例］、43.0%［52/121 例］）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、67.0 ± 12.1 歳（65.8 ± 13.0 歳、68.1 ± 11.2 歳）であった。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎が 44.6%（108/242 例）（39.5%［47/119 例］、50.4%［61/121 例］）、CPFE が 24.4%（59/242 例）（24.4%［29/119 例］、24.0%［29/121 例］）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 23.6%（57/242 例）（27.7%［33/119 例］、19.8%［24/121 例］）、慢性過敏性肺炎が 5.4%（13/242 例）（5.9%［7/119 例］、5.0%［6/121 例］）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が 2.1%（5/242 例）（2.5%［3/119 例］、0.8%［1/121 例］）であった。肺高血圧症罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は、0.91 ± 1.33 年（0.89 ± 1.14 年、0.92 ± 1.49 年）であった。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離（中央値）は、270.0 m（274.0 m、268.0 m）であり、NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、2231.93 ± 6942.98 pg/mL（1312.87 ± 2242.78 pg/mL、3115.19 ± 9461.30 pg/mL）であった。ベースラインにおける血行動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）は、PVR が 5.967 ± 2.675 Wood 単位（6.178 ± 2.824 Wood 単位、5.754 ± 2.533 Wood 単位）、mean PAP が 36.4 ± 8.6 mmHg（37.4 ± 9.1 mmHg、35.3 ± 8.0 mmHg）であった。

2.5.4.3.2 有効性の結果

本 2.5.4.3.2 項には、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験）の主要エンドポイントの結果を記載した。副次エンドポイントについては、両試験共通の評価指標（トラフ時 6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度、臨床症状悪化までの時間）の主要評価時期（16 週時）の結果 [a] を記載した。

MD711201 試験については、16 週時の PVR および mean PAP の結果、52 週時のピーク時 6 分間歩行距離および NT-proBNP 濃度の結果ならびに 16 週時および 52 週時の WHO 機能分類の結果についても記載した。

また、海外第 II/III 相試験（RIN-PH-202 試験）については、前述の 2 試験と共通の評価指標（ピーク時 6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度）の結果を記載した。

a：臨床症状悪化までの時間については、MD711201 試験では主要期および継続期 I の結果、RIN-PH-201 試験では試験全体の結果を記載した。また、RIN-PH-201 試験のトラフ時 6 分間歩行距離は 15 週時（16 週時における 6 分間歩行試験［ピーク時］の 24 時間以上前に評価）の結果を記載した。

2.5.4.3.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

2.5.4.3.2.1.1 主要エンドポイント

2.5.4.3.2.1.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率

主要な解析について、PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.5.4-5 に示した。欠測例は、いずれも主要期のデータを一切有さなかったため、変化率の欠測データは、表 2.5.4-3 に従い、いずれも+7%による補完を行った。

ベースラインの PVRI（平均値 ± 標準偏差）は 9.736 ± 5.013 Wood 単位･m^2 であった。16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−40.14 ± 27.69%［−53.10, −27.18%］であった。両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。また、両側 95%信頼区間の上限は 0%も下回り、統計学的に有意な低下が認められた。16 週時における PVRI のベースラインからの変化率（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−5.46 ± 25.24%[−17.27, 6.36%]、−37.42 ± 26.82%[−49.97, −24.87%]および−35.51 ± 24.37%［−46.92, −24.11%］であり、変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、最良値のみならず、16 週時の治験薬投与前、投与後 15 分および投与後 30 分のいずれの時点においても+7%を下回った。

また、二通りの感度分析についても、主要な解析と同様の結果が確認された（2.7.3.2.1.3.1.1.2 項参照）。

表 2.5.4-5 MD711201 試験における PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率（FAS）

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)	ベースライン	-	20	9.736	5.013	5.47	7.560	8.570	10.345	29.17	7.389	12.082
	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	9.275	5.911	3.03	5.902	8.175	10.665	31.95	6.509	12.042
		投与後 15 分	20	5.954	3.309	0.35	3.995	5.325	6.740	14.81	4.405	7.503
		投与後 30 分	20	5.988	2.882	3.31	3.855	4.965	6.745	13.26	4.640	7.337
		投与後最良値	20	5.647	3.151	0.35	3.620	4.850	6.120	13.26	4.172	7.122
変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-5.46	25.24	-62.2	-21.18	-6.99	7.00	45.6	-17.27	6.36
		投与後 15 分	20	-37.42	26.82	-95.1	-53.22	-42.70	-28.62	7.0	-49.97	-24.87
		投与後 30 分	20	-35.51	24.37	-59.8	-54.44	-43.31	-21.53	7.0	-46.92	-24.11
		投与後最良値	20	-40.14	27.69	-95.1	-57.40	-46.77	-30.54	7.0	-53.10	-27.18

a：以下の通り欠測値の補完を行う。
以下の条件に当てはまる場合、治験薬投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとにベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完する。
- 主要期のデータがない場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象の転帰が「死亡」の場合
- 欠測理由が主要期における中止基準「有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した場合、または有害事象を理由に被験者が治験の中止を希望した場合」に該当する事象が起き、かつ当該有害事象が間質性肺疾患(CPFE を含む)または肺高血圧症の悪化に伴って発現した事象の場合

その他の場合は治験薬投与前、投与後 15 分、投与後 30 分ごとに LOCF 法で補完する。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1 を改変

2.5.4.3.2.1.1.2 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

主要な解析について、ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.5.4-6 に示した。欠測例の欠測に至った理由は、いずれも「6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患（CPFE を含む）もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合」に該当しなかったことから、ピーク時 6 分間歩行距離の欠測データは、表 2.5.4-4 に従い、いずれも LOCF 法（主要期のデータを有さなかった 1 例は BOCF 法）による補完を行った。

ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は 326.50 m であった。16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）は 13.00 m［−15.0, 49.0 m］であった。MD711201 試験の中央値［両側 95%信頼区間］を RIN-PH-201 試験の主要な解析における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］（6.0 m［0.0, 14.0 m］）と比較した結果、各試験における中央値の両側 95%信頼区間は互いの中央値を含み、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性が確認されたと判断した。また、MD711201 試験における変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した。

また、二通りの感度分析についても、主要な解析と同一または同様の結果が確認された（2.7.3.2.1.3.1.2.2 項参照）。

表 2.5.4-6 MD711201 試験におけるピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（FAS）

ピーク時 6 分間歩行距離 (m)	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	中央値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	ベースライン	20	313.85	106.95	120.0	237.50	326.50	402.50	474.0	260.00	395.00
	16 週時 [a]	20	332.61	117.71	100.0	285.00	356.50	421.50	523.0	290.00	413.00
変化量	16 週時 [a]	20	18.77	58.58	-85.0	-16.50	13.00	49.50	137.8	-15.00	49.00

a：以下の通り欠測値の補完を行う。
- 6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患(CPFE を含む)もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完を行う。
- その他の場合は LOCF 法または BOCF 法による補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-5 を改変

2.5.4.3.2.1.2 副次エンドポイント

2.5.4.3.2.1.2.1 16 週時における PVR のベースラインからの変化率

ベースラインの PVR（平均値 ± 標準偏差）は 5.886 ± 3.143 Wood 単位であった。16 週時における PVR のベースラインからの変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は −40.17 ± 27.69%［−53.13, −27.21%］、変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−2.408 ± 2.262 Wood 単位［−3.466, −1.349 Wood 単位］であり、ベースラインからの改善が認められた（2.7.3.2.1.3.2.1.2 項参照）。

2.5.4.3.2.1.2.2 16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量

ベースラインの mean PAP（平均値 ± 標準偏差）は 33.3 ± 7.1 mmHg 単位であった。16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−7.6 ± .2 mmHg［−11.0, −4.2 mmHg］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−21.63 ± 18.95%［−30.51, −12.78%］であり、ベースラインからの改善が認められた（2.7.3.2.1.3.2.1.3 項参照）。

2.5.4.3.2.1.2.3 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］、欠測データの補完なし）は 13.00 m［−29.00, 59.50 m］で 0 を上回り、16 週時で認められた改善方向（13.00 m［主要な解析］、2.5.4.3.2.1.1.2 項参照）を維持した（2.7.3.2.1.3.2.2 項参照）。

なお、52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量は 4 例が欠測した。4 例の詳細は 2.7.3.2.1.3.2.2 項に示した。

2.5.4.3.2.1.2.4 16 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）は 326.50 m であった。16 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）は 0.00 m［−25.00, 28.50 m］であった（2.7.3.2.1.3.2.3 項参照）。

2.5.4.3.2.1.2.5 16 週時および 52 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

ベースラインの NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は 292.97 ± 405.57 pg/mL であった。16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−36.91 ± 218.41 pg/mL［−139.12, 65.31 pg/mL］で、変化量（平均値）は 0 を下回り、改善方向を示した。52 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−30.80 ± 466.07 pg/mL［−248.93, 187.33 pg/mL］で 0 を下回り、改善方向を維持した（2.7.3.2.1.3.2.4 項参照）。

2.5.4.3.2.1.2.6 16 週時および 52 週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化

ベースラインの WHO 機能分類は、クラス I が 1 例、クラス II が 2 例、クラス III が 17 例であった。16 週時において、WHO 機能分類のベースラインからの改善が認められた被験者は 3 例であり、クラス III からクラス II への改善であった。WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者は 1 例であり、クラス III からクラス IV への悪化であった。なお、本悪化は、重篤な有害事象（肺炎）に伴うものであり（2.7.4.2.1.4.1 項参照）、後観察期終了時（規定外評価）ではクラス III に回復した。52 週時において、WHO 機能分類のベースラインからの改善が認められた被験者は 2 例であり、クラス III からクラス II への改善であった。WHO

機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者は 2 例であり、クラス III からクラス IV への悪化であった。なお、悪化が認められた 2 例中 1 例は、16 週時で WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者（主要期投与中止例）であり、52 週時のデータが欠測したことから、16 週時のデータによる補完を行った。他の 1 例は、40 週時で WHO 機能分類のベースラインからの悪化が認められた被験者（継続期 I 投与中止例）であり、52 週時のデータが欠測したことから、継続期 I 中止時（40 週時評価の 2 日後）のデータによる補完を行った（2.7.3.2.1.3.2.5 項参照）。

2.5.4.3.2.1.2.7 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化は 20 例中 8 例（40.0%）に認められた。臨床症状悪化は、主要期では 20 例中 6 例（30.0%）に認められ、認められたイベントは「心肺症状悪化のための入院」が 5 例（25.0%）、「間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が 1 例（5.0%）であった。継続期 I では 18 例中 5 例（27.8%）に認められ、認められたイベントは「心肺症状悪化のための入院」が 4 例（22.2%）、「間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が 1 例（5.6%）であった。

主要期において「心肺症状悪化のための入院」が認められた 5 例中 3 例では、継続期 I においても臨床症状悪化が認められ、認められたイベントは「心肺症状悪化のための入院」が 2 例、「間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が 1 例であった。主要期において「心肺症状悪化のための入院」が認められた他の 2 例については、1 例では継続期 I において臨床症状悪化は認められず、1 例は主要期投与中止例（中止理由：有害事象［肺炎］）であった。主要期において「間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の悪化に伴い、6 分間歩行距離が 2 回連続でベースラインから 15%を超えて短縮した場合」が認められた 1 例では、継続期 I において臨床症状悪化は認められなかった。

継続期 I において臨床症状悪化が認められた 5 例中 3 例は、前述の主要期、継続期 I ともに臨床症状悪化が認められた被験者であり、他の 2 例は、継続期 I において新たに臨床症状悪化（いずれも「心肺症状悪化のための入院」）が認められた被験者であった（2.7.3.2.1.3.2.8 項参照）。

2.5.4.3.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

2.5.4.3.2.2.1 主要エンドポイント

2.5.4.3.2.2.1.1 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.5.4-7 に示した。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離（中央値）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 256.0 m および 260.0 m であった。

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、それぞれ 6.0 m および−9.0 m であった。Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 21.0 m［7.0, 37.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で統計学的に有意に大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0043）（2.7.3.2.2.3.1.1 項参照）。

表 2.5.4-7 RIN-PH-201 試験におけるピーク時 6 分間歩行距離の測定値および 16 週時におけるベースラインからの変化量（m）（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	中央値の両群間の差 [a]	両側 95% 信頼区間		検定
												下限	上限	p 値 [b]
測定値	ベースライン	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505				
	16 週時 [c]	MD-711 群	163	238.2	137.0	0	162.0	255.0	327.0	521	-	-	-	-
		プラセボ群	163	226.3	137.9	0	122.0	240.0	324.0	549				
変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	163	−15.9	104.6	−396	−24.0	6.0	44.0	183	21.0	7.0	37.0	0.0043
		プラセボ群	163	−38.8	105.7	−426	−73.0	−9.0	19.0	179				

a：Hodges-Lehmann 法による推定値
b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)を調整因子としたノンパラメトリック ANCOVA
c：データを欠測した場合、6 分間歩行試験未実施の理由が死亡、または間質性肺疾患もしくは肺高血圧症の悪化に伴うものである場合、測定値を 0 m(最悪値)で補完した。その他の場合は LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)で補完した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-3 より作成

2.5.4.3.2.2.2 副次エンドポイント

2.5.4.3.2.2.2.1 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化

ベースラインにおける NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 1857.53 ± 3186.60 pg/mL および 1808.86 ± 3150.52 pg/mL であった。

16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ−396.35 ± 1904.90 pg/mL および 1453.95 ± 7296.20 pg/mL であった。

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率について、対数変換後、ANCOVA による解析を行った。NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率 [a] の ANCOVA に基づく調整済み平均値は、それぞれ−14.68%および 37.88%であった。調整済み平均値の両群間の比［両側 95%信頼区間］は、0.6188［0.5165, 0.7414］であり（ANCOVA、p<0.0001）、NT-proBNP 濃度は、プラセボ群と比較して MD-711 群で 38.12%減少した（2.7.3.2.2.3.2.1 項参照）。

a：(変化倍率 − 1) × 100

2.5.4.3.2.2.2.2 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 37 例（22.7%）および 54 例（33.1%）に認められた。Kaplan-Meier 推定に基づく臨床症状悪化までの時間は、プラセボ群と比較して MD-711 群で延長した（層別 log-rank 検定、p=0.0410）。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比［両側 95%信頼区間］は 0.61［0.40, 0.92］であり（p=0.0202）、臨床症状悪化の発現リスクはプラセボ群と比較して MD-711 群で 39%低下した。

イベントの種類別では、「6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合」の発現例数がそれぞれ 13 例（8.0%）および 26 例（16.0%）、「心肺症状悪化のための入院」の発現例数がそれぞれ 18 例（11.0%）および 24 例（14.7%）であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で少なかった。「死亡」および「肺移植」の発現例数は、両群間で同数または大きく異ならなかった（2.7.3.2.2.3.2.2 項参照）。

2.5.4.3.2.2.2.3 15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

15 週時（16 週時における 6 分間歩行試験［ピーク時］の 24 時間以上前に評価）におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 0.0 m および−9.0 m であった。Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 15.0 m［0.0, 29.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0432）（2.7.3.2.2.3.2.4 項参照）。

2.5.4.3.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

2.5.4.3.2.3.1 4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、84 週時、96 週時および 108 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期における RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量を表 2.5.4-8 に示した。

4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、84 週時、96 週時および 108 週時における RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（中央値）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 26.5 m、17.0 m、10.0 m、10.0 m、−1.0 m、0.0 m、−25.0 m、−10.0 m、−27.0 m、および−22.0 m、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で−6.0 m、1.0 m、2.0 m、−11.0 m、−4.5 m、−17.5 m、8.5 m、−11.0 m、−17.0 m および−10.0 m であった。

RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団では、ピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量は、36 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 週時）までの各評価時期において 0 を上回り、改善方向を維持した（2.7.3.2.3.3.1 項参照）。

表 2.5.4-8 RIN-PH-202 試験におけるピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期における RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（m）

（安全性解析対象集団）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
測定値	RIN-PH-201 試験のベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538
			プラセボ群	163	265.1	93.1	30	195.0	260.0	323.0	505
		全体 [a]		326	259.6	97.9	30	182.0	259.0	321.0	538
	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	110	286.1	107.5	60	222.0	282.5	360.0	517
			プラセボ群	102	264.5	109.3	61	177.0	273.0	337.0	514
		全体 [a]		212	275.7	108.7	60	198.0	278.0	344.0	517
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	284.7	98.9	69	206.0	276.5	347.0	528
			プラセボ群	89	273.0	105.2	34	199.0	272.0	330.0	512
		全体 [a]		189	279.2	101.8	34	205.0	274.0	342.0	528
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	77	277.9	120.6	30	203.0	270.0	352.0	579
			プラセボ群	62	280.8	106.2	73	207.0	272.5	360.0	524
		全体 [a]		139	279.2	114.0	30	203.0	270.0	354.0	579
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	68	286.2	119.2	12	212.5	285.0	357.0	589
			プラセボ群	55	270.3	109.5	43	192.0	277.0	341.0	486
		全体 [a]		123	279.1	114.8	12	198.0	277.0	351.0	589
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	274.5	119.0	33	200.0	274.0	340.0	515
			プラセボ群	42	294.5	97.5	60	250.0	301.5	349.0	509
		全体 [a]		109	282.2	111.2	33	219.0	290.0	344.0	515
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	59	277.2	121.2	55	183.0	284.0	339.0	549
			プラセボ群	44	282.3	111.4	69	201.5	292.5	368.5	485
		全体 [a]		103	279.3	116.5	55	191.0	290.0	354.0	549
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	51	279.0	127.9	37	180.0	273.0	363.0	552
			プラセボ群	36	306.9	91.3	122	261.5	300.5	369.5	501
		全体 [a]		87	290.5	114.4	37	207.0	289.0	367.0	552
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	38	296.3	135.5	17	192.0	312.0	412.0	543
			プラセボ群	25	285.3	119.7	49	246.0	292.0	364.0	480
		全体 [a]		63	292.0	128.6	17	201.0	306.0	390.0	543
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	265.2	117.6	40	183.0	270.0	323.0	465
			プラセボ群	25	265.5	102.4	63	198.0	248.0	335.0	468
		全体 [a]		56	265.3	110.0	40	193.5	265.0	329.0	468
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	280.2	118.7	60	204.0	274.0	396.0	530
			プラセボ群	28	270.4	120.6	28	204.0	287.5	367.5	472
		全体 [a]		59	275.5	118.7	28	204.0	275.0	369.0	530

表 2.5.4-8 RIN-PH-202 試験におけるピーク時 6 分間歩行距離の測定値および各評価時期における RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（m）（安全性解析対象集団）（続き）

