MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

持田製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 6
2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 7
2.7.3.1.2 試験デザインの概略 8
2.7.3.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 8
2.7.3.1.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 8
2.7.3.1.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 9
2.7.3.1.3 有効性評価指標 9
2.7.3.1.3.1 血行動態パラメータ（MD711201 試験） 10
2.7.3.1.3.1.1 PVRI 10
2.7.3.1.3.1.2 PVRI 以外の血行動態パラメータ 10
2.7.3.1.3.2 6 分間歩行距離（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験） 11
2.7.3.1.3.3 NT-proBNP 濃度（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験） 11
2.7.3.1.3.4 WHO 機能分類（MD711201 試験） 12
2.7.3.1.3.5 QOL（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験） 12
2.7.3.1.3.6 DSP（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験） 13
2.7.3.1.3.7 臨床症状悪化までの時間（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験） 13
2.7.3.1.3.8 間質性肺疾患増悪までの時間（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験） 13
2.7.3.1.4 有効性解析対象集団 13
2.7.3.1.5 有効性解析の統計手法 14
2.7.3.1.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 14
2.7.3.1.5.1.1 主要エンドポイントの解析 14
2.7.3.1.5.1.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率 14
（1） 主要な解析 14
（2） 感度分析 14
2.7.3.1.5.1.1.2 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 15
（1） 主要な解析 15
（2） 感度分析 15
2.7.3.1.5.1.2 副次エンドポイントの解析 15
2.7.3.1.5.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 16
2.7.3.1.5.2.1 主要エンドポイントの解析 16
2.7.3.1.5.2.2 副次エンドポイントおよびその他のエンドポイントの解析 16
2.7.3.1.5.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 16

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 17
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳および解析対象集団 17
2.7.3.2.1.2 人口統計学的および他の基準値の特性 17
2.7.3.2.1.3 有効性の結果 20
2.7.3.2.1.3.1 主要エンドポイント 20
2.7.3.2.1.3.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率 20
2.7.3.2.1.3.1.1.1 主要な解析 20
2.7.3.2.1.3.1.1.2 感度分析 21
(1) 感度分析 1 21
(2) 感度分析 2 22
2.7.3.2.1.3.1.1.3 その他の解析 23
2.7.3.2.1.3.1.2 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 24
2.7.3.2.1.3.1.2.1 主要な解析 24
2.7.3.2.1.3.1.2.2 感度分析 25
(1) 感度分析 1 25
(2) 感度分析 2 25
2.7.3.2.1.3.2 副次エンドポイント 26
2.7.3.2.1.3.2.1 16 週時における血行動態パラメータのベースラインからの変化率および変化量 26
2.7.3.2.1.3.2.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化量 26
2.7.3.2.1.3.2.1.2 16 週時における PVR のベースラインからの変化率および変化量 27
2.7.3.2.1.3.2.1.3 16 週時における肺動脈圧のベースラインからの変化量および変化率 ..27
2.7.3.2.1.3.2.1.4 16 週時における CO および CI のベースラインからの変化量および変化率 29
2.7.3.2.1.3.2.1.5 16 週時におけるその他の血行動態パラメータのベースラインからの変化量および変化率 30
2.7.3.2.1.3.2.2 4 週時、8 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 33
2.7.3.2.1.3.2.3 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 36
2.7.3.2.1.3.2.4 8 週時、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 37
2.7.3.2.1.3.2.5 8 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化 38
2.7.3.2.1.3.2.6 16 週時および 52 週時における SGRQ のベースラインからの変化量 40
2.7.3.2.1.3.2.7 4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における DSP のベースラインからの変化量 41

2.7.3.2.1.3.2.8 臨床症状悪化までの時間 42
2.7.3.2.1.3.2.9 間質性肺疾患増悪までの時間 44
2.7.3.2.1.3.3 個別症例についての分析 45
2.7.3.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 47
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳および解析対象集団 47
2.7.3.2.2.2 人口統計学的および他の基準値の特性 47
2.7.3.2.2.3 有効性の結果 49
2.7.3.2.2.3.1 主要エンドポイント 49
2.7.3.2.2.3.1.1 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 49
2.7.3.2.2.3.2 副次エンドポイント 51
2.7.3.2.2.3.2.1 8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化 51
2.7.3.2.2.3.2.2 臨床症状悪化までの時間 53
2.7.3.2.2.3.2.3 4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 56
2.7.3.2.2.3.2.4 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 57
2.7.3.2.2.3.3 その他のエンドポイント 57
2.7.3.2.2.3.3.1 16 週時における SGRQ のベースラインからの変化量 57
2.7.3.2.2.3.3.2 4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における DSP のベースラインからの変化量 59
2.7.3.2.2.3.3.3 間質性肺疾患増悪までの時間 61
2.7.3.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 63
2.7.3.2.3.1 被験者の内訳および解析対象集団 63
2.7.3.2.3.2 人口統計学的および他の基準値の特性 63
2.7.3.2.3.3 有効性の結果 65
2.7.3.2.3.3.1 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 分間歩行距離のベースラインからの変化量 65
2.7.3.2.3.3.2 48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 70
2.7.3.2.3.3.3 48 週時および 108 週時における SGRQ のベースラインからの変化量 72
2.7.3.2.3.3.4 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 DSP のベースラインからの変化量 74
2.7.3.2.3.3.5 間質性肺疾患増悪までの時間 76
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.3.3.1 内因性および外因性民族的要因の異同 78
2.7.3.3.1.1 内因性民族的要因 78

2.7.3.3.1.2 外因性民族的要因 78
2.7.3.3.2 試験デザインの異同 79
2.7.3.3.2.1 対象疾患 79
2.7.3.3.2.2 人口統計学的特性および他の基準値の特性に関する組入れ基準 79
2.7.3.3.2.3 併用治療に関する基準 80
2.7.3.3.3 人口統計学的および他の基準値の特性 82
2.7.3.3.4 治験薬の投与量 85
2.7.3.3.5 治験中止率 87
2.7.3.3.6 全有効性試験の結果の比較検討 87
2.7.3.3.6.1 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 87
2.7.3.3.6.2 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 87
2.7.3.3.6.3 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量 88
2.7.3.3.6.4 臨床症状悪化までの時間 88
2.7.3.3.7 部分集団における結果の比較 89
2.7.3.3.7.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 89
2.7.3.3.7.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率 89
2.7.3.3.7.1.2 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 90
2.7.3.3.7.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 94
2.7.3.3.7.2.1 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 94
2.7.3.3.7.3 部分集団解析のまとめ 95
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 96
2.7.3.4.1 本邦における推奨用法・用量について 96
2.7.3.4.2 推奨用法・用量を支持する臨床試験成績 97
2.7.3.4.2.1 有効性 97
2.7.3.4.2.2 安全性 97
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 98
2.7.3.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 99
2.7.3.5.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 99
2.7.3.6 付録 100

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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
BSA	Body surface area	体表面積
CI	Cardiac index	心係数
CO	Cardiac output	心拍出量
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
diastolic PAP	Diastolic pulmonary arterial pressure	肺動脈拡張期圧
DL_{CO}	Diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
DSP	Distance saturation product	6 分間歩行距離と最低経皮的動脈血酸素飽和度の積
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ITT	Intention-to-treat	治療しようとした全例を対象とする解析
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
mean PAP	Mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
mean RAP	Mean right arterial pressure	平均右心房圧
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	経時的に繰り返し（反復）測定された値に対し、混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析
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
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	Quality of life	生活の質
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	―
SpO_2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SvO_2	Mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	Systemic vascular resistance	体血管抵抗
SVRI	Systemic vascular resistance index	体血管抵抗係数
systolic PAP	Systolic pulmonary arterial pressure	肺動脈収縮期圧
UT	United Therapeutics	-
WHO	World health organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

MD-711 の有効性評価に用いた試験の概略を表 2.7.3-1 に示した。

間質性肺疾患または気腫合併肺線維症（以下、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 2.7.3 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 2.7.3-1 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。

2.7.3.1.2 試験デザインの概略

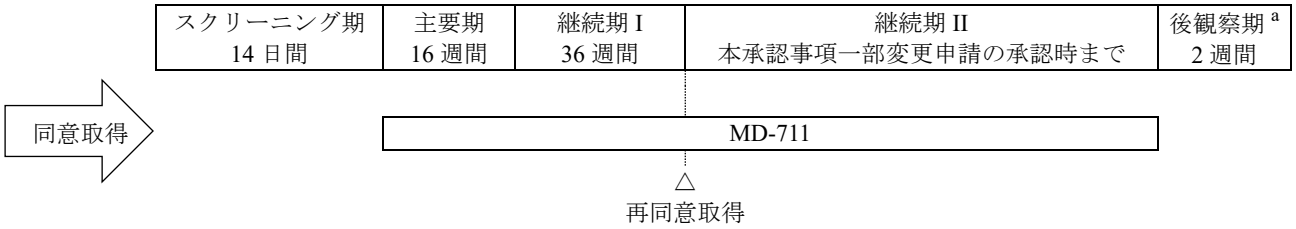
2.7.3.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