変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
変化量	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	110	25.7	58.9	−177	−9.0	26.5	65.0	169
			プラセボ群	102	−12.8	66.0	−189	−48.0	−6.0	20.0	167
		全体 [a]		212	7.2	65.2	−189	−20.0	12.0	43.5	169
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	22.2	62.0	−222	−9.5	17.0	52.5	175
			プラセボ群	89	−7.5	61.3	−214	−32.0	1.0	28.0	147
		全体 [a]		189	8.2	63.3	−222	−20.0	10.0	44.0	175
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	77	15.7	67.3	−261	−15.0	10.0	56.0	171
			プラセボ群	62	−10.1	62.9	−259	−45.0	2.0	21.0	158
		全体 [a]		139	4.2	66.4	−261	−20.0	3.0	36.0	171
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	68	22.1	66.3	−98	−16.0	10.0	64.5	194
			プラセボ群	55	−19.5	69.8	−223	−75.0	−11.0	31.0	121
		全体 [a]		123	3.5	70.7	−223	−41.0	3.0	52.0	194
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	0.6	71.7	−179	−45.0	−1.0	44.0	153
			プラセボ群	42	−3.3	78.6	−218	−35.0	−4.5	35.0	178
		全体 [a]		109	−0.9	74.1	−218	−40.0	−2.0	43.0	178
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	59	1.9	70.1	−209	−42.0	0.0	26.0	168
			プラセボ群	44	−18.5	85.5	−179	−64.0	−17.5	35.5	210
		全体 [a]		103	−6.8	77.3	−209	−51.0	−2.0	31.0	210
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	51	−12.7	69.0	−151	−59.0	−25.0	28.0	168
			プラセボ群	36	−1.6	75.2	−180	−32.5	8.5	34.5	185
		全体 [a]		87	−8.1	71.4	−180	−57.0	−5.0	29.0	185
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	38	−5.7	91.4	−197	−61.0	−10.0	70.0	172
			プラセボ群	25	−3.5	95.7	−213	−44.0	−11.0	48.0	196
		全体 [a]		63	−4.8	92.4	−213	−61.0	−11.0	69.0	196
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	−9.7	91.0	−183	−51.0	−27.0	52.0	216
			プラセボ群	25	−17.9	98.9	−169	−90.0	−17.0	46.0	184
		全体 [a]		56	−13.4	93.8	−183	−63.5	−24.0	49.0	216
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	31	−15.0	88.1	−248	−54.0	−22.0	59.0	133
			プラセボ群	28	−21.2	108.4	−287	−79.0	−10.0	34.0	190
		全体 [a]		59	−17.9	97.4	−287	−71.0	−16.0	41.0	190

a：RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外した 2 例を除く。
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-3 より作成

2.5.4.3.2.3.2 48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量

48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 23.10 ± 2248.96 pg/mL および 645.22 ± 4277.17 pg/mL、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 371.16 ± 1659.07 pg/mL および 604.85 ± 1933.76 pg/mL であった（2.7.3.2.3.3.2 項参照）。

2.5.4.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本 2.5.4.3.3 項では、MD711201 試験（主要期）および RIN-PH-201 試験の結果を比較した。間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症治療における国内外の内因性および外因性民族的要因に、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の成績を比較する上で問題となる違いはないと考えた（2.7.3.3.1 項参照）。また、試験デザインについては、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に MD-711 を投与したときの有効性は、RIN-PH-201 試験を利用して評価する計画としたことから（2.5.1.3.2 項参照）、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の成績の比較を可能とするために、MD711201 試験の基準の多くは RIN-PH-201 試験を参考に設定した（2.7.3.3.2 項参照）。

2.5.4.3.3.1 人口統計学的および他の基準値の特性

性別、年齢、間質性肺疾患および特発性間質性肺炎の臨床分類ならびに肺高血圧症の罹病期間は、試験間で大きく異ならなかった。

ベースラインの特性について、肺高血圧症のうち第 3 群の重症度の定義に用いられる血行動態パラメータ（PVR、mean PAP）は試験間で大きく異ならなかったことから、肺高血圧症の重症度は試験間で大きく異ならないと考えた。6 分間歩行距離および NT-proBNP 濃度は試験間で相違が認められたものの、本相違は、明らかに有効性評価に大きく影響するものではないと考えた（2.7.3.3.3 項参照）。

2.5.4.3.3.2 有効性の結果の比較

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、MD711201 試験の中央値［両側 95%信頼区間］と RIN-PH-201 試験の MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］を比較した結果、各試験における中央値の両側 95%信頼区間は互いの中央値を含み、両試験の成績の類似性が確認されたと判断した。また、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験の MD-711 群ともに、変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した（2.5.4.3.2.1.1.2 項、2.5.4.3.2.2.1.1 項参照）。

16 週時（15 週時）におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

RIN-PH-201 試験のプラセボ群の 15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は 0 を下回り、悪化方向を示した。一方、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の MD-711 群の 16 週時または 15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、0.0 m であり、ベースライン値を維持した（2.5.4.3.2.1.2.3 項、2.5.4.3.2.2.2.3 項参照）。

16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（平均値）は、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験の MD-711 群ともに 0 を下回り、心不全のバイオマーカーである NT-proBNP 濃度[8]において、改善方向を示した（2.5.4.3.2.1.2.4 項、2.5.4.3.2.2.2.1 項参照）。

2.5.4.3.3.3 部分集団における結果の比較

MD711201 試験および RIN-PH-201 試験それぞれの主要エンドポイントについて部分集団解析を行った。部分集団は、基本的な背景因子（性別、年齢、間質性肺疾患の臨床分類）、間質性肺疾患（CPFE を含む）または肺高血圧症の病態や重症度を示す因子（一酸化炭素拡散能［以下、DL_{CO}］、mean PAP、PVR、6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度、WHO 機能分類）および薬剤の用量や薬物濃度に関連する因子（16 週時における治験薬の 1 回投与量）について分析した。分析の詳細は 2.7.3.3.7 項に示した。

MD711201 試験では、16 週時における PVRI のベースラインからの変化率について、平均値が 0 以上であった集団（改善方向を示さなかった集団）は、「16 週時における治験薬の 1 回投与量」が「0～3 吸入」の集団（1 例［主要期投与中止例であり、変化率の欠測データを+7%で補完］）のみであった。

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、中央値が 0 以下であった集団（改善方向を示さなかった集団）のうち、各集団の該当被験者全例または過半数で悪化が認められた集団は、「間質性肺疾患の臨床分類」が「気腫合併肺線維症（CPFE）」および「膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患」の集団ならびに「ベースラインにおける NT-proBNP 濃度」が「300 pg/mL 以上」の集団であった。これらの集団で悪化が認められた被験者では、もう一方の主要エンドポイント（16 週時における PVRI のベースラインからの変化率）または副次エンドポイントで改善が認められた。

RIN-PH-201 試験では、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、特筆すべき集団は認められなかった（2.7.3.3.7.2 項参照）。

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量について、MD711201 試験の中央値、RIN-PH-201 試験の Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差（MD-711 群－プラセボ群）のいずれにおいても共通して 0 以下であった集団は認められず、2.7.3.3.7 項に示した部分集団解析からは、明らかに有効性の欠如が懸念されるような特筆すべき部分集団はないと考えた。なお、ベースラインにおける WHO 機能分類別の部分集団解析については、RIN-PH-201 試験では WHO 機能分類に関するデータを収集しなかったことから、MD711201 試験のみで実施した。MD711201 試験において、ベースラインにおける WHO 機能分類は、クラス I が 5.0%（1/20 例）、クラス II が 10.0%（2/20 例）、クラス III が 85.0%（17/20 例）であり、クラス IV の被験者は 0 例であった。クラス I、クラス II およびクラス III の集団は、いずれも 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率（平均値）が 0 を下回り、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）が 0 を上回り、改善が認められた。また、RIN-PH-201 試験における間質性肺疾患の臨床分類別の部分集団解析では、中

央値の両群間の差について、「気腫合併肺線維症（CPFE）」の集団で明確な群間差が認められず、該当被験者が 10 例以下の「慢性過敏性肺炎」および「職業性肺疾患（環境性肺疾患）」の集団で 0 を上回らなかった。しかしながら、いずれの集団においても MD-711 の有効性を否定する成績ではなかったこと（付録 2.7.3-3 参照）、間質性肺疾患は「間質を病変の主座として炎症や線維化をきたす」という共通の病態を有する疾患の総称であり、肺高血圧症の発症機序が間質性肺疾患の臨床分類によらず共通すること、肺高血圧症進展の背景となる病態においては PAH との共通点を有すること、MD-711 の PAH に対して有効性を示す作用機序、MD-711 の投与経路が吸入で、換気血流比不均等が生じにくいと考えられることを踏まえると（2.5.1.3.1 項参照）、MD-711 はこれらの集団に対しても有効性が期待できると考えた。

2.5.4.4 効果の持続、耐薬性

国内第 II/III 相試験（MD711201 試験［継続期 I］）において、ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、52 週時までの各評価時期において 0 を上回り、16 週時で認められた改善方向（13.00 m［主要な解析］、2.5.4.3.2.1.1.2 項参照）を維持した（2.7.3.2.1.3.2.2 項参照）。

海外第 II/III 相試験（RIN-PH-202 試験）において、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団では、ピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（中央値）は、36 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 週時）までの各評価時期において 0 を上回り、改善方向を維持した（表 2.5.4-8 参照）。

一般に肺高血圧症は進行性の病態であることから[3]、無治療の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者では、その病態が経時的に悪化すると想定される。間質性肺疾患患者または間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象としてこれまでに実施された、肺血管拡張薬（経口剤）を用いた多施設共同二重盲検プラセボ対照試験のうち、投与後 1 年の 6 分間歩行距離を評価した臨床試験は、海外試験 2 試験であった[4),9)]。これら 2 試験のプラセボ群では、投与後 1 年における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、いずれも 0 を下回り、悪化方向を示した（2.7.3.5 項参照）。

2.5.4.5 有効性の結論

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 の有効性について、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験［多施設共同、非盲検、非対照試験］）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験［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］、RIN-PH-202 試験［RIN-PH-201 試験を完了した被験者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験］）の成績に基づき評価した。

肺血行動態

MD711201 試験では、「16 週時における PVRI のベースラインからの変化率」を主要エンドポイントに設定した。本エンドポイントについては、無治療では PVRI が経時的に悪化すると想定されることを踏まえ、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象としたボセンタンの海外第 IV 相試験（BPHIT 試験）におけるプラセボ群の成績に基づき閾値を+7%と設定した[7]。

MD711201 試験において、16 週時における PVRI のベースラインからの変化率（最良値）の平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］は−40.14 ± 27.69%［−53.10, −27.18%］であった。変化率（最良値）の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。

また、両側 95%信頼区間の上限は 0%も下回り、統計学的に有意な低下が認められた。さらに変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、最良値のみならず、16 週時の治験薬投与前、投与後 15 分および投与後 30 分のいずれの時点においても+7%を下回った。

PVR は、間質性肺疾患患者ならびに肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症患者（再改訂版肺高血圧症臨床分類第 3 群）の予後を示唆すると報告されている[1),6)]。間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において MD-711 の投与により確認された PVRI の改善効果は生命予後の改善を示唆し、臨床的意義を有すると考えた。

運動耐容能

MD711201 試験および RIN-PH-201 試験では「16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量」を主要エンドポイントに設定した。RIN-PH-201 試験において、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の Hodges-Lehman 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 21.0 m［7.0, 37.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で統計学的に有意に大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0043）。MD711201 試験において、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値［両側 95%信頼区間］は 13.00 m［−15.0, 49.0 m］であった。MD711201 試験の中央値［両側 95%信頼区間］を RIN-PH-201 試験の主要な解析における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］（6.0 m［0.0, 14.0 m］）と比較した結果、各試験における中央値の両側 95%信頼区間は互いの中央値を含み、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性が確認されたと判断した。また、MD711201 試験における変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において、6 分間歩行距離が予後を示唆すると報告されていること[1)]、無治療では 6 分間歩行距離が経時的に悪化すると想定され、実際に無治療の特発性肺線維症患者では 6 分間歩行距離が経時的に短縮することが報告されていること[4)]、6 分間歩行距離が短縮した特発性肺線維症患者において死亡リスクの増加が報告されていること[5)]を踏まえると、MD-711 の投与により確認された 6 分間歩行距離の延長は、臨床的意義を有すると考えた。

効果の持続

MD711201 試験（継続期 I）において、ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、52 週時までの各評価時期において 0 を上回り、16 週時で認められた改善方向を維持した。

RIN-PH-202 試験において、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団では、ピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（中央値）は、36 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期 : 52 週時）までの各評価時期において 0 を上回り、改善方向を維持した。

その他、副次エンドポイントについて、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の MD-711 群において、16 週時または 15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離はベースライン値を維持し、心不全のマーカーである NT-proBNP 濃度は改善方向を示した。

また、間質性肺疾患の臨床分類、WHO 機能分類等について行った MD711201 試験および RIN-PH-201 試験それぞれの主要エンドポイントについての部分集団解析において、明らかに有効性の欠如が懸念されるような特筆すべき集団はないと考えた。なお、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験では、肺高血圧症の基礎疾患としてすべての間質性肺疾患の臨床分類について検討できなかったものの、肺高血圧症の発症機序は間質性肺疾患の臨床分類によらず共通すると考えられていることを踏まえると、MD-711 の作用機序および投与経路から、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症に対する MD-711 の有効性は、間質性肺疾患の臨床分類によらず期待できると考えた。

以上、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において、MD-711 の 16 週間の投与により臨床的意義を有する治療効果が確認された。また、MD711201 試験および RIN-PH-202 試験において、効果の持続が確認された。これらの結果と、MD-711 の安全性プロファイルが許容可能と考えられ、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し特段の懸念は認められなかったことを踏まえ（2.5.5 項参照）、MD-711 の推奨用法・用量は、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験と同様に、表 2.5.4-9 の通り設定した。

表 2.5.4-9　MD-711 の推奨用法・用量

＜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 18μg)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 72μg)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。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

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

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における安全性は、いずれも評価資料として、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）の成績に基づき評価した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた試験の概略

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	安全性解析対象例数
MD711201 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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： 1 回 1～12 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、本承認事項一部変更申請の承認時まで)吸入投与[c]	20 例
RIN-PH-201 試験 (海外) 5.3.5.1.1 評価	II/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	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711 またはプラセボ： 1 回 1～12 吸入を 1 日 4 回、16 週間吸入投与	MD-711 群： 163 例 プラセボ群： 163 例
RIN-PH-202 試験 (海外) 5.3.5.2.4 評価	II/III	多施設共同、非盲検、非対照試験	RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： 1 回 1～15 吸入を 1 日 4 回、108 週間吸入投与	242 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：CPFE を含む。
c：有効性および安全性の評価期間は、52 週間とした。

国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症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、安全性および薬物動態を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 1～12 吸入、1 日 4 回、52 週間（被験者が継続投与を希望する場合、本承認事項一部変更申請の承認時まで）吸入投与とした。投与期間の内訳は、主要期が 16 週間、継続期 I が 36 週間、継続期 II が本承認事項一部変更申請の承認時までとした（2.7.4.1.1.1.1 項参照）。

MD711201 試験は、本申請時点で継続中である。本 2.5.5 項では、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。ただし、死亡および重篤な有害事象については、継続期 II および後観察期で発現した事象も 2.5.5.5.3.1 項および 2.5.5.5.4.1 項に示した。

海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 またはプラセボを 1 回 1～12 吸入、1 日 4 回、16 週間吸入投与とした（2.7.4.1.1.1.2 項参照）。

海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験は、RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症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 1～15 吸入、1 日 4 回、108 週間吸入投与とした（投与期間は、結果として平均 62.5 週、最長 155 週であった）（2.7.4.1.1.1.3 項参照）。

2.5.5.2 安全性の評価方法

2.5.5.2.1 安全性評価項目

有害事象の収集・評価方法を表 2.7.4-2 に、有害事象以外の安全性評価項目を表 2.7.4-3 に示した。

すべての試験において、治験薬の投与開始以降に発現した有害事象を評価に用いた。

症例報告書に治験責任（分担）医師が記載した有害事象名（医師記載名）の読み替えには、国内試験では MedDRA/J、海外試験では MedDRA を用いた。MedDRA/J および MedDRA の版については、各治験総括報告書では当時の版を用い、本 2.5.5 項では Ver.26.0 に統一した。

2.5.5.2.2 安全性解析対象集団

MD711201 試験における安全性解析対象集団は、「主要期に治験薬を投与され、安全性評価に関するデータがある被験者」と定義し、20 例であった。

RIN-PH-201 試験における安全性解析対象集団は、「治験薬を投与された被験者」と定義し、後述の 2 例を除く 326 例（MD-711 群：163 例、プラセボ群：163 例）であった。RIN-PH-201 試験では組み入れ開始後に治験薬表示の不備が発覚し、実施医療機関に納品済みの全治験薬を回収するとともに、組み入れを一時中断した。中断時点で既に 2 例が治験薬を投与開始しており、開鍵の結果、MD-711 群であった。治療中断回避のため、これらの 2 例は RIN-PH-202 試験を開始することとしたが、RIN-PH-201 試験の解析対象集団からは除外した。

RIN-PH-202 試験における安全性解析対象集団は、「治験薬を投与された被験者」と定義し、242 例（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：119 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：121 例）であった。前述の RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された 2 例は、全体の集計にのみ含めることとし、RIN-PH-201 試験の投与群別の集計には含めなかった。

2.5.5.3 全般的な曝露状況

MD-711 は、1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg であり、本 2.5.5 項では、投与量として吸入回数を記載した。

2.5.5.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

主要期

MD-711 の最大 1 回投与量（中央値）は 12.0 吸入であり、最大 1 回投与量への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は 64.2 ± 24.9 日であった。MD-711 の投与期間は、平均 107.8 日、最大 120 日であった（2.7.4.1.2.1 項参照）。

主要期および継続期 I

MD-711 の 1 回投与量を主要期完了後に増量した被験者は 1 例であった。本被験者の MD-711 の最大 1 回投与量は、主要期が 7 吸入、継続期 I が 8 吸入であり、8 吸入までの増量に要した日数は 116 日であった。MD-711 の投与期間は、平均 325.3 日、最大 378 日であった。

2.5.5.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

MD-711 またはプラセボの最大 1 回投与量（中央値）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 11.0 吸入および 12.0 吸入であり、最大 1 回投与量への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 40.7 ± 26.1 日および 40.2 ± 26.1 日であった。MD-711 またはプラセボの投与期間は、平均がそれぞれ 13.9 週および 14.1 週、最大がそれぞれ 19 週および 22 週であった。

MD-711 またはプラセボの投与量および曝露状況は、両群間で大きく異ならなかった。なお、RIN-PH-201 試験の MD-711 群における MD-711 の最大 1 回投与量（中央値）および MD-711 の投与期間は、MD711201 試験と大きく異ならなかった。MD-711 の最大 1 回投与量到達までの日数（平均値）は MD711201 試験と比較して短く、主な要因として、忍容性確認方法の規定の相違が影響したと考えた（RIN-PH-201 試験は電話またはメールを許容［2.7.6.1.1 項参照］、MD711201 試験は電話またはオンライン診療のみを許容［2.7.6.2.1 項参照］）（2.7.4.1.2.2 項参照）。

2.5.5.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

MD-711 の最大 1 回投与量（中央値）は 12.0 吸入（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：12.0 吸入、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：12.0 吸入、以下同順）であった。MD-711 の投与期間は、平均 62.5 週（70.6 週、54.5 週）、最大 155 週（142 週、155 週）であった。RIN-PH-201 試験を含む MD-711 の投与期間は、平均 70.5 週（86.7 週、54.5 週）、最大 158 週（158 週、155 週）であった（2.7.4.1.2.3 項参照）。

2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

2.5.5.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

男女の割合は、男性が 65.0%（13/20 例）、女性が 35.0%（7/20 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 65.6 ± 13.0 歳であり、65 歳以上が 65.0%（13/20 例）を占めた。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎が 60.0%（12/20 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 25.0%（5/20 例）、気腫合併肺線維症（CPFE）が 10.0%（2/20 例）および慢性過敏性肺炎が 5.0%（1/20 例）であった。また、特発性間質性肺炎の臨床分類は、特発性肺線維症が 35.0%（7/20 例）、分類不能型間質性肺炎が 15.0%（3/20 例）ならびに呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患および特発性上葉限局（優位）型肺線維症が各 5.0%（1/20 例）であった。ベースラインにおける WHO 機能分類は、クラス I が 5.0%（1/20 例）、クラス II が 10.0%（2/20 例）、クラス III が 85.0%（17/20 例）であり、クラス IV の被験者は 0 例であった（表 2.7.3-12、表 2.7.3-13 参照）。

2.5.5.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

男女の割合は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、男性がそれぞれ 47.9%（78/163 例）および 58.3%（95/163 例）、女性がそれぞれ 52.1%（85/163 例）および 41.7%（68/163 例）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 65.6 ± 12.7 歳および 67.4 ± 11.2 歳であり、全体の 65.6%（214/326 例）が 65 歳以上であった。人種は、主に白人および黒人またはアフリカ系アメリカ人が組み入れられ、白人がそれぞれ 68.7%（112/163 例）および 77.3%（126/163 例）、黒人またはアフリカ系アメリカ人がそれぞれ 25.2%（41/163 例）および 18.4%（30/163 例）であった。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎がそれぞれ 39.9%（65/163 例）および 49.7%（81/163 例）、気腫合併肺線維症（CPFE）がそれぞれ 25.8%（42/163 例）および 24.5%（40/163 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患がそれぞれ 24.5%（40/163 例）および 19.6%（32/163 例）、慢性過敏性肺炎がそれぞれ 6.1%（10/163 例）および 5.5%（9/163 例）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が 3.1%（5/163 例）および 0.6%（1/163 例）、その他が 0.6%（1/163 例）および 0.0%（0/163 例）であった。また、特発性間質性肺炎の臨床分類は、特発性肺線維症が最も多く組み入れられ、それぞれ 22.7%（37/163 例）および 33.7%（55/163 例）であった。

人口統計学的および他の基準値の特性は、両群間で大きく異ならなかった（表 2.7.3-34 参照）。

2.5.5.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

男女の割合は、男性が 52.1%（126/242 例）（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：47.1%［56/119 例］、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：57.0%［69/121 例］、以下同順）、女性が 47.9%（116/242 例）（52.9%［63/119 例］、43.0%［52/121 例］）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は、67.0 ± 12.1 歳（65.8 ± 13.0 歳、68.1 ± 11.2 歳）であった。人種は、主に白人および黒人またはアフリカ系アメリカ人が組み入れられ、白人が 73.6%（178/242 例）（65.5%［78/119 例］、81.0%［98/121 例］）、黒人またはアフリカ系アメリカ人が 21.9%（53/242 例）（27.7%［33/119 例］、16.5%［20/121 例］）であった。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎が 44.6%（108/242 例）（39.5%［47/119 例］、50.4%［61/121 例］）、気腫合併肺線維症（CPFE）が 24.4%（59/242 例）（24.4%［29/119 例］、24.0%［29/121 例］）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 23.6%（57/242 例）（27.7%［33/119 例］、19.8%［24/121 例］）、慢性過敏性肺炎が 5.4%（13/242 例）（5.9%［7/119 例］、5.0%［6/121 例］）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が 2.1%（5/242 例）（2.5%［3/119 例］、0.8%［1/121 例］）であった（表 2.7.3-49 参照）。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 有害事象の簡潔な要約

2.5.5.5.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

全体（主要期、継続期 I）で有害事象の発現率は 100.0%（20/20 例）、副作用の発現率は 70.0%（14/20 例）であった。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）、重篤な副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 20.0%（4/20 例）、投与中止に至った副作用の発現率は 15.0%（3/20 例）であった。重度の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）、重度の副作用の発現率は 0.0%（0/20 例）であった。死亡に至った有害事象および間質性肺疾患増悪に関する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-10 参照）。

なお、継続期 II および後観察期において、死亡に至った有害事象が継続期 II で 1 例（高炭酸ガス血症）、重篤な有害事象が継続期 II で 2 例（COVID-19［1 例］、気胸および高炭酸ガス血症［1 例］）、後観察期で 1 例（細菌性肺炎）認められた。これらの死亡に至った有害事象および重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

2.5.5.5.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

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 93.3%（152/163 例）および 91.4%（149/163 例）、副作用の発現率はそれぞれ 76.7%（125/163 例）および 63.2%（103/163 例）であった。

死亡に至った有害事象の発現率はそれぞれ 6.1%（10/163 例）および 6.7%（11/163 例）、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 23.3%（38/163 例）および 25.8%（42/163 例）、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 17.2%（28/163 例）および 17.2%（28/163 例）、重度の有害事象の発現率はそれぞれ 20.9%（34/163 例）および 23.9%（39/163 例）、間質性肺疾患増悪に関する有害事象の発現率はそれぞれ 26.4%（43/163 例）および 38.7%（63/163 例）であった（表 2.7.4-11 参照）。

2.5.5.5.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）で、それぞれ 94.1%（112/119 例）および 95.0%（115/121 例）、副作用の発現率はそれぞれ 50.4%（60/119 例）および 72.7%（88/121 例）であった。

死亡に至った有害事象の発現率はそれぞれ 23.5%（28/119 例）および 24.8%（30/121 例）、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 55.5%（66/119 例）および 53.7%（65/121 例）、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 16.8%（20/119 例）および 28.1%（34/121 例）、重度の有害事象の発現率はそれぞれ 45.4%（54/119 例）および 50.4%（61/121 例）、間質性肺疾患増悪に関する有害事象の発現率はそれぞれ 50.4%（60/119 例）および 59.5%（72/121 例）であった（表 2.7.4-12 参照）。

2.5.5.5.2 比較的よくみられる有害事象

MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験で比較的よくみられた副作用（咳嗽、頭痛、呼吸困難、浮動性めまい、咽喉刺激感、下痢、悪心、血圧低下、倦怠感）は、いずれも PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「副作用」の項に記載のある事象であった [1)]。

2.5.5.5.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における有害事象を表 2.5.5-2 に、副作用を表 2.5.5-3 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象は、咳嗽（50.0%［10/20 例］）、下痢（25.0%［5/20 例］）、上咽頭炎、肺炎、細菌性肺炎、倦怠感（各 15.0%［3/20 例］）、末梢性浮腫、血圧低下、浮腫、ワクチン接種部位疼痛、急性心筋梗塞、便秘、呼吸困難、四肢痛、背部痛、消化不良、鼻出血、不眠症、右室不全、体重減少（各 10.0%［2/20 例］）であった。

全体（主要期、継続期 I）で発現率が 10%（2 例）以上の副作用は、咳嗽（50.0%［10/20 例］）、血圧低下、倦怠感（各 10.0%［2/20 例］）であった。

表 2.5.5-2 MD711201 試験における有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	17	(85.0)	14	(77.8)	20	(100.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
下痢	2	(10.0)	4	(22.2)	5	(25.0)
上咽頭炎	2	(10.0)	2	(11.1)	3	(15.0)
肺炎	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
細菌性肺炎	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
倦怠感	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
末梢性浮腫	2	(10.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
浮腫	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
ワクチン接種部位疼痛	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
急性心筋梗塞	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
便秘	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
呼吸困難	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
四肢痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
背部痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
消化不良	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
鼻出血	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
不眠症	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
右室不全	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
体重減少	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
皮膚炎	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
糖尿病	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
転倒	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)

表 2.5.5-2 MD711201 試験における有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
潮紅	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
高コレステロール血症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
免疫反応	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
注射部位疼痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
高眼圧症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
発疹	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
口内炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
失神	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
蕁麻疹	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
仙骨痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
便通不規則	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
尿潜血	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
脊椎圧迫骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
白内障	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
慢性中耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
鼻漏	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
挫傷	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
ワクチン接種後発熱	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
気管支炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
外耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
食欲減退	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
便潜血陽性	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-2

表 2.5.5-3 MD711201 試験における副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	14	(70.0)	1	(5.6)	14	(70.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
倦怠感	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
浮腫	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
肺炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-3

2.5.5.5.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-4 に、副作用を表 2.5.5-5 に示した。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽（MD-711 群：43.6%［71/163 例］、プラセボ群：33.1%［54/163 例］、以下同順）、頭痛（27.6%［45/163 例］、19.6%［32/163 例］）、呼吸困難（25.2%［41/163 例］、31.3%［51/163 例］）、浮動性めまい（18.4%［30/163 例］、14.1%［23/163 例］）、悪心（15.3%［25/163 例］、16.0%［26/163 例］）、疲労（14.1%［23/163 例］、14.1%［23/163 例］）、下痢（13.5%［22/163 例］、11.7%［19/163 例］）、咽喉刺激感（12.3%［20/163 例］、3.7%［6/163 例］）、口腔咽頭痛（11.0%［18/163 例］、2.5%［4/163 例］）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加（5.5%［9/163 例］、15.3%［25/163 例］）であった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽（MD-711 群：41.1%［67/163 例］、プラセボ群：27.6%［45/163 例］、以下同順）、頭痛（22.7%［37/163 例］、17.8%［29/163 例］）、呼吸困難（16.6%［27/163 例］、16.0%［26/163 例］）、浮動性めまい（13.5%［22/163 例］、8.6%［14/163 例］）、咽喉刺激感（12.3%［20/163 例］、3.1%［5/163 例］）、下痢（10.4%［17/163 例］、7.4%［12/163 例］）、悪心（9.8%［16/163 例］、11.7%［19/163 例］）であった。

表 2.5.5-4 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	152	(93.3)	149	(91.4)
咳嗽	71	(43.6)	54	(33.1)
頭痛	45	(27.6)	32	(19.6)
呼吸困難	41	(25.2)	51	(31.3)
浮動性めまい	30	(18.4)	23	(14.1)
悪心	25	(15.3)	26	(16.0)
疲労	23	(14.1)	23	(14.1)
下痢	22	(13.5)	19	(11.7)
咽喉刺激感	20	(12.3)	6	(3.7)
口腔咽頭痛	18	(11.0)	4	(2.5)
胸痛	14	(8.6)	5	(3.1)
末梢性浮腫	13	(8.0)	10	(6.1)
上気道感染	11	(6.7)	11	(6.7)
関節痛	10	(6.1)	8	(4.9)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	9	(5.5)	25	(15.3)
鼻出血	9	(5.5)	7	(4.3)
血液量増加症	8	(4.9)	7	(4.3)
胸部不快感	8	(4.9)	4	(2.5)
鼻漏	8	(4.9)	4	(2.5)
転倒	8	(4.9)	3	(1.8)
食欲減退	7	(4.3)	8	(4.9)
四肢痛	7	(4.3)	5	(3.1)
湿性咳嗽	7	(4.3)	5	(3.1)
失神	7	(4.3)	2	(1.2)
喀血	7	(4.3)	0	(0.0)
筋痙縮	6	(3.7)	7	(4.3)
低酸素症	6	(3.7)	7	(4.3)
背部痛	6	(3.7)	6	(3.7)
発疹	6	(3.7)	4	(2.5)
鼻閉	6	(3.7)	3	(1.8)
潮紅	6	(3.7)	3	(1.8)
振戦	6	(3.7)	0	(0.0)
嘔吐	5	(3.1)	6	(3.7)
不安	5	(3.1)	6	(3.7)
急性呼吸不全	5	(3.1)	5	(3.1)
尿路感染	5	(3.1)	4	(2.5)
消化不良	5	(3.1)	3	(1.8)
副鼻腔炎	5	(3.1)	3	(1.8)
労作性呼吸困難	5	(3.1)	3	(1.8)
間質性肺疾患	5	(3.1)	2	(1.2)
分泌物分泌	5	(3.1)	1	(0.6)
上咽頭炎	4	(2.5)	7	(4.3)
便秘	4	(2.5)	6	(3.7)
失神寸前の状態	4	(2.5)	6	(3.7)
無力症	4	(2.5)	4	(2.5)
酸素飽和度低下	4	(2.5)	4	(2.5)
気管支炎	4	(2.5)	3	(1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	3	(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	3	(1.8)
体重減少	4	(2.5)	3	(1.8)

表 2.5.5-4 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象
（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
顎痛	4	(2.5)	3	(1.8)
肺うっ血	4	(2.5)	3	(1.8)
発熱	4	(2.5)	2	(1.2)
低血圧	4	(2.5)	2	(1.2)
霧視	4	(2.5)	1	(0.6)
腹部不快感	4	(2.5)	1	(0.6)
浮腫	4	(2.5)	1	(0.6)
体液貯留	4	(2.5)	1	(0.6)
味覚不全	4	(2.5)	1	(0.6)
うつ病	4	(2.5)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	4	(2.5)	0	(0.0)
低カリウム血症	3	(1.8)	9	(5.5)
口内乾燥	3	(1.8)	5	(3.1)
肺炎	2	(1.2)	11	(6.7)
呼吸不全	2	(1.2)	6	(3.7)
腹痛	2	(1.2)	4	(2.5)
末梢腫脹	2	(1.2)	4	(2.5)
上気道咳症候群	2	(1.2)	4	(2.5)
右室不全	1	(0.6)	4	(2.5)
インフルエンザ	1	(0.6)	4	(2.5)
特発性肺線維症	1	(0.6)	4	(2.5)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	5	(3.1)
腹部膨満	0	(0.0)	4	(2.5)
片頭痛	0	(0.0)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.2 および資料番号 5.3.7.2.1 Listing 16.2.7.1 より作成

表 2.5.5-5 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	125	(76.7)	103	(63.2)
咳嗽	67	(41.1)	45	(27.6)
頭痛	37	(22.7)	29	(17.8)
呼吸困難	27	(16.6)	26	(16.0)
浮動性めまい	22	(13.5)	14	(8.6)
咽喉刺激感	20	(12.3)	5	(3.1)
下痢	17	(10.4)	12	(7.4)
悪心	16	(9.8)	19	(11.7)
口腔咽頭痛	13	(8.0)	3	(1.8)
疲労	12	(7.4)	5	(3.1)
潮紅	6	(3.7)	2	(1.2)
低酸素症	5	(3.1)	6	(3.7)
食欲減退	5	(3.1)	3	(1.8)
湿性咳嗽	5	(3.1)	3	(1.8)
鼻出血	5	(3.1)	1	(0.6)
喀血	5	(3.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(2.5)	5	(3.1)
胸部不快感	4	(2.5)	4	(2.5)
胸痛	4	(2.5)	1	(0.6)
分泌物分泌	4	(2.5)	0	(0.0)
口内乾燥	3	(1.8)	4	(2.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(1.2)	4	(2.5)
呼吸不全	0	(0.0)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.7 および資料番号 5.3.7.2.1 Listing 16.2.7.1 より作成

2.5.5.5.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-6 に、副作用を表 2.5.5-7 に示した。

いずれかの集団で発現率が 10%以上の有害事象は、呼吸困難（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：25.2%［30/119 例］、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：27.3%［33/121 例］、以下同順）、咳嗽（18.5%［22/119 例］、35.5%［43/121 例］）、下痢（16.8%［20/119 例］、14.0%［17/121 例］）、上気道感染（16.8%［20/119 例］、11.6%［14/121 例］）、浮動性めまい（15.1%［18/119 例］、14.9%［18/121 例］）、悪心、疲労（各 15.1%［18/119 例］、11.6%［14/121 例］）、急性呼吸不全（13.4%［16/119 例］、11.6%［14/121 例］）、背部痛（13.4%［16/119 例］、8.3%［10/121 例］）、副鼻腔炎（12.6%［15/119 例］、2.5%［3/121 例］）、肺炎（11.8%［14/119 例］、12.4%［15/121 例］）、胸痛（11.8%［14/119 例］、8.3%［10/121 例］）、関節痛（11.8%［14/119 例］、6.6%［8/121 例］）、上咽頭炎（11.8%［14/119 例］、5.0%［6/121 例］）、頭痛（10.1%［12/119 例］、27.3%［33/121 例］）、低酸素症（10.1%［12/119 例］、9.9%［12/121 例］）、尿路感染（8.4%［10/119 例］、12.4%［15/121 例］）、湿性咳嗽（6.7%［8/119 例］、13.2%［16/121 例］）であった。

いずれかの集団で発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽（13.4%［16/119 例］、30.6%［37/121 例］）、呼吸困難（10.9%［13/119 例］、17.4%［21/121 例］）、頭痛（7.6%［9/119 例］、19.8%［24/121 例］）であった。

表 2.5.5-6　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	112	(94.1)	115	(95.0)	229	(94.6)
呼吸困難	30	(25.2)	33	(27.3)	63	(26.0)
咳嗽	22	(18.5)	43	(35.5)	65	(26.9)
下痢	20	(16.8)	17	(14.0)	37	(15.3)
上気道感染	20	(16.8)	14	(11.6)	34	(14.0)
浮動性めまい	18	(15.1)	18	(14.9)	36	(14.9)
悪心	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
疲労	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
急性呼吸不全	16	(13.4)	14	(11.6)	30	(12.4)
背部痛	16	(13.4)	10	(8.3)	26	(10.7)
副鼻腔炎	15	(12.6)	3	(2.5)	18	(7.4)
肺炎	14	(11.8)	15	(12.4)	30	(12.4)
胸痛	14	(11.8)	10	(8.3)	24	(9.9)
関節痛	14	(11.8)	8	(6.6)	22	(9.1)
上咽頭炎	14	(11.8)	6	(5.0)	20	(8.3)
頭痛	12	(10.1)	33	(27.3)	45	(18.6)
低酸素症	12	(10.1)	12	(9.9)	24	(9.9)
急性腎障害	11	(9.2)	3	(2.5)	14	(5.8)
尿路感染	10	(8.4)	15	(12.4)	27	(11.2)
末梢性浮腫	9	(7.6)	11	(9.1)	20	(8.3)
転倒	9	(7.6)	4	(3.3)	13	(5.4)
湿性咳嗽	8	(6.7)	16	(13.2)	25	(10.3)
口腔咽頭痛	8	(6.7)	11	(9.1)	19	(7.9)
間質性肺疾患	8	(6.7)	9	(7.4)	17	(7.0)
血液量増加症	8	(6.7)	7	(5.8)	15	(6.2)
右室不全	8	(6.7)	6	(5.0)	14	(5.8)
肺高血圧症	8	(6.7)	6	(5.0)	14	(5.8)
嘔吐	8	(6.7)	5	(4.1)	13	(5.4)
筋痙縮	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
労作性呼吸困難	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
鼻閉	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
低血圧	8	(6.7)	3	(2.5)	11	(4.5)
気管支炎	7	(5.9)	8	(6.6)	15	(6.2)
四肢痛	7	(5.9)	7	(5.8)	14	(5.8)
呼吸不全	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
貧血	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
失神	6	(5.0)	10	(8.3)	16	(6.6)
低カリウム血症	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
無力症	6	(5.0)	3	(2.5)	10	(4.1)
血中クレアチニン増加	6	(5.0)	3	(2.5)	9	(3.7)
悪寒	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.5)
不安	5	(4.2)	6	(5.0)	11	(4.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)

表 2.5.5-6 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
食欲減退	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
敗血症	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
うっ血性心不全	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
血中尿素増加	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
高カリウム血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
低ナトリウム血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
鼻出血	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
頻脈	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
胃食道逆流性疾患	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
ウイルス性胃腸炎	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
喀血	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
喘鳴	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
脱水	5	(4.2)	1	(0.8)	6	(2.5)
鼓腸	5	(4.2)	0	(0.0)	5	(2.1)
咽喉刺激感	4	(3.4)	12	(9.9)	16	(6.6)
インフルエンザ	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
鼻漏	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
腹部不快感	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
発熱	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
白血球数増加	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
頚部痛	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
坐骨神経痛	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
高血圧	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
慢性閉塞性肺疾患	4	(3.4)	2	(1.7)	7	(2.9)
季節性アレルギー	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
失神寸前の状態	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
疼痛	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
痛風	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
記憶障害	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
便秘	3	(2.5)	8	(6.6)	11	(4.5)
腹痛	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
体重減少	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
徐脈	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
不眠症	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
霧視	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
嚥下障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
筋肉痛	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
白内障	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(2.1)
白血球増加症	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
ウイルス性上気道感染	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
気道うっ血	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
耳鳴	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
高トランスアミナーゼ血症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
過敏症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
関節炎	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
変形性関節症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
そう痒症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
深部静脈血栓症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
胸部不快感	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)