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。

試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示した。

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。開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 または 2 吸入に減量した。減量後の用量においても被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、治験薬の投与を中止した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 12 吸入まで漸増し、維持した。増量は 3 日間以上各用量を投与した上で、1 回量として 1 吸入ずつ行った。また、治験期間を通じて、忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を減量し、減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師が増量が適切と判断した場合、減量前の用量を超えない範囲で増量した。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。

図 2.7.3-1 MD711201 試験のデザインの概略



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

MD711201 試験は、本申請時点で継続中である。本 2.7.3 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。

2.7.3.1.2.2 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。開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 または 2 吸入に減量した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合は漸増し、1 回量の目標用量は 9 吸入、最高用量は 12 吸入とした。

2.7.3.1.2.3 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。本試験期間中に MD-711 が間質性肺疾患[a]に伴う肺高血圧症を適応症として承認され、治験依頼者が治験全体を終了したことから、投与期間は、結果として平均 62.5 週、最長 155 週であった。開始時の 1 回量は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった被験者、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった被験者ともに 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 または 2 吸入に減量した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 15 吸入まで漸増した。

a：CPFE を含む。

2.7.3.1.3 有効性評価指標

有効性評価指標を表 2.7.3-2 に示した。MD711201 試験における主要エンドポイントは、「16 週時における肺血管抵抗係数（以下、PVRI）のベースラインからの変化率」および「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」とした。RIN-PH-201 試験における主要エンドポイントは、「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」とした。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。

表 2.7.3-2 有効性評価指標

評価指標	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	RIN-PH-202 試験
PVRI	◎	-	-
ピーク時 6 分間歩行距離(16 週時)	◎	◎	-
PVRI 以外の血行動態パラメータ	○	-	-
ピーク時 6 分間歩行距離(16 週時以外)	○	○、△	○
トラフ時 6 分間歩行距離	○	○	-
NT-proBNP 濃度	○	○、△	○
WHO 機能分類	○	-	-
QOL	○	△	○
DSP	○	△	○
臨床症状悪化までの時間	○	○	-
間質性肺疾患増悪までの時間	○	△	△[a]

NT-proBNP：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、DSP：6 分間歩行距離と最低経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2)の積

ピーク時：治験薬投与後 10～60 分、トラフ時：直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後

◎：主要エンドポイント、○：副次エンドポイント、△：その他のエンドポイント

a：安全性評価項目として評価

2.7.3.1.3.1 血行動態パラメータ（MD711201 試験）

血行動態パラメータは、客観的な指標として、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症と肺高血圧症としての臨床像が同様である肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）に対する治療薬の重要な評価指標の一つとして用いられてきた指標である。

2.7.3.1.3.1.1 PVRI

PVRI は、右心カテーテル検査で測定された平均肺動脈圧（以下、mean PAP）と肺動脈楔入圧（以下、PAWP）の差を心拍出量（以下、CO）で除して算出した肺血管抵抗（以下、PVR）を、体表面積（以下、BSA）で補正した値である。

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),2)]、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。

MD711201 試験では、PVRI を 16 週時および 52 週時に評価した。16 週時では、治験薬投与前（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）、投与後 15 分および投与後 30 分の 3 時点で評価し、投与後 15 分または投与後 30 分の値のうち、より低い値を投与後最良値として採用した。52 週時は、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合のみ評価した。