表 2.5.5-6 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
副鼻腔うっ血	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
心房細動	2	(1.7)	4	(3.3)	7	(2.9)
上腹部痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
挫傷	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
顎痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
うつ病	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
特発性肺線維症	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
鼻炎	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
筋骨格系胸痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
末梢性ニューロパチー	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
発疹	1	(0.8)	6	(5.0)	7	(2.9)
帯状疱疹	1	(0.8)	5	(4.1)	6	(2.5)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
慢性呼吸不全	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
浮腫	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
蜂巣炎	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
心拍数増加	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
靭帯捻挫	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
血小板数減少	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
肺線維症	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
肺水腫	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
筋肉疲労	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
抜歯	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.2 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

表 2.5.5-7 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の副作用
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	60	(50.4)	88	(72.7)	149	(61.6)
咳嗽	16	(13.4)	37	(30.6)	53	(21.9)
呼吸困難	13	(10.9)	21	(17.4)	34	(14.0)
下痢	11	(9.2)	10	(8.3)	21	(8.7)
頭痛	9	(7.6)	24	(19.8)	33	(13.6)
浮動性めまい	8	(6.7)	10	(8.3)	18	(7.4)
疲労	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
悪心	5	(4.2)	7	(5.8)	12	(5.0)
口腔咽頭痛	4	(3.4)	7	(5.8)	11	(4.5)
胸痛	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
低酸素症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
食欲減退	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
咽喉刺激感	3	(2.5)	10	(8.3)	13	(5.4)
低血圧	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
鼓腸	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
悪寒	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
鼻出血	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
嘔吐	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
胸部不快感	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
顎痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
湿性咳嗽	1	(0.8)	10	(8.3)	11	(4.5)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
四肢痛	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.7 より作成

2.5.5.5.3 死亡

2.5.5.5.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

全体（主要期、継続期 I）で死亡は認められなかった。

なお、継続期 II において、死亡が 1 例（高炭酸ガス血症）認められた。高炭酸ガス血症の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師から入手した「重篤な有害事象に関する報告書」に基づき、死亡の詳細を以下に記載した。

高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）

本被験者は、8[redacted] 歳（死亡時）男性で、間質性肺疾患の臨床分類は膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患であった。

高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）は、治験薬投与 434 日目に発現し、発現 10 日目（治験薬投与 443 日目）に、死亡に至った。

本被験者は、治験参加前から合併症として高炭酸ガス血症（医師記載名：高炭酸ガス血症）を有していた。治験薬投与開始 15 日前の動脈血二酸化炭素分圧（以下、$PaCO_2$）は 61.1 mmHg

（基準値：35～48 mmHg）、治験薬投与開始 14 日前の $PaCO_2$ は 66.8 mmHg であり、治験薬投与開始から継続期 I 完了までの期間において、$PaCO_2$ は 55.9～78.1 mmHg で推移していた。また、継続期 II 移行後の治験薬投与 391 日目（高炭酸ガス血症発現 43 日前）に、重篤な有害事象として気胸（医師記載名：続発性右肺気胸）が発現し、入院中であった。気胸に対し、治験薬投与 391 日目（高炭酸ガス血症発現 43 日前）を最終投与日として治験薬を投与中断していた。

治験薬投与 404 日目（高炭酸ガス血症発現 30 日前）から意識レベルが Japan Coma Scale（以下、JCS）1（意識清明とは言えない）であったものの、高炭酸ガス血症（CO_2 ナルコーシス）の発現とは判断されていなかった。治験薬投与 414 日目（高炭酸ガス血症発現 20 日前）の $PaCO_2$ は 63.7 mmHg、治験薬投与 423 日目（高炭酸ガス血症発現 11 日前）の $PaCO_2$ は 71.5 mmHg であり、二酸化炭素（以下、CO_2）貯留の程度も入院前に認められた範囲内であった。

治験薬投与 434 日目（高炭酸ガス血症発現 1 日目）に意識レベルが JCS 20（大きな声または体を揺さぶることにより開眼する）に低下し、高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）が発現したと判断された。気胸に対して胸腔ドレーンを陰圧管理していたことから、非侵襲的陽圧換気療法や人工呼吸管理を行えない状況であった。$PaCO_2$ は 79.2 mmHg であり、酸素の用量が安静時 4～5 L/min から 3～4 L/min に変更された。ただし、CO_2 貯留の程度は大きく変動していなかったことから、重篤な事象とは判断されなかった。

治験薬投与 442 日目（高炭酸ガス血症発現 9 日目）夜、意識レベルおよび自発呼吸の低下が認められた。経皮的動脈血酸素飽和度（以下、SpO_2）は、安静時に概ね 92～94%（酸素：3 L/min）を維持していたものの、不安定で 70%台に低下することもあった。

治験薬投与 443 日目（高炭酸ガス血症発現 10 日目）未明、SpO_2 が 50%台と急激な酸素化の悪化を認めた。自発呼吸の低下も認め、死亡に至った。剖検は行われなかった。治験責任医師により、死因は高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）と判断された。

治験責任医師による治験薬との因果関係は、以下の理由から「関連なし」と判断された。

- 治験参加前から合併症として高炭酸ガス血症を有していたこと
- 間質性肺疾患（膠原病［結合組織病］に伴う間質性肺疾患）が緩徐に進行していたこと
- 高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）は、気胸の発現による呼吸筋疲労に伴って換気障害が進行し、発現したと考えられること
- CO_2 貯留の程度は、治験参加前から死亡直前まで大きく変動していないこと
- 治験薬の投与中断期間に発現していること

なお、本被験者に認められた有害事象（気胸、高炭酸ガス血症を除く）は、細菌性肺炎、貧血、体重減少、発熱、便秘および皮膚剥脱であり、体重減少、発熱、便秘および皮膚剥脱は継続期 II で発現した（2.7.6.2.2.3.4.1 項参照）。本被験者に認められた有害事象は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

2.5.5.5.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における死亡例の一覧を表 2.5.5-8 に示した。また、死亡例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.1-11 に、死亡に至った副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.1-1 に示した。なお、RIN-PH-201 試験では、被験者が死亡した場合、有害事象とは別に「死因」が収集された。

死亡は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 10 例（6.1%）および 12 例（7.4%）に認められた。死亡例のうち、原疾患悪化が死因と判断された被験者は、それぞれ 5 例（3.1%）および 7 例（4.3%）であった。

表 2.5.5-8 RIN-PH-201 試験における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	性別	年齢	人種	死因	死亡に至った有害事象 [a] (PT[基本語])
MD-711 群 (163 例)		男性	6	白人	不明	死亡
		男性	4	白人	不明	死亡
		男性	7	白人	心停止	心停止
		男性	7	アジア人	原疾患悪化	心肺不全、間質性肺疾患
		男性	8	白人	原疾患悪化	気腫合併肺線維症
		男性	6	白人	原疾患悪化	肺性心、慢性呼吸不全
		女性	6	白人	不明	死亡
		男性	8	白人	非 ST 上昇型心筋梗塞	急性心筋梗塞
		男性	7	白人	原疾患悪化	特発性肺線維症
		女性	7	白人	原疾患悪化	呼吸不全
プラセボ群 (163 例)		男性	5	白人	インフルエンザ B 型肺炎	インフルエンザ性肺炎
		女性	7	白人	心停止	心停止
		男性	8	白人	原疾患悪化	死亡
		男性	7	白人	原疾患悪化	呼吸困難
		女性	7	白人	原疾患悪化	- [b]
		女性	4	黒人または アフリカ系アメリカ人	心肺停止	呼吸不全
		男性	7	白人	原疾患悪化	疾患進行、誤嚥
		男性	7	黒人または アフリカ系アメリカ人	呼吸不全	心原性ショック、呼吸不全、肺炎
		男性	7	白人	慢性腎臓病第 5 期	急性腎障害
		女性	5	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	心停止
		女性	3	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		男性	7	白人	原疾患悪化	肺炎、肺うっ血、疾患進行、呼吸不全

a：転帰が「死亡」の有害事象
b：死亡に至った有害事象は報告されなかった。
Source：資料番号 5.3.7.2.1 Listing 16.2.7.1 より作成

2.5.5.5.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における死亡例の一覧を表 2.5.5-9 に示した。また、死亡例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.3-3 に、死亡に至った副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.3-1 に示した。なお、RIN-PH-202 試験では、被験者が死亡した場合、有害事象とは別に「死因」が収集された。

死亡は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）で、それぞれ 29 例（24.4%）および 33 例（27.3%）に認められた。死亡例のうち、原疾患悪化が死因と判断された被験者は、それぞれ 17 例（14.3%）および 17 例（14.0%）であった。

表 2.5.5-9 RIN-PH-202 試験における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢	人種	死因	死亡に至った有害事象 [a] (PT[基本語])
MD-711 群 (119 例)	[redacted]	男性	6	白人	間質性肺疾患悪化	間質性肺疾患
		女性	7	白人	無脈性電気活動	無脈性電気活動
		女性	6	白人	原疾患悪化	心停止
		男性	6	白人	敗血症	敗血症、肺炎
		女性	8	白人	原疾患悪化	呼吸不全
		男性	7	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性	5	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	右室不全
	[redacted]	男性	7	白人	原疾患悪化	骨癌
		男性	6	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		男性	7	白人	原疾患悪化	肺高血圧症
		男性	8	白人	癌	非小細胞肺癌
		女性	4	白人	COVID-19 肺炎	COVID-19 肺炎、急性心不全、急性呼吸不全
	[redacted]	男性	7	白人	原疾患悪化	疾患進行
		女性	8	白人	原疾患悪化	特発性肺線維症
		女性	5	白人	原疾患悪化	右室不全、肺敗血症
		女性	4	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	肺高血圧症
	[redacted]	男性	7	白人	低酸素血症性呼吸不全	呼吸不全
		女性	9	白人	不明	-[b]
		女性	7	白人	原疾患悪化	気腫合併肺線維症
		女性	7	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性	4	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	右室不全、急性呼吸不全
	[redacted]	男性	5	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		男性	6	白人	高カリウム血症	高カリウム血症
		男性	6	白人	心肺停止	心肺停止、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患
	[redacted]	男性	5	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	急性呼吸不全
	[redacted]	女性	7	白人	重度の徐脈	徐脈
		男性	7	黒人または アフリカ系アメリカ人	多臓器不全を伴う敗血症に続発する心肺停止	敗血症性ショック、呼吸不全
	[redacted]	女性	7	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		女性	6	黒人または アフリカ系アメリカ人	心肺停止	心肺停止

表 2.5.5-9 RIN-PH-202 試験における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢	人種	死因	死亡に至った有害事象[a] (PT[基本語])
プラセボ群 (121 例)	[redacted]	女性	5	白人	原疾患悪化	呼吸不全
		男性	7	白人	肺線維症／肺疾患悪化	肺線維症
		女性	6	白人	原疾患悪化	右室不全
		男性	7	白人	心停止	心停止
		男性	7	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性	6	白人	慢性低酸素血症性呼吸不全の急性増悪、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎	急性呼吸不全、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎
	[redacted]	男性	5	白人	不明	死亡
		男性	8	白人	原疾患悪化	うっ血性心不全、急性呼吸不全
	[redacted]	男性	7	白人	原疾患悪化	心停止
		男性	6	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		女性	7	白人	原疾患悪化	特発性間質性肺炎
		男性	6	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	原疾患悪化	呼吸停止
	[redacted]	女性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	心停止
	[redacted]	男性	7	白人	軟骨肉腫	軟骨肉腫
		女性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	間質性肺疾患
	[redacted]	男性	7	白人	原疾患悪化	慢性呼吸不全
		女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	敗血症
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	痙攣発作	痙攣発作
	[redacted]	男性	6	白人	心突然死	心突然死
		女性	7	白人	A 型インフルエンザ	インフルエンザ
		男性	7	白人	低酸素血症性呼吸不全	慢性呼吸不全[c]
		女性	7	白人	肺線維症悪化	呼吸不全
		男性	3	白人	肺炎	肺炎
		女性	7	白人	不明	-[b]
		男性	7	白人	出血性十二指腸潰瘍	出血性十二指腸潰瘍
		男性	8	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		男性	8	白人	原疾患悪化	気腫合併肺線維症
		男性	8	白人	心停止	心停止
		男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	おそらく肺癌	肺の悪性新生物
	[redacted]	男性	8	白人	原疾患悪化	慢性呼吸不全
		男性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	呼吸不全
	[redacted]	女性	7	白人	心停止	心停止、急性呼吸不全
		男性	6	白人	原疾患悪化	肺線維症[c]

a：転帰が「死亡」の有害事象
b：死亡に至った有害事象は報告されなかった。
c：RIN-PH-202 試験の投与開始前に発現
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.2.1 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

2.5.5.5.4 重篤な有害事象

2.5.5.5.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-10 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.2-1 に、重篤な有害事象に関する詳細な叙述を 2.7.6.2.2.3.4.2 項に示した。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）であり、肺炎（3 例）、細菌性肺炎、急性心筋梗塞、右室不全（各 2 例）、白内障、うっ血性心不全、気管支炎（各 1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であり、肺炎（1 例）が認められた。肺炎は、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。

表 2.5.5-10 MD711201 試験における重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の 1 回投与量[a](吸入)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]	男性	7[redacted]	急性心筋梗塞 (急性心筋梗塞)	10	117	68	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	男性	6[redacted]	白内障 (白内障の悪化)	12	212	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	女性	5[redacted]	肺炎 (肺炎の疑い)	9	292	51	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	右室不全 (右心不全)	12	227	30	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			うっ血性心不全 (両心不全)	12	377	185	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
[redacted]	男性	7[redacted]	細菌性肺炎 (細菌性肺炎)	0	28	16	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	急性心筋梗塞 (急性心筋梗塞)	12	186	130	関連なし	中等度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復したが後遺症あり
			細菌性肺炎 (細菌性肺炎)	7	37	43	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			気管支炎 (急性気管支炎)	0	272	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			右室不全 (右心不全)	12	266	37	関連なし	中等度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	肺炎 (肺炎)	12	103	74	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	女性	7[redacted]	肺炎 (薬剤性肺炎の疑い)	11	62	61	関連あり	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復

a：発現日の途中で 1 回投与量が変更された場合、同日内の最大の 1 回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-1 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

重篤な副作用の詳細を以下に記載した。

肺炎（医師記載名：薬剤性肺炎の疑い）

肺炎は、治験薬投与 62 日目に発現し、発現翌日（治験薬投与 63 日目）に、入院による治療が必要な事象として重篤と判断された。

本被験者は、治験薬投与 63 日目（重篤な有害事象発現 2 日目）の電話による忍容性確認時に、前日（治験薬投与 62 日目）からの不調を訴え、規定外で来院した。modified British Medical Research Council 息切れスケールは、3 から 4 への悪化を認めた。咳嗽症状も認めた一方、院内臨床検査で C 反応性蛋白（以下、CRP）は 0.019 mg/dL（基準値：0.14 mg/dL 以下）であり、増加を認めなかった。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ポリメラーゼ連鎖反応（以下、PCR）検査ならびに肺炎球菌およびレジオネラ抗原（尿検査）はいずれも陰性であった。胸部 X 線検査では既存の両側網状陰影に加え、右上肺および左中肺に新規浸潤影を認めた。コンピュータ断層撮影（以下、CT）では器質化肺炎パターンの両肺すりガラス影を認めた。以上の所見から「両側肺炎」と判断され、入院下でアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムおよびレボフロキサシン水和物を投与開始した。

治験薬投与 64 日目（重篤な有害事象発現 3 日目）の院内臨床検査で、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査ならびに β-D-グルカン、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体（受身［粒子］凝集反応）およびクラミドフィラニューモニエ抗体 IgM（血液検査）はいずれも陰性であった。

治験薬投与 66 日目（重篤な有害事象発現 5 日目）に、CT で両肺すりガラス影のやや増悪を認めたことから、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムおよびレボフロキサシン水和物を投与終了するとともに、MD-711 による薬剤性肺炎を疑い、治験薬を投与中断した。

CT で認めた両肺すりガラス影は、治験薬投与 79 日目（重篤な有害事象発現 18 日目）に消退傾向、治験薬投与 93 日目（重篤な有害事象発現 32 日目）にほぼ消失を認めた。胸部 X 線検査で認めた肺浸潤影も、治験薬投与 84 日目（重篤な有害事象発現 23 日目）に消退傾向を認めた。

治験薬投与 85 日目（重篤な有害事象発現 24 日目）の MD-711 によるリンパ球幼若化試験は、陰性であった。

治験薬投与 97 日目（重篤な有害事象発現 36 日目）に、これまでの経過を踏まえて有害事象名が「薬剤性肺炎」に変更されるとともに、治験薬投与 66 日目を最終投与日として治験を中止した。

治験薬投与 104 日目（重篤な有害事象発現 43 日目）に、外来で経過観察可能と判断され、退院した。転帰は軽快と判断された。

治験薬投与 122 日目（重篤な有害事象発現 61 日目）に、胸部 X 線検査から転帰が回復に変更された。同日の院内臨床検査で、クラミドフィラニューモニエ抗体 IgG および IgA（血液検査）は、それぞれ 57 EIU（基準値：30 EIU 以下）および 20 EIU（基準値：8 EIU 以下）であり著明な増加を認めなかったこと、マイコプラズマ抗体（受身［粒子］凝集反応、補体結合反応）および寒冷凝集反応は陰性であったことから、クラミドフィラ肺炎およびマイコプラズマ肺炎は否定できることが再確認された。一方、薬剤負荷試験未実施であり、確定診断に至っていな

いことから、有害事象名が「薬剤性肺炎の疑い」に変更された。

治験責任医師による治験薬との因果関係は、以下の通り他の肺疾患が否定されたこと、MD-711 の投与中断のみで著明な改善を認めたことをもって、MD-711 による薬剤性肺炎が強く疑われ、「関連あり」と判断された。

- 真菌感染症
  - β-D-グルカンが陰性であったこと
- 新型コロナウイルス肺炎
  - 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査が 2 回陰性であったこと
- 定型肺炎、非定型肺炎
  - 肺炎球菌、レジオネラ抗原、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体およびクラミドフィラニューモニエ抗体 IgM がいずれも陰性であったこと
  - 抗菌薬（アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、レボフロキサシン水和物）で改善を認めなかったこと、
  - 本事象発現初期の白血球数および CRP はいずれも基準内であったこと
- 間質性肺疾患の急性増悪
  - MD-711 の投与中断のみで陰影改善を認めたこと
- 肺胞出血
  - MD-711 の投与中断のみで陰影改善を認めたこと
  - 血痰を認めなかったこと

治験依頼者も、喀痰検査、血液培養検査および「薬剤性肺炎」の確定診断に必要な薬剤負荷試験は実施されておらず、かつ薬剤によるリンパ球幼若化試験は陰性であったものの、MD-711 の投与中止によって肺炎所見の改善が認められたことを踏まえ、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。一方、肺炎は、間質性肺疾患患者で合併リスクが高いことが報告されており[2)]、本事象も、「薬剤性肺炎」の確定診断には至っておらず、原疾患（間質性肺疾患）が原因の一つである可能性も考えられた。また、海外における MD-711 の臨床試験および市販後において、2023 年 4 月 19 日までの期間に報告された MedDRA の PT（基本語）「過敏性肺臓炎」、「肺毒性」または「肺炎」に該当する事象（「肺炎」は、MD-711 との因果関係を「関連なし」と判断された事象を除く、重篤かつ投与中止後に回復した事象に限定）（21 例）のうち、薬剤性肺炎が疑われた事象は認められず[3)]、MD-711（Tyvaso）の米国添付文書では、肺炎（薬剤性肺炎）について注意喚起されていない[4)]。以上を踏まえ、当該 1 例をもって、肺炎（薬剤性肺炎）が MD-711 による新たなリスクとなるものではないと考えた。

なお、継続期 II および後観察期において、重篤な有害事象が継続期 II で 2 例（COVID-19［1 例］、気胸および高炭酸ガス血症［1 例］）、後観察期で 1 例（細菌性肺炎）認められた。これらの重篤な有害事象の治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

2.5.5.5.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における重篤な有害事象を表 2.5.5-11 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.1-12 に、重篤な副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.1-1 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 23.3%（38/163 例）および 25.8%（42/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性呼吸不全（4 例、5 例）、呼吸困難（3 例、7 例）、間質性肺疾患（3 例、2 例）、死亡（3 例、1 例）、呼吸不全（2 例、5 例）、慢性閉塞性肺疾患（2 例、2 例）、気管支炎、上気道感染（各 2 例、1 例）、慢性呼吸不全（2 例、0 例）、肺炎（1 例、9 例）、血液量増加症、特発性肺線維症（各 1 例、4 例）、急性心筋梗塞、心停止、うっ血性心不全、右室不全（各 1 例、2 例）、心不全、腹痛、疾患進行、敗血症、失神寸前の状態（各 0 例、2 例）であった。

重篤な副作用の発現率はそれぞれ 8.0%（13/163 例）および 6.1%（10/163 例）であり、急性呼吸不全、死亡（各 2 例、0 例）、特発性肺線維症（1 例、1 例）、気管支炎、上気道感染、急性心筋梗塞、気胸、肺高血圧症、急性右室不全、四肢痛、脳出血、喀血、低酸素症、肺水腫（各 1 例、0 例）、呼吸不全（0 例、3 例）、呼吸困難、間質性肺疾患、肺炎、血液量増加症、うっ血性心不全、腹痛、心不全、血便排泄（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な副作用の重症度は、MD-711 群の上気道感染、気胸、喀血（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（2 例）、呼吸困難、間質性肺疾患、肺炎、腹痛、血便排泄（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の肺高血圧症、急性右室不全、低酸素症（各 1 例）、プラセボ群の特発性肺線維症、呼吸不全、うっ血性心不全（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.5.5-11 RIN-PH-201 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	38	(23.3)	42	(25.8)
急性呼吸不全	4	(2.5)	5	(3.1)
呼吸困難	3	(1.8)	7	(4.3)
間質性肺疾患	3	(1.8)	2	(1.2)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
呼吸不全	2	(1.2)	5	(3.1)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.2)	2	(1.2)
気管支炎	2	(1.2)	1	(0.6)
上気道感染	2	(1.2)	1	(0.6)
慢性呼吸不全	2	(1.2)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.6)	9	(5.5)
血液量増加症	1	(0.6)	4	(2.5)
特発性肺線維症	1	(0.6)	4	(2.5)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.2)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
うっ血性心不全	1	(0.6)	2	(1.2)
右室不全	1	(0.6)	2	(1.2)
胸痛	1	(0.6)	1	(0.6)
インフルエンザ	1	(0.6)	1	(0.6)
失神	1	(0.6)	1	(0.6)
気胸	1	(0.6)	1	(0.6)
肺高血圧症	1	(0.6)	1	(0.6)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
不整脈	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
肺性心	1	(0.6)	0	(0.0)
左室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.6)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(0.6)	0	(0.0)
ライノウイルス感染	1	(0.6)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.6)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
気腫合併肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.6)	0	(0.0)
肺水腫	1	(0.6)	0	(0.0)
心不全	0	(0.0)	2	(1.2)
腹痛	0	(0.0)	2	(1.2)
疾患進行	0	(0.0)	2	(1.2)
敗血症	0	(0.0)	2	(1.2)
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(1.2)
凝血異常	0	(0.0)	1	(0.6)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.6)
徐脈	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
慢性右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
急性肺性心	0	(0.0)	1	(0.6)

表 2.5.5-11　RIN-PH-201 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.6)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
処置後感染	0	(0.0)	1	(0.6)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.6)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
移植片機能不全	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝性脳症	0	(0.0)	1	(0.6)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.6)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.5 より作成

2.5.5.5.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象を表 2.5.5-12 に、重篤な副作用を表 2.5.5-13 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.3-4 に、重篤な副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.3-1 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 55.5%（66/119 例）および 53.7%（65/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性呼吸不全（15 例、13 例）、肺炎（10 例、10 例）、呼吸不全（7 例、6 例）、急性腎障害（7 例、2 例）、右室不全（6 例、4 例）、肺高血圧症（6 例、0 例）、血液量増加症（5 例、4 例）、呼吸困難（5 例、2 例）、間質性肺疾患（4 例、4 例）、敗血症（4 例、3 例）、うっ血性心不全（3 例、2 例）、胸痛（3 例、1 例）、失神（2 例、4 例）、低酸素症、低血圧（各 2 例、2 例）、硬膜下血腫、急性心不全、低ナトリウム血症、慢性閉塞性肺疾患、気腫合併肺線維症、労作性呼吸困難、肺塞栓症（各 2 例、1 例）、貧血、心肺停止、転倒、高カリウム血症、低カリウム血症、関節炎（各 2 例、0 例）、心停止（1 例、6 例）、尿路感染、特発性肺線維症（各 1 例、4 例）、インフルエンザ、敗血症性ショック、脳血管発作（各 1 例、2 例）、慢性呼吸不全（0 例、4 例）、呼吸窮迫（0 例、2 例）であった。

重篤な副作用の発現率はそれぞれ 9.2%（11/119 例）および 13.2%（16/121 例）であり、急性呼吸不全（2 例、2 例）、呼吸困難（2 例、1 例）、肺炎、低血圧、硬膜下血腫、脳血管発作（各 1 例、1 例）、急性腎障害、低酸素症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、鼻出血、慢性胃炎、食道潰瘍、非心臓性胸痛、高トランスアミナーゼ血症、気管支炎、脱水（各 1 例、0 例）、血液量増加症（0 例、2 例）、呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、失神、慢性閉塞性肺疾患、心房細動、気胸、頻脈、死亡、インフルエンザ性肺炎、肺嚢胞、気縦隔症、皮下気腫（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な副作用の重症度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の低ナトリウム血症、高カリウム血症、食道潰瘍（各 1 例）が軽度、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難、肺炎、低血圧、急性腎障害、鼻出血、慢性胃炎、高トランスアミナーゼ血症、気管支炎、脱水（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の慢性閉塞性肺疾患、心房細動（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、死亡（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の脳血管発作、慢性胃炎、食道潰瘍（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の硬膜下血腫、呼吸不全、気胸、肺嚢胞、気縦隔症（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の血液量増加症、頻脈（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。

表 2.5.5-12 RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	66	(55.5)	65	(53.7)	133	(55.0)
急性呼吸不全	15	(12.6)	13	(10.7)	28	(11.6)
肺炎	10	(8.4)	10	(8.3)	21	(8.7)
呼吸不全	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
急性腎障害	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
右室不全	6	(5.0)	4	(3.3)	10	(4.1)
肺高血圧症	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.5)
血液量増加症	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
呼吸困難	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
間質性肺疾患	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
敗血症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
うっ血性心不全	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
胸痛	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
失神	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
低酸素症	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
低血圧	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
硬膜下血腫	2	(1.7)	1	(0.8)	4	(1.7)
急性心不全	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
低ナトリウム血症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
気腫合併肺線維症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
労作性呼吸困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
肺塞栓症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
貧血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心肺停止	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
転倒	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
高カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
低カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
関節炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
尿路感染	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
特発性肺線維症	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症性ショック	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
脳血管発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
心房細動	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(1.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
心房粗動	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
COVID-19 肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
鼻出血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気胸	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
腸間膜リンパ節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性左室不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
徐脈	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肺性心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無脈性電気活動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.5.5-12 RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
洞結節機能不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
上腹部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
便秘	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性腸憩室	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痔出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嵌頓臍ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嘔吐	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疾患進行	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
コクシジオイデス症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
フルニエー壊疽	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染による気管支拡張症の増悪	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メタニューモウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
壊死性筋膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺敗血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ライノウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝機能検査値上昇	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脱水	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
背部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痛風性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
濾胞性リンパ腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非小細胞肺癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺扁平上皮癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
子宮平滑筋腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
塞栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
失神寸前の状態	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎結石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腟出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
喀血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間擦疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心耳閉鎖	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.5.5-12 RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性呼吸不全	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
呼吸窮迫	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
免疫性血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
下部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
COVID-19	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
栄養障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
軟骨肉腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
小細胞肺癌	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
特発性間質性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸水	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
自然気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺線維症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸停止	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.5 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

表 2.5.5-13 RIN-PH-202 試験における重篤な副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(9.2)	16	(13.2)	27	(11.2)
急性呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
呼吸困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
低血圧	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
脳血管発作	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
急性腎障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低酸素症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高カリウム血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脱水	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失神	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.5 および Table 14.3.2.2 より作成

2.5.5.5.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.5.5.1 投与中止に至った有害事象

2.5.5.5.5.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-14 に示した。また、投与中止に至った有害事象発現例の経過を 2.7.6.2.2.3.5.1 項に示した。

全体（主要期、継続期 I）で投与中止に至った有害事象の発現率は、20.0%（4/20 例）であり、呼吸困難（2 例）、咳嗽、肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で投与中止に至った副作用の発現率は、15.0%（3/20 例）であり、呼吸困難、咳嗽、肺炎（各 1 例）が認められた。投与中止に至った副作用について、肺炎は中等度、重篤、呼吸困難および咳嗽は軽度、非重篤で、転帰はいずれも回復であった（2.5.5.5.4.1 項参照）。

表 2.5.5-14 MD711201 試験における投与中止に至った有害事象の一覧

（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の 1 回投与量[a](吸入)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]	男性	6	呼吸困難 (咳嗽による呼吸困難感)	12	251	36	関連あり	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
[redacted]	女性	7	呼吸困難 (呼吸困難)	4	7	74	関連なし	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
			咳嗽 (咳嗽)	2	13	68	関連あり	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
[redacted]	男性	7	うっ血性心不全 (両心不全)	12	377	185	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
[redacted]	女性	7	肺炎 (薬剤性肺炎の疑い)	11	62	61	関連あり	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復

a：発現日の途中で 1 回投与量が変更された場合、同日内の最大の 1 回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-2 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

2.5.5.5.5.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における投与中止に至った有害事象を表 2.5.5-15 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 17.2%（28/163 例）および 17.2%（28/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、呼吸困難（7 例、4 例）、咳嗽（6 例、1 例）、死亡（3 例、1 例）、急性呼吸不全、上気道感染（各 2 例、0 例）、特発性肺線維症、呼吸不全（各 1 例、3 例）、心停止（1 例、2 例）、急性腎障害、肺炎（各 0 例、2 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 14.1%（23/163 例）および 7.4%（12/163 例）であり、呼吸困難（7 例、2 例）、咳嗽（6 例、1 例）、死亡、急性呼吸不全、上気道感染（各 2 例、0 例）、特発性肺線維症、無力症、浮動性めまい、低酸素症（各 1 例、1 例）、嗜眠、腹部不快感、急性心筋梗塞、急性右室不全、気管支拡張症、気管支炎、胸部不快感、息詰まり、疲労、喀血、頭痛、不眠症、酸素飽和度低下、四肢痛、気胸、失神、トロポニン増加（各 1 例、0 例）、呼吸不全（0 例、2 例）、急性腎障害、気管支痙攣、血液量増加症、悪心（各 0 例、1 例）が認められた。投与中止に至った副作用の重篤度は、MD-711 群の死亡（2 例）、急性呼吸不全、上気道感染、特発性肺線維症、低酸素症、急性心筋梗塞、急性右室不全、気管支炎、喀血、気胸（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（2 例）、特発性肺線維症、血液量増加症（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。重症度は、MD-711 群の咳嗽（3 例）、呼吸困難（2 例）、急性呼吸不全、上気道感染、浮動性めまい、嗜眠、胸部不快感、息詰まり、四肢痛（各 1 例）、プラセボ群の無力症、気管支痙攣、悪心（各 1 例）が軽度、MD-711 群の呼吸困難（5 例）、咳嗽（3 例）、上気道感染、無力症、腹部不快感、気管支拡張症、疲労、喀血、頭痛、不眠症、気胸（各 1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、浮動性めまい、低酸素症、呼吸不全、急性腎障害（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の呼吸困難（4 例）、咳嗽（2 例）、低酸素症、急性右室不全、不眠症、失神、トロポニン増加（各 1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、特発性肺線維症、浮動性めまい、低酸素症、呼吸不全、急性腎障害（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.5.5-15 RIN-PH-201 試験における投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	28	(17.2)	28	(17.2)
呼吸困難	7	(4.3)	4	(2.5)
咳嗽	6	(3.7)	1	(0.6)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
急性呼吸不全	2	(1.2)	0	(0.0)
上気道感染	2	(1.2)	0	(0.0)
特発性肺線維症	1	(0.6)	3	(1.8)
呼吸不全	1	(0.6)	3	(1.8)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
無力症	1	(0.6)	1	(0.6)
浮動性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)
低酸素症	1	(0.6)	1	(0.6)
間質性肺疾患	1	(0.6)	1	(0.6)
嗜眠	1	(0.6)	1	(0.6)
腹部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	0	(0.0)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支拡張症	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)
息詰まり	1	(0.6)	0	(0.0)
疲労	1	(0.6)	0	(0.0)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)
不眠症	1	(0.6)	0	(0.0)
筋肉疲労	1	(0.6)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	1	(0.6)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)
気胸	1	(0.6)	0	(0.0)
失神	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	2	(1.2)
肺炎	0	(0.0)	2	(1.2)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.6)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
疾患進行	0	(0.0)	1	(0.6)
血液量増加症	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	0	(0.0)	1	(0.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)
肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.6)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.6)
右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.8 より作成

2.5.5.5.5.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における投与中止に至った有害事象を表 2.5.5-16 に、副作用を表 2.5.5-17 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 16.8%（20/119 例）および 28.1%（34/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、呼吸困難（3 例、4 例）、右室不全（2 例、3 例）、間質性肺疾患、呼吸不全（各 2 例、2 例）、低酸素症（1 例、4 例）、特発性肺線維症、（1 例、3 例）、急性呼吸不全、心停止、敗血症（各 1 例、2 例）、咳嗽（0 例、3 例）、疲労、尿路感染（各 0 例、2 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現率はそれぞれ 4.2%（5/119 例）および 11.6%（14/121 例）であり、呼吸困難（2 例、3 例）、低酸素症（1 例、3 例）、頭痛、悪心（各 1 例、1 例）、無力症、食欲減退、下痢、体重減少（各 1 例、0 例）、咳嗽、疲労（各 0 例、2 例）、間質性肺疾患、呼吸不全、尿路感染、慢性気管支炎、気管支痙攣、胸部不快感、胸痛、潮紅、肺嚢胞、気縦隔症、気胸、湿性咳嗽、皮下気腫、換気血流不均等（各 0 例、1 例）が認められた。投与中止に至った副作用の重篤度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の間質性肺疾患、呼吸不全、肺嚢胞、気縦隔症、気胸、皮下気腫（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。重症度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の無力症、食欲減退、下痢、体重減少（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の頭痛、悪心、疲労、尿路感染、慢性気管支炎、胸部不快感、潮紅（各 1 例）が軽度、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難、低酸素症（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸困難、低酸素症（各 3 例）、咳嗽、疲労、気管支痙攣、胸痛、湿性咳嗽（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の間質性肺疾患（1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の無力症（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸不全、肺嚢胞、気縦隔症、気胸（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難、頭痛、悪心、食欲減退、体重減少（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の低酸素症（3 例）、呼吸困難、疲労（各 2 例）、慢性気管支炎、気管支痙攣、胸痛、潮紅、湿性咳嗽（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.5.5-16 RIN-PH-202 試験における投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	20	(16.8)	34	(28.1)	54	(22.3)
呼吸困難	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
右室不全	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
間質性肺疾患	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
低酸素症	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
特発性肺線維症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
急性呼吸不全	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
心停止	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
悪心	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
足関節部骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
うっ血性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気腫合併肺線維症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肺性心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
難聴	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲減退	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺高血圧症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痙攣発作	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
敗血症性ショック	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
疲労	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
尿路感染	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
慢性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.8 より作成

表 2.5.5-17　RIN-PH-202 試験における投与中止に至った副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(4.2)	14	(11.6)	19	(7.9)
呼吸困難	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
低酸素症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
悪心	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲減退	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
疲労	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
慢性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.8 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

2.5.5.5.5.2　重度の有害事象

2.5.5.5.5.2.1　国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における重度の有害事象の一覧を表 2.5.5-18 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で重度の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、細菌性肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で重度の副作用は認められなかった。

表 2.5.5-18 MD711201 試験における重度の有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
[redacted]	男性	7[redacted]	うっ血性心不全(両心不全)	12	377	185	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
[redacted]	男性	7[redacted]	細菌性肺炎(細菌性肺炎)	0	28	16	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

2.5.5.5.5.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における重度の有害事象を表 2.5.5-19 に示した。

重度の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 20.9%（34/163 例）および 23.9%（39/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は、急性呼吸不全（4 例、5 例）、死亡、間質性肺疾患（各 3 例、1 例）、呼吸困難（2 例、9 例）、呼吸不全（2 例、3 例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加（2 例、2 例）、失神、咳嗽（各 2 例、1 例）、肺炎（1 例、7 例）、特発性肺線維症（1 例、3 例）、急性心筋梗塞、心停止、右室不全、血液量増加症（各 1 例、2 例）、疾患進行、敗血症、失神寸前の状態（各 0 例、2 例）であった。

重度の副作用の発現率はそれぞれ 8.0%（13/163 例）および 4.9%（8/163 例）であり、急性呼吸不全、死亡（各 2 例、0 例）、咳嗽、特発性肺線維症（各 1 例、1 例）、失神、急性心筋梗塞、気管支炎、四肢痛、肺高血圧症、急性右室不全、酸素飽和度低下、トロポニン増加、頭痛、脳出血、低酸素症、肺水腫（各 1 例、0 例）、呼吸困難（0 例、3 例）、呼吸不全、血液量増加症、うっ血性心不全、心不全（各 0 例、1 例）が認められた。重度の副作用の重篤度は、MD-711 群の急性呼吸不全、死亡（各 2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞、気管支炎、四肢痛、肺高血圧症、急性右室不全、脳出血、低酸素症、肺水腫（各 1 例）、プラセボ群の特発性肺線維症、呼吸不全、血液量増加症、うっ血性心不全、心不全（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の失神、肺高血圧症、急性右室不全、トロポニン増加、低酸素症（各 1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、特発性肺線維症、うっ血性心不全（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.5.5-19 RIN-PH-201 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	34	(20.9)	39	(23.9)
急性呼吸不全	4	(2.5)	5	(3.1)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
間質性肺疾患	3	(1.8)	1	(0.6)
呼吸困難	2	(1.2)	9	(5.5)
呼吸不全	2	(1.2)	3	(1.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(1.2)	2	(1.2)
失神	2	(1.2)	1	(0.6)
咳嗽	2	(1.2)	1	(0.6)
肺炎	1	(0.6)	7	(4.3)
特発性肺線維症	1	(0.6)	3	(1.8)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.2)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
右室不全	1	(0.6)	2	(1.2)
血液量増加症	1	(0.6)	2	(1.2)
徐脈	1	(0.6)	1	(0.6)
疼痛	1	(0.6)	1	(0.6)
上気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)
気管支炎	1	(0.6)	1	(0.6)
四肢痛	1	(0.6)	1	(0.6)
肺高血圧症	1	(0.6)	1	(0.6)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
不整脈	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
肺性心	1	(0.6)	0	(0.0)
左室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)
発熱	1	(0.6)	0	(0.0)
足のもつれ	1	(0.6)	0	(0.0)
ライノウイルス感染	1	(0.6)	0	(0.0)
転倒	1	(0.6)	0	(0.0)
顔面骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
腓骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.6)	0	(0.0)
乳酸アシドーシス	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
感覚消失	1	(0.6)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.6)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
慢性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)
気腫合併肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)
肺水腫	1	(0.6)	0	(0.0)
近親者の死	1	(0.6)	0	(0.0)
疾患進行	0	(0.0)	2	(1.2)
敗血症	0	(0.0)	2	(1.2)