2.7.3.1.3.1.2 PVRI 以外の血行動態パラメータ

MD711201 試験では、PVRI 以外の血行動態パラメータとして PVR、mean PAP、肺動脈拡張期圧（以下、diastolic PAP）、肺動脈収縮期圧（以下、systolic PAP）、CO、心係数（以下、CI）、体血管抵抗（以下、SVR）、体血管抵抗係数（以下、SVRI）、平均右心房圧（以下、mean RAP）、PAWP および混合静脈血酸素飽和度（以下、SvO_2）を 16 週時および 52 週時に評価した。16 週時では、治験薬投与前（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後）、投与後 15 分および投与後 30 分の 3 時点評価し、投与後 15 分または投与後 30 分の値のうち、PVR、mean PAP、diastolic PAP、systolic PAP、SVR、SVRI、mean RAP および PAWP についてはより低い値、CO、CI および SvO_2 についてはより高い値を投与後最良値として採用した。52 週時は、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合のみ評価した。

PVR、CI、SVR および SVRI の算出方法を表 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-3　PVR、CI、SVR および SVRI の算出方法

	算出方法
PVR	(mean PAP − PAWP)／CO
CI	CO／BSA[a]
SVR	{(2×拡張期血圧 ＋ 収縮期血圧)／3 − mean RAP} ／CO
SVRI	{(2×拡張期血圧 ＋ 収縮期血圧)／3 − mean RAP} ／CI

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

2.7.3.1.3.2　6 分間歩行距離（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）

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[2), 3)]、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験における主要エンドポイントを「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」と設定した。

一般に肺高血圧症は進行性の病態であることから[4)]、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[5)]。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[6)]。

6 分間歩行試験の実施時期を表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.3-4　6 分間歩行試験の実施時期

	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	RIN-PH-202 試験
主要エンドポイント	ピーク時：16 週時[a]	ピーク時：16 週時[b]	-
副次エンドポイント	ピーク時：4 週時、8 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時、52 週時 トラフ時：16 週時	ピーク時：12 週時 トラフ時：15 週時	ピーク時：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、108 週時
その他のエンドポイント	-	ピーク時：4 週時、8 週時	-

ピーク時：治験薬投与後 10～60 分、トラフ時：直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後
a：6 分間歩行試験(トラフ時)の翌日以降に実施
b：6 分間歩行試験(トラフ時)の評価から 24 時間以上経過後に実施

2.7.3.1.3.3　NT-proBNP 濃度（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）

肺高血圧症は重症化すると右心負荷や右心不全を生じ、NT-proBNP は心不全の重要なバイオマーカーである[7), 8)]。「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」において、心不全の可能性が高い NT-proBNP 濃度のカットオフ値は 300 pg/mL とされている[7)]。

NT-proBNP 濃度の評価時期を表 2.7.3-5 に示した。

表 2.7.3-5 NT-proBNP 濃度の評価時期

	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	RIN-PH-202 試験
副次エンドポイント	8 週時、16 週時、52 週時	16 週時	48 週時、108 週時
その他のエンドポイント	-	8 週時	-

2.7.3.1.3.4 WHO 機能分類（MD711201 試験）

肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、表 2.7.3-6 に示した WHO 機能分類が用いられている[8)]。

MD711201 試験では、WHO 機能分類を 8 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時に評価した。

表 2.7.3-6 WHO 機能分類

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

2.7.3.1.3.5 QOL（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）

QOL として、St. George's Respiratory Questionnaire（以下、SGRQ）を用いた。SGRQ は喘息および慢性閉塞性肺疾患向けの疾患特異的な健康関連 QOL だが、間質性肺疾患についての信頼性および妥当性も報告されている[9)]。

SGRQ は、Symptoms（8 項目）、Activity（16 項目）および Impacts（26 項目）の 3 部で構成された計 50 項目の自己記入式の質問票である。Activity は呼吸困難や身体的機能に、Impacts は精神心理的社会的要因に関連する。SGRQ のスコアは重み付けがなされており、マニュアル[10)]を用いて各部のスコアおよび総スコアを 0～100 で算出する。スコアが高いほど QOL が悪いことを示す。総スコアについては、臨床的に有意な最小の変化は「4」とされている[11)]。

SGRQ の評価時期を表 2.7.3-7 に示した。

表 2.7.3-7 SGRQ の評価時期

	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	RIN-PH-202 試験
副次エンドポイント	16 週時、52 週時	-	48 週時、108 週時
その他のエンドポイント	-	16 週時	-

2.7.3.1.3.6 DSP（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）

DSP は、6 分間歩行距離と 6 分間歩行試験実施中における最低 SpO_2 の積であり、間質性肺疾患のうち、特発性肺線維症患者において、DSP が 200 m%以下の患者では 200 m%超の患者と比較して生存期間が短縮することが報告されている[12)]。