表 2.5.5-19 RIN-PH-201 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(1.2)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
慢性右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
急性肺性心	0	(0.0)	1	(0.6)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.6)
下痢	0	(0.0)	1	(0.6)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)
気管支拡張症	0	(0.0)	1	(0.6)
気胸	0	(0.0)	1	(0.6)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚新生物切除	0	(0.0)	1	(0.6)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.9 より作成

2.5.5.5.5.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における重度の有害事象を表 2.5.5-20 に、副作用を表 2.5.5-21 に示した。

重度の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 45.4%（54/119 例）および 50.4%（61/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重度の有害事象は、急性呼吸不全（10 例、14 例）、肺炎（8 例、7 例）、呼吸不全（5 例、5 例）、間質性肺疾患（5 例、4 例）、右室不全、敗血症（各 5 例、3 例）、呼吸困難（4 例、4 例）、血液量増加症、肺高血圧症（各 4 例、3 例）、うっ血性心不全、急性腎障害（各 3 例、2 例）、転倒（3 例、0 例）、失神（2 例、4 例）、低酸素症、気腫合併肺線維症（各 2 例、1 例）、貧血、心肺停止、悪心、浮動性めまい、慢性閉塞性肺疾患（各 2 例、0 例）、心停止（1 例、6 例）、尿路感染、特発性肺線維症（各 1 例、3 例）、疲労、インフルエンザ、敗血症性ショック、頭痛、脳血管発作、低血圧（各 1 例、2 例）、慢性呼吸不全（0 例、4 例）、呼吸窮迫（0 例、2 例）であった。

重度の副作用の発現率はそれぞれ 8.4%（10/119 例）および 17.4%（21/121 例）であり、呼吸困難（2 例、3 例）、急性呼吸不全（2 例、2 例）、浮動性めまい（2 例、0 例）、疲労、脳血管発作、硬膜下血腫（各 1 例、1 例）、転倒、低酸素症、悪心、頭痛、非心臓性胸痛、副鼻腔炎、4 分の 1 盲（各 1 例、0 例）、血液量増加症（0 例、2 例）、肺炎、呼吸不全、間質性肺疾患、肺高血圧症、うっ血性心不全、失神、低血圧、気胸、頻脈、食道痛、死亡、インフルエンザ性肺炎、体重減少、咳嗽、咽喉刺激感、気縦隔症、肺嚢胞、換気血流不均等、皮下気腫（各 0 例、1 例）が認められた。重度の副作用の重篤度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の急性呼吸不全（2 例）、呼吸困難、脳血管発作、硬膜下血腫、低酸素症、非心臓性胸痛（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、血液量増加症（各 2 例）、呼吸困難、脳血管発作、硬膜下血腫、肺炎、呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、失神、低血圧、気胸、頻脈、死亡、インフルエンザ性肺炎、気縦隔症、肺嚢胞、皮下気腫（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、死亡（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の脳血管発作（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の硬膜下血腫、呼吸不全、気胸、気縦隔症、肺嚢胞（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の浮動性めまい（2 例）、疲労、悪心、頭痛、4 分の 1 盲（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸困難、疲労、血液量増加症、肺高血圧症、頻脈（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。このほか、RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された 2 例のうち、1 例に重度の副作用（無力症）が認められた。無力症は非重篤で、転帰は回復であった。

表 2.5.5-20 RIN-PH-202 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	54	(45.4)	61	(50.4)	117	(48.3)
急性呼吸不全	10	(8.4)	14	(11.6)	24	(9.9)
肺炎	8	(6.7)	7	(5.8)	16	(6.6)
呼吸不全	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
間質性肺疾患	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
右室不全	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
敗血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
呼吸困難	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
血液量増加症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
肺高血圧症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
うっ血性心不全	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
急性腎障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
転倒	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
失神	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
低酸素症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
気腫合併肺線維症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
貧血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心肺停止	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
悪心	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
浮動性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
尿路感染	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
特発性肺線維症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
疲労	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症性ショック	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
頭痛	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
脳血管発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
低血圧	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(1.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
徐脈	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
胸痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
体調不良	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
COVID-19 肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
高カリウム血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
背部痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気胸	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
心房細動	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
腸間膜リンパ節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心房粗動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無脈性電気活動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
洞結節機能不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
白内障	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痔出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.5.5-20 RIN-PH-202 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
出血性腸憩室	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嵌頓臍ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疾患進行	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
憩室炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
フルニエ壊疽	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メタニューモウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
壊死性筋膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺敗血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
関節痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺扁平上皮癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
塞栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎結石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間擦疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心耳閉鎖	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性呼吸不全	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
呼吸窮迫	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
失血性貧血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
免疫性血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
下部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
COVID-19	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

表 2.5.5-20 RIN-PH-202 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
栄養障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
軟骨肉腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
慢性骨髄性白血病	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
平衡障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺線維症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失声症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
特発性間質性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
自然気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸停止	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.9 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

表 2.5.5-21 RIN-PH-202 試験における重度の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	10	(8.4)	21	(17.4)	32	(13.2)
呼吸困難	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
急性呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
浮動性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
疲労	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
脳血管発作	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
転倒	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低酸素症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失神	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.9 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

2.5.5.5.6 注目すべき有害事象

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性事象と全身性事象に大別し、注目すべき有害事象とした。さらに、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象、甲状腺機能亢進事象）[1)]も注目すべき有害事象とした。

各事象の定義および分析の詳細は、2.7.4.2.1.6 項に示した。

2.5.5.5.6.1 局所性事象

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で局所性事象の有害事象の発現率は 60.0%（12/20 例）、副作用の発現率は 55.0%（11/20 例）であった。重篤な局所性事象の有害事象および重度の局所性事象の有害事象は認められなかった。投与中止に至った局所性事象の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、呼吸困難（2 例）、咳嗽（1 例）が認められた。投与中止に至った局所性事象の副作用の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、呼吸困難、咳嗽（各 1 例）が認められた。投与中止に至った局所性事象の副作用は、いずれも軽度で、転帰は回復であった（2.7.4.2.1.6.1.1 項参照）。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較として、MD711201 試験（主要期、評価期間：16 週間）と RIN-PH-201 試験（評価期間：16 週間）の成績を比較した。発現頻度ならびに認められた事象の重篤性、発現時期および発現時における 1 回投与量の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による局所性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた（2.7.4.2.1.6.1.4 項参照）。

また、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験と PAH 患者を対象とした試験の比較として、MD711201 試験（全体、評価期間：52 週間）と MD711102 試験（全体、評価期間：52 週間、PAH 申請時の CTD2.7.4.2.1.6.1.1 項参照）の成績を比較した。発現頻度および認められた事象の重篤性の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による局所性事象のリスクは PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた（2.7.4.2.1.6.1.5 項参照）。

局所性事象について、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等の項で特段の注意喚起は行っておらず [1)]、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対しても添付文書での新たな注意喚起は不要と考えた。

2.5.5.5.6.2 全身性事象

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で全身性事象の有害事象の発現率は 90.0%（18/20 例）、副作用の発現率は 45.0%（9/20 例）であった。重篤な全身性事象の有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）であり、肺炎（3 例）、細菌性肺炎、急性心筋梗塞、右室不全（各 2 例）、白内障、うっ血性心不全、気管支炎（各 1 例）が認められた。重篤な全身性事象の副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であり、肺炎（1 例）が認められた。肺炎は、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。投与中止に至った全身性事象の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。投与中止に至った全身性事象の副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であり、肺炎（1 例、重篤な全身性事象の副作用と同一）が認められた。重度の全身性事象の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、細菌性肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。重度の全身性事象の副作用は認められなかった（2.7.4.2.1.6.2.1 項参照）。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較として、MD711201 試験（主要期、評価期間：16 週間）と RIN-PH-201 試験（評価期間：16 週間）の成績を比較した。発現頻度ならびに認められた事象の重篤性、発現時期および発現時における 1 回投与量の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による全身性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた（2.7.4.2.1.6.2.4 項参照）。

また、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験と PAH 患者を対象とした試験の比較として、MD711201 試験（全体、評価期間：52 週間）と MD711102 試験（全体、評価期間：52 週間、PAH 申請時の CTD2.7.4.2.1.6.2.1 項参照）の成績を比較した。発現頻度および認められた事象の重篤性の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による全身性事象のリスクは PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた（2.7.4.2.1.6.2.5 項参照）。

全身性事象について、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象、甲状腺機能亢進事象）を除き、「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等の項で特段の注意喚起は行っておらず [1)]、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対しても添付文書での新たな注意喚起は不要と考えた。

2.5.5.5.6.3 低血圧事象

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で低血圧事象の有害事象の発現率は 15.0%（3/20 例）、副作用の発現率は 10.0%（2/20 例）であった。低血圧事象の副作用（血圧低下［2 例］）は、いずれも治験薬投与 1 日目に発現し、軽度、非重篤で、投与中止には至らず、発現当日に回復した。重篤な低血圧事象の有害事象、投与中止に至った低血圧事象の有害事象および重度の低血圧事象の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.6.3.1 項参照）。

MD711201 試験における低血圧事象の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群（1.2%）と比較して高値であった。一因として、以下に示す、治験薬投与 1 日目におけるバイタルサイン測定頻度の規定の相違による低血圧事象を検出する機会の相違が考えられた。

- MD711201 試験：
  各治験薬投与時（1 日 4 回）において、治験薬投与前 30 分以内および治験薬投与後 10～30 分の 2 時点ずつ
- RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験：
  規定なし

実際、MD711201 試験で認められた低血圧事象の副作用はいずれも治験薬投与 1 日目に発現し、自覚症状は有さなかった。一方、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験では、治験薬投与 1 日目に低血圧事象の副作用は認められなかった。また、MD711201 試験では、重篤な低血圧事象の副作用、投与中止に至った低血圧事象の副作用および重度の低血圧事象の副作用は認められていないことからも、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による低血圧事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

低血圧事象は、MD-711 の薬理学的作用（血管拡張作用）から懸念される事象であり、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「重大な副作用」の項で血圧低下について注意喚起している [1)]。MD711201 試験における低血圧の副作用の発現率は、本邦の PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験、11.8%）と比較して大きく異ならなかったこと、MD711201 試験では重篤な低血圧事象の副作用が認められていないことを踏まえると、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による低血圧事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、低血圧事象（低血圧）に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.5.6.4 失神

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で失神の有害事象の発現率は 5.0%（1/20 例）であり、副作用は認められなかった。重篤な失神の有害事象、投与中止に至った失神の有害事象および重度の失神の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.6.4.1 項参照）。

MD711201 試験における失神の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群（1.2%）と比較して低値であり、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による失神のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

失神は、MD-711 の薬理学的作用（血管拡張作用）から懸念される事象であり、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「重大な副作用」の項で注意喚起している [1)]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、失神の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による失神のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、失神に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.5.6.5 出血性事象

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で出血性事象の有害事象の発現率は 20.0%（4/20 例）であり、副作用は認められなかった。重篤な出血性事象の有害事象、投与中止に至った出血性事象の有害事象および重度の出血性事象の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.6.5.1 項参照）。

MD711201 試験における出血性事象の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群（8.0%）と比較して低値であった。発現頻度、重篤性等を踏まえ、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による出血性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

出血性事象は、MD-711 の薬理学的作用（血小板凝集抑制作用）から懸念される事象であり、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「重大な副作用」の項で注意喚起している [1)]。MD711201 試験における出血性事象の副作用の発現率は、本邦の PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験、5.9%）と比較して低値であったこと、MD711201 試験では重篤な出血性事象の副作用が認められていないことを踏まえると、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による出血性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、出血性事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.5.6.6 血小板減少性事象

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で血小板減少性事象は認められなかった。

また、RIN-PH-201 試験の MD-711 群においても、血小板減少性事象の副作用は認められなかった。

血小板減少性事象は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内臨床試験で重篤例が認められたことを理由にトレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内添付文書で「重大な副作用」の項で注意喚起していたこと[5)]、血小板減少性事象が投与経路によらず認められる可能性が否定できないことから、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書でも「重大な副作用」の項で注意喚起している[1)]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、血小板減少性事象の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による血小板減少性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、血小板減少性事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.5.6.7 好中球減少性事象

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で好中球減少性事象は認められなかった。

RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験においても、好中球減少性事象は認められなかった。

好中球減少性事象は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内臨床試験で重篤例が認められたことを理由にトレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内添付文書で「重大な副作用」の項で注意喚起していたこと[5)]、好中球減少性事象が投与経路によらず認められる可能性が否定できないことから、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書でも「重大な副作用」の項で注意喚起している[1)]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、好中球減少性事象の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による好中球減少性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、好中球減少性事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.5.6.8 甲状腺機能亢進事象

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で甲状腺機能亢進事象は認められなかった。

また、RIN-PH-201 試験の MD-711 群においても、甲状腺機能亢進事象は認められなかった。RIN-PH-202 試験では、甲状腺機能亢進事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 0.8%（1/119 例）および 0.0%（0/121 例）であり、副作用は認められなかった。

甲状腺機能亢進事象は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の市販後の副作用報告で重篤例が集積されたことを理由にトレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内添付文書で「重大な副作用」の項で注意喚起していたこと [5)]、甲状腺機能亢進事象が投与経路によらず認められる可能性が否定できないことから、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書でも「重大な副作用」の項で注意喚起している [1)]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、甲状腺機能亢進事象の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による甲状腺機能亢進事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、甲状腺機能亢進事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.6 臨床検査値の評価

2.5.5.6.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

2.5.5.6.1.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査）

血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査の要約統計量について、いずれかの評価時期で中央値が基準値下限を下回った項目は認められず、基準値上限を上回った項目は、白血球数、乳酸脱水素酵素（以下、LDH）、クレアチニン（女性）、総コレステロール、血糖、CRP、シアル化糖鎖抗原（以下、KL-6）、肺サーファクタント蛋白 A（以下、SP-A）および肺サーファクタント蛋白 D（以下、SP-D）であった。これらの項目のうち、LDH、KL-6、SP-A および SP-D は、ベースラインでも中央値が基準値上限を上回り（LDH［中央値］: 230.5 U/L［基準値上限: 222 U/L］、KL-6［中央値］: 630.5 U/mL［基準値上限: 500 U/mL］、SP-A［中央値］: 72.85 ng/mL［基準値上限：43.8 ng/mL］、SP-D［中央値］: 217.50 ng/mL［基準値上限：110.0 ng/mL］）、投与後も大きな変動は認められなかった（LDH［中央値］: 208.5～236.5 U/L、KL-6［中央値］: 496.0～640.0 U/mL、SP-A［中央値］: 71.45～85.00 ng/mL、SP-D［中央値］: 151.50～231.50 ng/mL）。白血球数、総コレステロールおよび血糖は、ベースラインでは基準値範囲内であったものの基準値上限に近く（白血球数［中央値］: 8,200.0/μL［基準値上限：9,000/μL］、総コレステロール［中央値］: 208.0 mg/dL［基準値上限: 219 mg/dL］、血糖［中央値］: 105.5 mg/dL［基準値上限: 109 mg/dL］）、投与後も大きな変動は認められなかった（白血球数［中央値］: 7,800.0～9,100.0/μL、総コレステロール［中央値］: 208.0～227.5 mg/dL、血糖［中央値］: 99.5～112.5 mg/dL）。クレアチニン（女性）は、8 週時で基準値上限を上回ったものの（0.830 mg/dL［基準値上限: 0.79 mg/dL］）、その他の評価時期では基準値範囲内で推移した（ベースライン：0.650 mg/dL、投与後：0.670～0.790 mg/dL）。CRP は、16 週時で基準値上限を上回ったものの（0.415 mg/dL［基準値上限: 0.30 mg/dL］）、その他の評価時期では基準値範囲内で推移した（ベースライン: 0.165 mg/dL、投与後：0.145～0.250 mg/dL）。

2.5.5.6.1.2 臨床検査値に関連する有害事象

全体（主要期、継続期 I）で臨床検査値に関連する有害事象は 3 例（尿潜血および血中乳酸脱水素酵素増加［1 例］、好酸球数増加［1 例］、白血球数増加および便潜血陽性［1 例］）に認められた。臨床検査値に関連する副作用は認められなかった（2.7.6.2.2.3.6.3 項参照）。

2.5.5.6.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

2.5.5.6.2.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査）

血液学的検査および血液生化学的検査の要約統計量について、各項目の中央値は、MD-711 群、プラセボ群ともに基準値範囲内で推移した。

2.5.5.6.2.2 臨床検査値に関連する有害事象

臨床検査値に関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。臨床検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

2.5.5.6.3.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査）

血液学的検査および血液生化学的検査の要約統計量について、各項目の中央値は、赤血球数およびヘモグロビンを除き、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに基準値範囲内で推移した。なお、性別・年齢別で基準値が異なる項目については、各基準値のうち、最も高い基準値下限～最も低い基準値上限の範囲内を「基準値範囲内」として評価した。赤血球数は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団において 36～108 週時の中央値（4.30～4.45×10^{12}/L）ならびに RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団において、48 週時および 72 週時の中央値（4.40～4.45×10^{12}/L）が、性別・年齢別の基準値のうち、最も高い基準値下限（4.5×10^{12}/L［12～59 歳、男性］）を下回ったものの、その程度はいずれも軽微であり、臨床検査値に関連する有害事象のうち、赤血球数減少に関連する事象は認められなかった。また、これらの評価時期における 59 歳以下の男性被験者の個々の検査値は、いずれも 12～59 歳、男性の基準値範囲内であった。ヘモグロビンは、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団において、108 週時の中央値（125 g/L）が性別・年齢別の基準値のうち、最も高い基準値下限（127 g/L［12～59 歳、男性］）を下回ったが、108 週時の検査値を有する 12～59 歳の男性被験者は 1 例のみであり、検査値は 122 g/L であった。

2.5.5.6.3.2 臨床検査値に関連する有害事象

臨床検査値に関連する重篤な有害事象は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 1 例（肝機能検査値上昇）および 1 例（血小板数減少）に認められた。臨床検査値に関連する重篤な副作用は認められなかった。

2.5.5.7 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.7.1 バイタルサイン

2.5.5.7.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

各評価時期において、安静時のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、SpO_2）のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.1 項、2.7.6.2.2.3.7.3 項参照）。

全体（主要期、継続期 I）で、バイタルサインに関連する有害事象は 3 例（血圧低下［2 例］、低血圧［1 例］）、副作用は 2 例（血圧低下）に認められた。血圧低下は、低血圧事象として 2.7.4.2.1.6.3.1 項に詳述した。