DSP の評価時期を表 2.7.3-8 に示した。

表 2.7.3-8 DSP の評価時期

	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	RIN-PH-202 試験
副次エンドポイント	ピーク時：4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時、52 週時 トラフ時：16 週時	-	ピーク時：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、108 週時
その他のエンドポイント	-	ピーク時：4 週時、8 週時、12 週時、16 週時	-

2.7.3.1.3.7 臨床症状悪化までの時間（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験）

生命予後と関連する指標として、治験期間を通じて以下に定義する臨床症状悪化までの時間を評価した。

- 死亡（原因は問わない）
- 心肺症状悪化のための入院
- 肺移植
- 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[a]でベースラインから 15%を超えて短縮した場合

a：MD711201 試験では、2 回目の 6 分間歩行試験を 1 回目の翌日以降に実施されたものと規定した。
RIN-PH-201 試験では、2 回の 6 分間歩行試験が 24 時間以上開けて実施されていることを規定した。

2.7.3.1.3.8 間質性肺疾患増悪までの時間（MD711201 試験、RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）

「間質性肺疾患増悪」を、新規に広がる肺胞性の異常によって特徴づけられる臨床的に意義のある呼吸器疾患の急性増悪と定義し、治験期間を通じて間質性肺疾患増悪までの時間を評価した。

2.7.3.1.4 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 2.7.3-9 に示した。

表 2.7.3-9 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

2.7.3.1.5 有効性解析の統計手法

2.7.3.1.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

2.7.3.1.5.1.1 主要エンドポイントの解析

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。

2.7.3.1.5.1.1.1 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 2.7.3-10 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 [13]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 2.7.3-10 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 2.7.3-10 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

2.7.3.1.5.1.1.2 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

(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 2.7.3-11 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 2.7.3-11 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 2.7.3-11 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

2.7.3.1.5.1.2 副次エンドポイントの解析

各評価時期における血行動態パラメータ、6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度、SGRQ および DSP のベースラインからの変化量または変化率について、要約統計量および平均値または中央値の両側 95%信頼区間を算出した。データが欠測した場合、血行動態パラメータについては表 2.7.3-10 と同様の方法で補完を行った。ただし、CO、CI および SvO_2 については、表 2.7.3-10 の「+7%」を「−7%」と読み替えた。6 分間歩行距離のうち、8 週時（ピーク時）、12 週時（ピーク時）および 16 週時（トラフ時）については、表 2.7.3-11 と同様の方法で補完を行った。52 週時については、LOCF 法（代入可能なデータがない場合、BOCF 法）および補完なしとし、その他の評価時期は補完なしとした。NT-proBNP 濃度、SGRQ および DSP については、16 週時および 52 週時は LOCF 法および補完なしとし、その他の評価時期は補完なしとした。

各評価時期における WHO 機能分類のベースラインからの変化について、シフトテーブルを作成した。データが欠測した場合、16 週時および 52 週時は LOCF 法および補完なしとし、その他の評価時期は補完なしとした。

臨床症状悪化までの時間および間質性肺疾患増悪までの時間について、Kaplan-Meier 推定を行った。また、イベント発現率およびその両側 95%信頼区間を算出した。

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

2.7.3.1.5.2.1 主要エンドポイントの解析

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。

2.7.3.1.5.2.2 副次エンドポイントおよびその他のエンドポイントの解析

各評価時期における 6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度、SGRQ および DSP 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、ANCOVA を用いて両群間の比較を行った。データが欠測した場合、ピーク時 6 分間歩行距離については主要エンドポイントと同様の方法で補完した。トラフ時 6 分間歩行距離については、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、15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離を「0 m」で補完した。その他の場合は BOCF 法で補完した。NT-proBNP 濃度については、LOCF 法（代入可能なデータがない場合、BOCF 法）で補完した。SGRQ および DSP については、欠測データを補完しなかった。

臨床的悪化までの時間および間質性肺疾患増悪までの時間について、Kaplan-Meier 推定を行い、層別 log-rank 検定を用いて両群間の比較を行った。また、イベント発現率を算出した。

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

6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度、SGRQ および DSP のベースライン（RIN-PH-201 試験の 16 週時もしくは中止時として実施した結果または RIN-PH-202 試験の治験薬投与開始までに実施した結果）からの変化量の要約統計量について、RIN-PH-201 試験での投与群別に算出した。なお、6 分間歩行距離および NT-proBNP 濃度については、RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量の要約統計量も RIN-PH-201 試験での投与群別に算出した。