2.5.5.7.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SpO_2、呼吸数、体温）について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。バイタルサインに関連する重篤な有害事象は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 1 例（頻脈）および 2 例（徐脈、高血圧［各 1 例］）に認められた。バイタルサインに関連する重篤な副作用は認められなかった。

2.5.5.7.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SpO_2、呼吸数、体温）について、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する重篤な有害事象は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 5 例（低血圧［2 例］、徐脈、高血圧、起立性低血圧［各 1 例］）および 3 例（低血圧［2 例］、頻脈［1 例］）に認められた。バイタルサインに関連する重篤な副作用はそれぞれ 1 例（低血圧）および 2 例（低血圧、頻脈［各 1 例］）に認められた。低血圧は、低血圧事象として 2.7.4.2.1.6.3.3 項に詳述した。頻脈は、重度で、転帰は未回復であった。

2.5.5.7.2 標準 12 誘導心電図

2.5.5.7.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

標準 12 誘導心電図の異常所見は、ベースラインで 10 例に認められた。このうち、16 週時および 52 週時でも異常所見が認められた被験者は、それぞれ 10 例および 7 例であった。また、16 週時および 52 週時で認められた異常所見は、1 例を除き、いずれもベースラインと同一であった。ベースラインと異なる異常所見が認められた 1 例は、異常所見として、ベースラインでは「V1-V2 R 波増高」、16 週時および 52 週時では「完全右脚ブロック」が認められたものの、原疾患（肺高血圧症）の悪化ではないと治験責任医師に判断された。ベースラインで異常所見が認められなかった 10 例では、16 週時でも異常所見は認められなかった。52 週時では 1 例に異常所見（「非特異的 ST 上昇、左房負荷の疑い」）が認められたものの、有害事象ではないと治験責任（分担）医師に判断された。なお、MD711201 試験では異常所見のみを収集し、心拍数、PR 間隔、QT 間隔および QRS 間隔は収集しなかった。

全体（主要期、継続期 I）で、標準 12 誘導心電図に関連する有害事象は 3 例（右室不全およびうっ血性心不全［1 例］、急性心筋梗塞、心房細動および右室不全［1 例］、急性心筋梗塞［1 例］）に認められた。標準 12 誘導心電図に関連する副作用は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.2 項参照）。

2.5.5.7.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

標準 12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、QT 間隔、QRS 間隔）について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して治験薬投与に関連した意味のある変動は認められなかった。なお、16 週時における Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 3.322 ± 25.388 msec および 5.613 ± 24.203 msec であり、MD-711 群では、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日、薬食審査発 1023 第 1 号）で「規制当局が関心をもつ基準値レベル」とされている 5 msec[6]を超えなかった。

標準 12 誘導心電図に関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。標準 12 誘導心電図に関連する重篤な有害事象は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 8 例（うっ血性心不全、急性心筋梗塞、急性右室不全、不整脈、心肺不全、心停止、左室不全、右室不全［各 1 例］）および 13 例（うっ血性心不全、急性心筋梗塞、心停止、心不全、右室不全［各 2 例］、心房細動、急性心不全、心原性ショック、慢性右室不全［各 1 例］、心不全と心原性ショックは同一被験者）に認められた。標準 12 誘導心電図に関連する重篤な副作用はそれぞれ 2 例（急性心筋梗塞、急性右室不全［各 1 例］）および 2 例（うっ血性心不全、心不全［各 1 例］）に認められた。標準 12 誘導心電図に関連する重篤な副作用はいずれも重度であった。転帰は、MD-711 群の急性心筋梗塞（1 例）が死亡、MD-711 群の急性右室不全（1 例）、プラセボ群のうっ血性心不全（1 例）が未回復、プラセボ群の心不全（1 例）が回復であった。

2.5.5.7.3 体重

2.5.5.7.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

各評価時期において、体重のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.8 項参照）。

全体（主要期、継続期 I）で、体重に関連する有害事象は 2 例（体重減少［2 例］）に認められた。体重に関連する副作用は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.8 項参照）。

2.5.5.7.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

体重について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

体重に関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。体重に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.7.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

体重について、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

体重に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.7.4 呼吸機能検査

2.5.5.7.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

ベースラインの努力肺活量（以下、FVC）の測定値（平均値 ± 標準偏差）は 2.045 ± 0.718 L であった。8 週時、16 週時、24 週時および 52 週時における FVC の測定値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 0.034 ± 0.152 L、0.099 ± 0.167 L、0.081 ± 0.163 L および 0.033 ± 0.310 L であった。

各評価時期において、その他の呼吸機能検査パラメータ（1 秒量［以下、FEV_1］、全肺気量［以下、TLC］、DL_{CO}、DL_{CO}/肺胞換気量［V_A］）の測定値のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった。

2.5.5.7.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

FVC（%予測値）について、16 週時におけるベースラインからの変化量の中央値は、MD-711 およびプラセボ群で、それぞれ 1.0%および−1.0%であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で改善方向を示した。

その他の呼吸機能検査パラメータ（FEV_1、TLC、DL_{CO}）は、治験期間を通して両群間で大きく異ならなかった（2.7.4.4.4.2 項参照）。

2.5.5.7.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

FVC（%予測値）について、12 週時、48 週時および 108 週時におけるベースラインからの変化量（中央値）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 0.0%、0.0%および−4.0%、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 0.5%、2.0%および 3.0%であり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で改善方向を示した。

その他の呼吸機能検査パラメータ（FEV_1、TLC、DL_{CO}）について、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった（2.7.4.4.4.3 項参照）。

2.5.5.7.5 胸部 X 線検査、動脈血液ガス分析

2.5.5.7.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

2.5.5.7.5.1.1 胸部 X 線検査

胸部 X 線検査の異常所見は、ベースラインおよび 16 週時で 20 例全例、52 週時で 18 例中 17 例に認められた。16 週時および 52 週時で認められた異常所見は、16 週時の 1 例を除き、いずれもベースラインと同一であった。ベースラインと異なる異常所見が認められた 1 例は、肺炎（医師記載名：薬剤性肺炎の疑い）（2.5.5.5.4.1 項参照）が発現した被験者であり、認められた異常所見は、ベースラインが「両側中下肺網状影」、16 週時（主要期中止時）が「両下肺網状影（薬剤性肺炎の疑いの残存が認められる）」であった。

2.5.5.7.5.1.2 動脈血液ガス分析

16 週時および 52 週時において、動脈血液ガス分析の各検査項目（動脈血酸素飽和度、動脈血酸素分圧、$PaCO_2$）のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.6 項参照）。

2.5.5.7.6 その他の観察項目

2.5.5.7.6.1 酸素投与量

2.5.5.7.6.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

安静時の酸素使用の有無は、ベースラインで「あり」が 13 例、「なし」が 7 例であった。「なし」の 7 例のうち、12 週時から 2 例、16 週時から 1 例、20 週時から 1 例が「あり」に変更されたものの、いずれも間質性肺疾患（CPFE を含む）もしくは肺高血圧症または肺炎の治療目的であった。

各評価時期における安静時の酸素投与量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.4 項参照）。

2.5.5.7.6.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

酸素投与量について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して治験薬投与に関連した意味のある変動は認められなかった。

2.5.5.7.6.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

酸素投与量について、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに、治験期間を通して治験薬投与に関連した意味のある変動は認められなかった。

2.5.5.7.6.2 心肺症状悪化のための入院

2.5.5.7.6.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

心肺症状悪化のための入院は 7 例に認められた。入院理由は、肺炎、細菌性肺炎、急性心筋梗塞、右室不全または気管支炎治療のためであった（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）。

2.5.5.7.6.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

心肺症状悪化のための入院は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 18 例および 24 例に認められ、MD-711 群の発現例数がプラセボ群と比較して少なかった（2.7.6.1.2.2.2.2 項参照）。

2.5.5.7.6.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

心肺症状悪化のための入院は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）で、それぞれ 39 例および 36 例に認められた。

心肺症状悪化のための入院までの時間（中央値）はそれぞれ 34.60 週および 15.10 週であり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団と比較して、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で延長方向を示した（資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.4.6 参照）。

2.5.5.8 特殊な患者集団および状況下における安全性のまとめ

2.5.5.8.1 内因性要因

内因性要因として、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験［主要期］）の成績に基づき性別、年齢、間質性肺疾患の臨床分類および WHO 機能分類について、海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験）の成績に基づき性別、年齢および間質性肺疾患の臨床分類について、部分集団解析を行った。発現頻度および認められた事象の重篤性、重症度、治験薬に対する処置の観点から分析し、特筆すべき部分集団はないと考えた。

なお、腎機能障害については MD-711 の PAH 申請時に、肝機能障害についてはトレプロスチニル注射剤の初回製造販売承認申請時にそれぞれ評価済みである（2.7.4.5.1 項参照）。

2.5.5.8.2 薬物相互作用

薬物相互作用については、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の初回製造販売承認申請時に評価済みである。トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.8.3 妊娠および授乳時の使用

MD-711 の安全性評価に用いた試験において、妊娠は報告されなかった。

国内外で妊婦および授乳婦に対する安全性は確立していないため、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で、妊婦（または妊娠している可能性のある女性）に対して「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」、授乳婦に対して「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と注意喚起している [1)]。

MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていないことから、妊婦および授乳婦に対する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.8.4 過量投与

MD-711 の安全性評価に用いた試験では、過量投与は報告されなかった。

PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「過量投与」の項で、「過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する」と注意喚起している [1)]。

MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていないことから、過量投与については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「過量投与」の項で注意喚起することとする。

2.5.5.8.5 薬物乱用

MD-711 の薬物依存性を検討した非臨床試験は実施されていない。MD-711 の安全性評価に用いた試験において、MD-711 の乱用の可能性は認められていない。MD-711 は薬理学的にも構造上も、薬物乱用の可能性は低いと考えられる。また、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.8.6 離脱症状および反跳現象

MD-711 の使用に関連する離脱症状または反跳現象は知られておらず、MD-711 の安全性評価に用いた試験において、離脱症状および反跳現象に関する調査は行わなかった。

反跳現象は、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の持続投与で知られており、エポプロステノールナトリウム（静注用フローラン 0.5mg、1.5mg）、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）ともに、国内添付文書で突然の投与中止や急激な減量に関して注意喚起されている [5), 7)]。一方、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、MD-711 は間歇投与であり、血漿中トレプロスチニル濃度が検出下限未満の時点においても血行動態パラメータの反跳を示すデータは得られていないこと、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 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）において反跳を示唆する安全性上の報告はなかったこと、MD-711 の米国添付文書では反跳現象について特段の注意喚起は行われていないことを踏まえ（PAH 申請時の CTD2.7.4.5.7 項参照）、特段の注意喚起は行っていない [1)]。

国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）においても、MD711102 試験と同様に、血漿中トレプロスチニル濃度が投与後 4 時間でほぼ消失することが示されている（2.7.2.2.1.1 項参照）。また、MD711201 試験において、16 週時の治験薬投与前（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）における肺血管抵抗係数のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−5.46 ± 25.24%［−17.27, 6.36%］で、両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した+7%を下回り（2.7.3.2.1.3.1.1.1 項参照）、血行動態パラメータの反跳を示すデータは得られていな

い。また、投与中止後の有害事象を収集した MD711201 試験では、治験中止した 2 例において、投与中止後に新たな副作用は認められなかった。

以上より、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対しても、添付文書での反跳現象に関する特段の注意喚起は不要と考えた。

2.5.5.8.7 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する MD-711 の影響に関する試験は実施していない。また、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.9 市販後データ

MD-711 は、本邦において、PAH を効能又は効果として 2022 年に製造販売承認を取得し、2023 年 5 月 16 日に発売した（販売名：トレプロスト吸入液 1.74mg）。また、海外では、2023 年 7 月時点において、PAH を適応症として米国（2009 年）、イスラエル [a]（2010 年）、アルゼンチン（2015 年）およびコロンビア [a]（2023 年）、間質性肺疾患 [b] に伴う肺高血圧症を適応症として米国（2021 年）、イスラエル（2022 年）およびアルゼンチン（2023 年）で承認されている（販売名：Tyvaso）。

a：NYHA 心機能分類 III 度に限定
b：CPFE を含む。

UT 社が作成した最新の PBRER（5.3.6.1 参照）において、トレプロスチニルの国際誕生日（2002 年 5 月 21 日）から本 PBRER のデータロック時点（2023 年 5 月 21 日）までの期間において、MD-711 の累積推定曝露は 38,904 患者年であった。

本 PBRER のデータロック時点（2023 年 5 月 21 日）までの期間に報告された、自発的な情報源（文献を含む）から報告された MD-711 の市販後における重篤な副作用はのべ 13,434 件、非介入市販後試験・非自発的情報源から報告された MD-711 の市販後における重篤な副作用はのべ 2,699 件であった。最も多く報告された SOC（器官別大分類）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（自発報告・文献：2,873 件、非介入市販後試験・非自発的情報源：459 件）であった（付表 2.7.4-4 参照）。

MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、重要な安全性情報は新たに得られておらず、本 PBRER においても、ベネフィット・リスクのバランスは良好であり、ベネフィット・リスク情報に変更はないと記載されている。

2.5.5.10 安全性の結論

間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症患者におけるMD-711の安全性について、国内第II/III相試験（MD711201試験［多施設共同、非盲検、非対照試験］）および海外第II/III相試験（RIN-PH-201試験［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］、RIN-PH-202試験［RIN-PH-201試験を完了した被験者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験］）の成績に基づき評価した。

有害事象の発現率は、MD711201試験全体（主要期、継続期I）では100.0%、RIN-PH-201試験ではMD-711群およびプラセボ群でそれぞれ93.3%および91.4%、RIN-PH-202試験ではRIN-PH-201試験でMD-711群だった集団およびRIN-PH-201試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ94.1%および95.0%であった。副作用の発現率は、MD711201試験全体（主要期、継続期I）では70.0%、RIN-PH-201試験ではMD-711群およびプラセボ群でそれぞれ76.7%および63.2%、RIN-PH-202試験ではRIN-PH-201試験でMD-711群だった集団およびRIN-PH-201試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ50.4%および72.7%であり、試験間で大きく異ならなかった。MD711201試験、RIN-PH-201試験およびRIN-PH-202試験で比較的よくみられた副作用（咳嗽、頭痛、呼吸困難、浮動性めまい、咽喉刺激感、下痢、悪心、血圧低下、倦怠感）は、いずれもPAHを効能又は効果としたMD-711（トレプロスト吸入液1.74mg）の国内添付文書の「副作用」の項に記載のある事象であった[1)]。また、有害事象の発現率についてPAH患者を対象とした試験と比較すると（表 2.5.5-22参照）、MD711201試験はMD711102試験（100.0%）と比較して、RIN-PH-201試験はLRX-TRIUMPH 001試験（MD-711群：87.8%、プラセボ群：83.3%）と比較して、RIN-PH-202試験はLRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験（95.6%）と比較して、いずれも大きく異ならなかった。

死亡の発現率は、MD711201試験全体（主要期、継続期I）では0.0%、RIN-PH-201試験ではMD-711群およびプラセボ群でそれぞれ6.1%および7.4%、RIN-PH-202試験ではRIN-PH-201試験でMD-711群だった集団およびRIN-PH-201試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ24.4%および27.3%であり、MD711201試験の発現率は、RIN-PH-201試験と比較して低値であった。また、死亡の発現率についてPAH患者を対象とした試験と比較すると（表 2.5.5-22参照）、MD711201試験は、MD711102試験（0.0%）と異ならなかった。RIN-PH-201試験は、LRX-TRIUMPH 001試験（MD-711群：0.0%、プラセボ群：0.8%）と同様に両群間で大きく異ならなかった。RIN-PH-202試験は、LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験（10.7%）と比較して高値であったものの、半数以上は原疾患悪化が死因と判断された。なお、MD711201試験では、継続期IIで死亡が1例（高炭酸ガス血症）認められたものの、治験責任医師によって、高炭酸ガス血症は原疾患の悪化に伴って発現した事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現率は、MD711201試験全体（主要期、継続期I）では40.0%、RIN-PH-201試験ではMD-711群およびプラセボ群でそれぞれ23.3%および25.8%、RIN-PH-202試験ではRIN-PH-201試験でMD-711群だった集団およびRIN-PH-201試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ55.5%および53.7%であった。重篤な副作用（死

亡に至った副作用を含む）の発現率は、MD711201 試験全体（主要期、継続期 I）では 5.0%、RIN-PH-201 試験では MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 8.0%および 6.1%、RIN-PH-202 試験では RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 9.2%および 13.2%であり、MD711201 試験の発現率は、RIN-PH-201 試験と同程度であった。MD711201 試験全体（主要期、継続期 I）では、重篤な副作用が 1 例（肺炎［医師記載名：薬剤性肺炎の疑い］）に認められたものの、「薬剤性肺炎」の確定診断には至っていないことならびに海外における臨床試験および市販後の情報等から、肺炎（薬剤性肺炎）は MD-711 による新たなリスクとなるとは考えなかった。また、重篤な有害事象について PAH 患者を対象とした試験と比較すると（表 2.5.5-22 参照）、MD711201 試験は、MD711102 試験（5.9%）と比較して高値であったものの、重篤な副作用の発現率は、MD711102 試験（0.0%）と比較して大きく異ならなかった。RIN-PH-201 試験は、LRX-TRIUMPH 001 試験（MD-711 群：7.8%、プラセボ群：10.8%）と同様に両群間で大きく異ならなかった。RIN-PH-202 試験は、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験（51.5%）と比較して大きく異ならなかった。

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性事象と全身性事象に大別し、分析した。さらに、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象、甲状腺機能亢進事象）[1)]も注目すべき有害事象とし、分析した。その結果、発現頻度、重篤性等の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による各事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。また、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による各事象のリスクは、発現頻度、重篤性等の観点から、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上を踏まえ、低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象および甲状腺機能亢進事象について、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等での新たな注意喚起は不要と考えた。

臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特筆すべき問題は認められなかった。

以上、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験の成績から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 の安全性プロファイルは許容可能と考えられ、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し特段の懸念は認められなかった。

表 2.5.5-22　PAH 患者を対象とした試験との比較（安全性解析対象集団）

対象	間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者										PAH 患者						
国内／海外	国内		海外								国内		海外				
試験番号	MD711201 試験		RIN-PH-201 試験		RIN-PH-202 試験						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
	全体		MD-711 群		プラセボ群		RIN-PH-201 試験の投与群				全体		全体		MD-711 群		プラセボ群		全体
							MD-711 群		プラセボ群										
	(20 例)		(163 例)		(163 例)		(119 例)		(121 例)		(242 例)		(17 例)		(115 例)		(120 例)		(206 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	20	(100.0)	152	(93.3)	149	(91.4)	112	(94.1)	115	(95.0)	229	(94.6)	17	(100.0)	101	(87.8)	100	(83.3)	197	(95.6)
副作用	14	(70.0)	125	(76.7)	103	(63.2)	60	(50.4)	88	(72.7)	149	(61.6)	17	(100.0)	88	(76.5)	65	(54.2)	130	(63.1)
死亡	0	(0.0)	10	(6.1)	12	(7.4)	29	(24.4)	33	(27.3)	62	(25.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	22	(10.7)
重篤な有害事象	8	(40.0)	38	(23.3)	42	(25.8)	66	(55.5)	65	(53.7)	133	(55.0)	1	(5.9)	9	(7.8)	13	(10.8)	106	(51.5)

投与期間(評価期間)は、MD711201 試験が最大 52 週、RIN-PH-201 試験が 16 週、RIN-PH-202 試験が平均 70.5 週、最大 158 週(RIN-PH-201 試験における MD-711 の投与期間を含む)、MD711102 試験が 52 週、LRX-TRIUMPH 001 試験が 12 週、LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験が平均 2.3 年、最大 5.4 年(LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む)であった。

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-1、資料番号 5.3.5.1.1 Table 12-3 および Table 12-6、資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-3 および Table 12-6 ならびに PAH 申請時の表 2.7.4-18、表 2.7.4-19 および表 2.7.4-20 より作成

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患または症状

肺高血圧症は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、安静時の mean PAP が 25 mmHg 以上の場合と定義されている。間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症は、病因・病態から肺高血圧症を 5 つの群に分類した中の第 3 群「肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症」に該当し、発症には HPV、肺実質障害に伴う細動脈および毛細血管の圧排または閉塞ならびに血管壁のリモデリングなどが関連する [1]。HPV は、換気の良い肺胞領域に血流を再分配し、換気血流比不均等による低酸素血症の悪化を是正する重要な生理的調節機能である一方、その結果として肺動脈圧および PVR を上昇させる [2),3)]。また、間質における線維化病変が進展する微小環境では、PAH と同様のサイトカインおよび成長因子の発現があり、これらの因子は、線維化の亢進とともに肺血管のリモデリングを誘導することが多くの研究で示唆されている [4)]。

間質性肺疾患および CPFE において肺高血圧症の合併は予後不良因子であり、海外では、特発性肺線維症に伴う肺高血圧症患者における 1 年死亡率は 28.0%で、肺高血圧症を合併していない特発性肺線維症患者（5.5%）と比較して有意に高かったことが報告されている（p=0.002）[5)]。本邦では、特発性肺線維症患者の平均生存期間は 61～69 ヵ月 [6)]、特発性肺線維症に伴う肺高血圧症患者の平均生存期間は 2.5～3.5 年であると報告されている [3)]。また、海外では、CPFE に伴う肺高血圧症患者における 5 年生存率は 25%で、肺高血圧症を合併していない CPFE 患者（75%）と比較して有意に低かったことが報告されている（p=0.03）[7)]（2.5.1.2.1 項参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症は予後不良であることから早期の治療介入が必要と考えられるが、本邦において、本疾患を効能又は効果とした医薬品は製造販売承認されていない。本疾患に対しては、「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」では、低酸素血症をきたしている症例に対する酸素療法ならびに浮腫などの右心不全症状を有する症例に対する減塩、安静および利尿薬の使用が推奨されている。肺血管拡張薬については、肺高血圧症進展の背景となる病態において、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症は PAH との共通点を有し、肺血管拡張薬が PAH だけでなく間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対しても有効な可能性があることから、考慮可とされている。しかしながら、肺血管拡張薬を経口投与すると、全身循環に移行することから HPV が解除され、障害されている肺胞への血流量が増加、その結果、換気の良い肺胞への血流量が相対的に減少し、換気血流比不均等が悪化・低酸素血症も進行すると考えられ、肺血管拡張薬（経口剤）を用いた多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験 [8),9),10),11),12),13),14)]では、いずれも有効性は認められておらず、安全性上の理由で中止された試験もあった。一方、肺血管拡張薬の吸入剤では、肺に薬剤が直接届くことから全身性有害事象の発現リスクが低く、HPV が解除されることによる換気血流比不均等も生じにくいと考えられている [15)]。MD-711 は、有効成分であるトレプロスチニルが血管拡張作用

および血小板凝集抑制作用によって肺動脈の収縮および血栓形成を抑制し、肺動脈圧およびPVR を低下させることで PAH に対する有効性を示すと考えられていること[16]、本剤の投与経路が吸入で、換気血流比不均等が生じにくいと考えられることから、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する有効性も期待できると考えられ、ESC/ERS が作成した「ESC/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2022」[17]において、MD-711 の間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する推奨度は、肺血管拡張薬として唯一、重症度を問わず「IIb（May be considered）」に位置付けられている（2.5.1.2.2 項参照）。

2.5.6.2 ベネフィット

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 の有効性は、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験［多施設共同、非盲検、非対照試験］）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験［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］、RIN-PH-202 試験［RIN-PH-201 試験を完了した被験者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験］）の成績に基づき評価した（表 2.5.4-1 参照）。

2.5.6.2.1 肺血行動態の改善効果

MD711201 試験では「16 週時における PVRI のベースラインからの変化率」を主要エンドポイントに設定した。本エンドポイントについては、無治療では PVRI が経時的に悪化すると想定されることを踏まえ、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象としたボセンタンの海外第 IV 相試験（BPHIT 試験）におけるプラセボ群の成績に基づき閾値を+7%と設定した[8]（2.5.4.2.3.1.1（1）項参照）。

MD711201 試験において、16 週時における PVRI のベースラインからの変化率（最良値）の平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］は−40.14 ± 27.69%［−53.10, −27.18%］であった。変化率（最良値）の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、事前に規定した閾値+7%を下回り、MD-711 の有効性が確認されたと判断した。

また、両側 95%信頼区間の上限は 0%も下回り、統計学的に有意な低下が認められた。さらに変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限は、最良値のみならず、16 週時の治験薬投与前、投与後 15 分および投与後 30 分のいずれの時点においても+7%を下回った（2.5.4.3.2.1.1.1 項参照）。

PVR は、間質性肺疾患患者ならびに肺疾患および／または低酸素血症に伴う肺高血圧症患者（再改訂版肺高血圧症臨床分類第 3 群）の予後を示唆すると報告されている[18), 19)]。間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において MD-711 の投与により確認された PVRI の改善効果は生命予後の改善を示唆し、臨床的意義を有すると考えた。

2.5.6.2.2 運動耐容能の改善効果

MD711201 試験および RIN-PH-201 試験では「16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量」を主要エンドポイントに設定した。RIN-PH-201 試験において、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の Hodges-Lehman 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 21.0 m［7.0, 37.0 m］であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で統計学的に有意に大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0043）（2.5.4.3.2.2.1.1 項参照）。MD711201 試験において、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値［両側 95%信頼区間］は 13.00 m［−15.0, 49.0 m］であった。MD711201 試験の中央値［両側 95%信頼区間］を RIN-PH-201 試験の主要な解析における MD-711 群の中央値［両側 95%信頼区間］（6.0 m［0.0, 14.0 m］）と比較した結果、各試験における中央値の両側 95%信頼区間は互いの中央値を含み、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の成績の類似性が確認されたと判断した。また、MD711201 試験における変化量の中央値は 0 を上回り、改善方向を示した（2.5.4.3.2.1.1.2 項参照）。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において、6 分間歩行距離が予後を示唆すると報告されていること [18]、無治療では 6 分間歩行距離が経時的に悪化すると想定され、実際に無治療の特発性肺線維症患者では 6 分間歩行距離が経時的に短縮することが報告されていること [13]、6 分間歩行距離が短縮した特発性肺線維症患者において死亡リスクの増加が報告されていること [20]を踏まえると、MD-711 の投与により確認された 6 分間歩行距離の延長は、臨床的意義を有すると考えた。

また、間質性肺疾患の臨床分類、WHO 機能分類等について行った MD711201 試験および RIN-PH-201 試験それぞれの主要エンドポイントについての部分集団解析において、明らかに有効性の欠如が懸念されるような特筆すべき集団はないと考えた（2.5.4.3.3.3 項参照）。なお、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験では、肺高血圧症の基礎疾患としてすべての間質性肺疾患の臨床分類について検討できなかったものの、肺高血圧症の発症機序が間質性肺疾患の臨床分類によらず共通し、肺高血圧症進展の背景となる病態においては PAH との共通点を有すること、MD-711 の PAH に対して有効性を示す作用機序、MD-711 の投与経路が吸入で、換気血流比不均等が生じにくいと考えられることを踏まえると（2.5.6.1.2 項参照）、MD-711 の作用機序および投与経路から、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症に対する MD-711 の有効性は、間質性肺疾患の臨床分類によらず期待できると考えた。

2.5.6.2.3 効果の持続

MD711201 試験（継続期 I）において、ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）は、52 週時までの各評価時期において 0 を上回り、16 週時で認められた改善方向を維持した。

RIN-PH-202 試験において、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団では、ピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量（中央値）は、36 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 週時）までの各評価時期において 0 を上回り、改善方向を維持した（2.5.4.4 項参照）。

以上、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において、MD-711 の 16 週間の投与により臨床的意義を有する治療効果が確認された。また、MD711201 試験および RIN-PH-202 試験において、効果の持続が確認された。

2.5.6.3 リスク

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 の安全性は、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験の成績に基づき評価した（表 2.5.5-1 参照）。

MD711201 試験全体（主要期、継続期 I）の副作用、死亡および重篤な副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群と比較して低値または同程度であった。また、MD711201 試験全体（主要期、継続期 I）、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験で比較的よくみられた副作用（咳嗽、頭痛、呼吸困難、浮動性めまい、咽喉刺激感、下痢、悪心、血圧低下、倦怠感）は、いずれも PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書に記載のある事象であった [21]。

MD711201 試験全体（主要期、継続期 I）で死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は 1 例（肺炎［医師記載名：薬剤性肺炎の疑い］）に認められたものの、「薬剤性肺炎」の確定診断には至っていないことならびに海外における臨床試験および市販後の情報等から、肺炎（薬剤性肺炎）は MD-711 による新たなリスクとなるとは考えなかった。

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性事象と全身性事象に大別し、分析した。さらに、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象、甲状腺機能亢進事象）[21]も注目すべき有害事象とし、分析した。その結果、発現頻度、重篤性等の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による各事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。また、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による各事象のリスクは、発現頻度、重篤性等の観点から、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上を踏まえ、低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象および甲状腺機能亢進事象について、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等での新たな注意喚起は不要と考えた。

臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特筆すべき問題は認められなかった。

以上、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験の成績から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 の安全性プロファイルは許容可能と考えられ、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し特段の懸念は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

MD-711 は、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対して、肺血行動態および運動耐容能の改善効果を示し、生命予後の改善が期待できると考える。安全性については、MD-711 による新たなリスクとなるものはなく、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 により想定されるリスクは、PAH 患者で認められた発現状況を超えるものではないと考えたことから、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書と同様の注意喚起により管理可能と考える。

以上、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において、臨床的意義を有する治療効果が確認されたこと、安全性については、MD-711 の安全性プロファイルは許容可能と考えられ、PAH 患者を対象とした臨床試験の成績と比較し特段の懸念は認められなかったことから、MD-711 によるベネフィットはリスクを上回ると考えた。間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症は予後不良であり、早期の治療介入が必要と考えられるが、本邦において、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症を効能又は効果とした医薬品は製造販売承認されていない。MD-711 は間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対して臨床的意義を有する治療効果が示された初めての肺血管拡張薬であり、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症の治療に貢献できることが期待される。

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 2.5.1 製品開発の根拠で引用した参考文献

1）一般社団法人日本循環器学会 [Internet]. Tokyo: 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）; [cited 2023 Jun 29]; [114 pages]. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf.
＜資料番号 5.4.1＞

2）久保惠嗣. 間質性肺疾患診療マニュアル. 改訂第 3 版. 東京: 南江堂; 2020. p. 2-8, 209-19.
＜資料番号 5.4.12＞

3）特発性間質性肺炎（指定難病 85）[Internet]. 難病情報センター; [cited 2023 Jun 30]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/156.
＜資料番号 5.4.13＞

4）中村一文, 赤木達, 岩野貴之, 江尻健太郎, 杜徳尚, 伊藤浩ら. 肺循環の生理と肺動脈性肺高血圧症の病態生理からみたその治療. Cardiovasc Anesth. 2021, 25(1):7-12.
＜資料番号 5.4.50＞

5）市村康典, 田邉信宏, 巽浩一郎. Topics 5 間質性肺炎に伴う肺高血圧症の診断と治療の進歩.日呼吸誌.2014, 3(4):492-7.
＜資料番号 5.4.15＞

6）巽浩一郎, 田邉信宏, 坂尾誠一郎. V. 呼吸器疾患による肺高血圧症. 日内会誌. 2018, 107(2):226-33.
＜資料番号 5.4.51＞

7）Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2006 Mar;129(3):746-52.
＜資料番号 5.4.14＞

8）Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 1;190(7):773-9.
＜資料番号 5.4.16＞

9）Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiration. 2013;85(6):456-63.
＜資料番号 5.4.17＞

10）Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005 Oct;26(4):586-93.
＜資料番号 5.4.18＞

11）Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. Respirology. 2015 Jul;20(5):805-12.
＜資料番号 5.4.19＞

12）Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 15;190(2):208-17.
＜資料番号 5.4.2＞

13）Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med. 2019 Sep;7(9):780-90.
＜資料番号 5.4.3＞

14）Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2010 Aug 12;363(7):620-8.
＜資料番号 5.4.4＞

15）King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jan 1;177(1):75-81.
＜資料番号 5.4.5＞

16）King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jul 1;184(1):92-9.
＜資料番号 5.4.6＞

17）Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med. 2013 May 7;158(9):641-9.
＜資料番号 5.4.7＞

18）Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. Eur Respir J. 2013 Dec;42(6):1622-32.
＜資料番号 5.4.8＞

19）Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension--clinical management. BMC Res Notes. 2013;6 Suppl 1(Suppl 1):S2.
＜資料番号 5.4.20＞

20）Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, et al. The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study. Pulm Circ. 2016 Dec;6(4):524-31.
＜資料番号 5.4.21＞

21）Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2200879.
＜資料番号 5.4.11＞

22）Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801914.
＜資料番号 5.4.9＞

23）持田製薬株式会社. トレプロスト®吸入液 1.74mg 医薬品インタビューフォーム. 2024 年 4 月改訂（第 2 版）.
＜添付せず＞

24）Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2021 Jan 28;384(4):325-34.
＜資料番号 5.4.10＞

2.5.7.2　2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価で引用した参考文献

該当資料なし

2.5.7.3　2.5.3 臨床薬理に関する概括評価で引用した参考文献

1）持田製薬株式会社. トレプロスト®吸入液 1.74mg 添付文書. 2024 年 4 月改訂（第 3 版）.
＜添付せず＞

2.5.7.4　2.5.4 有効性の概括評価で引用した参考文献

1）Chebib N, Mornex JF, Traclet J, Philit F, Khouatra C, Zeghmar S, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. Pulm Circ. 2018 Apr-Jun;8(2):2045894018775056.
＜資料番号 5.4.22＞

2）西村浩一. 間質性肺炎の多面的評価―運動能力，健康関連 QoL および呼吸困難について―. 日呼ケアリハ学誌. 2010;20(1):3-10.
＜資料番号 5.4.23＞
3）松原広己. I 変貌する肺高血圧診療：治療のゴールが変わる. 伊藤浩，松原広己編. 新 肺高血圧症診療マニュアル―根治を目指す最新の治療方針. 東京: 南江堂; 2017. p.2-6.
＜資料番号 5.4.24＞
4）Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med. 2013 May 7;158(9):641-9.
＜資料番号 5.4.7＞
5）du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011 May 1;183(9):1231-7.
＜資料番号 5.4.25＞
6）Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. Thorax. 2009 Oct;64(10):883-8.
＜資料番号 5.4.26＞
7）Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 15;190(2):208-17.
＜資料番号 5.4.2＞
8）一般社団法人日本心不全学会 [Internet]. Tokyo: 血中 BNP や NT-proBNP を用いた心不全診療に関するステートメント 2023 年改訂版; [cited 2023 Oct 25]; [4 pages]. Available from: http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp20231017.html.
＜資料番号 5.4.27＞
9）King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jan 1;177(1):75-81.
＜資料番号 5.4.5＞

2.5.7.5　2.5.5 安全性の概括評価で引用した参考文献

1）持田製薬株式会社. トレプロスト®吸入液 1.74mg 添付文書. 2024 年 4 月改訂（第 3 版）.
＜添付せず＞
2）杉野圭史，坪井永保，本間栄. 間質性肺炎の合併症対策. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2020;29(1):43-9.
＜資料番号 5.4.28＞
3）Noga Rogalla. UNITED THERAPEUTICS CORPORATION:Review of Global Database for Drug-induced Pneumonia. United Therapeutics Corp. 2023 United Therapeutics Corp. 社内資料.
＜資料番号 5.4.29＞
4）United Therapeutics Corp. TYVASO® PRESCRIBING INFORMATION. 2022 年 5 月改訂.
＜資料番号 5.4.30＞
5）持田製薬株式会社. トレプロスト®注射液 20mg、同注射液 50mg、同注射液 100mg、同注射液 200mg 添付文書. 2023 年 11 月改訂（第 4 版、再審査結果）.
＜添付せず＞
6）厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 薬食審査発 1023 第 1 号. 平成 21 年 10 月 23 日.
＜添付せず＞

7）グラクソ・スミスクライン株式会社. 静注用フローラン 0.5mg、同 1.5mg 添付文書. 2020 年 4 月改訂（第 3 版）.

＜添付せず＞

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

1）一般社団法人日本循環器学会 [Internet]. Tokyo: 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）; [cited 2023 Jun 29]; [114 pages]. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf.

＜資料番号 5.4.1＞

2）中村一文, 赤木達, 岩野貴之, 江尻健太郎, 杜徳尚, 伊藤浩ら. 肺循環の生理と肺動脈性肺高血圧症の病態生理からみたその治療. Cardiovasc Anesth. 2021, 25(1):7-12.

＜資料番号 5.4.50＞

3）市村康典, 田邉信宏, 巽浩一郎. Topics 5 間質性肺炎に伴う肺高血圧症の診断と治療の進歩.日呼吸誌.2014, 3(4):492-7.

＜資料番号 5.4.15＞

4）巽浩一郎, 田邉信宏, 坂尾誠一郎. V. 呼吸器疾患による肺高血圧症. 日内会誌. 2018, 107(2):226-33.

＜資料番号 5.4.51＞

5）Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2006 Mar;129(3):746-52.

＜資料番号 5.4.14＞

6）特発性間質性肺炎（指定難病 85）[Internet]. 難病情報センター; [cited 2023 Jun 30]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/156.

＜資料番号 5.4.13＞

7）Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005 Oct;26(4):586-93.

＜資料番号 5.4.18＞

8）Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 15;190(2):208-17.

＜資料番号 5.4.2＞

9）Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med. 2019 Sep;7(9):780-90.

＜資料番号 5.4.3＞

10）Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2010 Aug 12;363(7):620-8.

＜資料番号 5.4.4＞

11）King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jan 1;177(1):75-81.

＜資料番号 5.4.5＞

12）King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jul 1;184(1):92-9.

＜資料番号 5.4.6＞

13）Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med. 2013 May 7;158(9):641-9.

＜資料番号 5.4.7＞
14）Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. Eur Respir J. 2013 Dec;42(6):1622-32.
＜資料番号 5.4.8＞
15）Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801914.
＜資料番号 5.4.9＞
16）持田製薬株式会社. トレプロスト®吸入液 1.74mg 医薬品インタビューフォーム. 2024 年 4 月改訂（第 2 版）.
＜添付せず＞
17）Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2200879.
＜資料番号 5.4.11＞
18）Chebib N, Mornex JF, Traclet J, Philit F, Khouatra C, Zeghmar S, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. Pulm Circ. 2018 Apr-Jun;8(2):2045894018775056.
＜資料番号 5.4.22＞
19）Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. Thorax. 2009 Oct;64(10):883-8.
＜資料番号 5.4.26＞
20）du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011 May 1;183(9):1231-7.
＜資料番号 5.4.25＞
21）持田製薬株式会社. トレプロスト®吸入液 1.74mg 添付文書. 2024 年 4 月改訂（第 3 版）.
＜添付せず＞