間質性肺疾患増悪までの時間について、Kaplan-Meier 推定を行い、log-rank 検定を用いて RIN-PH-201 試験での投与群間の比較を行った。また、イベント発現率を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験は、本申請時点で継続中である。本 2.7.3 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 の成績を示した。

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳および解析対象集団

登録例は 20 例であり、全例に治験薬が投与された。FAS は、登録例の 20 例全例であった。

治験薬投与例のうち、18 例が主要期を完了し、2 例が主要期投与を中止した。主要期完了例 18 例のうち、16 例が継続期 I を完了し、2 例が継続期 I 投与を中止した。なお、継続期 I 完了例の 16 例全例が継続期 II に移行した。

主要期投与中止例は 2 例であり、中止理由はいずれも「有害事象」（呼吸困難および咳嗽［1 例］、肺炎［1 例］）であった。継続期 I 投与中止例は 2 例であり、中止理由はそれぞれ「有害事象」（呼吸困難）および「被験者都合」であった。

2.7.3.2.1.2 人口統計学的および他の基準値の特性

人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-12 および表 2.7.3-13 に示した。

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。半数の被験者がピルフェニドンまたはニンテダニブエタンスルホン酸塩による治療を受けていた。また、75.0%（15/20 例）の被験者は長期酸素療法（在宅酸素療法）を併用していた。間質性肺疾患および肺高血圧症に対して未治療であった被験者の割合は 5.0%（1/20 例）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、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　MD711201 試験における背景因子
（人口統計学的変数およびその他の因子）の分布（FAS）

項目	分類	全体 (20 例)
性別		
例数(%)	男性	13(65.0)
	女性	7(35.0)
人種		
例数(%)	アジア人	20(100.0)
年齢(歳)(同意取得時)		
例数		20
平均値		65.6
標準偏差		13.0
最小値		41
中央値		71.5
最大値		79
例数(%)	65 歳未満	7(35.0)
	65 歳以上	13(65.0)
間質性肺疾患の臨床分類		
例数(%)	特発性間質性肺炎	12(60.0)
	慢性過敏性肺炎	1(5.0)
	膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	5(25.0)
	気腫合併肺線維症	2(10.0)
特発性間質性肺炎の臨床分類		
例数(%)	特発性肺線維症	7(35.0)
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患	1(5.0)
	特発性上葉限局(優位)型肺線維症	1(5.0)
	分類不能型間質性肺炎	3(15.0)
肺高血圧症罹病期間(年)		
例数		20
平均値		0.65
標準偏差		1.63
最小値		0.0
中央値		0.16
最大値		7.4
間質性肺疾患または肺高血圧症に対する併用治療の有無		
例数(%)	あり	19(95.0)
	なし	1(5.0)
間質性肺疾患または肺高血圧症に対する併用治療の種類		
例数(%)	ピルフェニドン	4(20.0)
	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	6(30.0)
	免疫抑制剤(経口投与)	4(20.0)
	副腎皮質ホルモン製剤	7(35.0)
	長期酸素療法(在宅酸素療法)	15(75.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1 および表 11.2-2 より作成

表 2.7.3-13　MD711201 試験における背景因子（ベースライン）の分布（FAS）

項目	分類	全体 (20 例)
血行動態パラメータ		
PVRI(Wood 単位･m^2)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	9.736
	標準偏差	5.013
	最小値	5.47
	中央値	8.570
	最大値	29.17
PVR(Wood 単位)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	5.886
	標準偏差	3.143
	最小値	3.21
	中央値	5.175
	最大値	18.15
	例数(%)　4 Wood 単位未満	4(20.0)
	4 Wood 単位以上	16(80.0)
mean PAP(mmHg)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	33.3
	標準偏差	7.1
	最小値	26
	中央値	31.0
	最大値	54
6 分間歩行距離(m)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	313.85
	標準偏差	106.95
	最小値	120.0
	中央値	326.50
	最大値	474.0
	例数(%)　350 m 以下	10(50.0)
	350 m 超	10(50.0)
NT-proBNP 濃度(pg/mL)(ベースライン)		
	例数	20
	平均値	292.97
	標準偏差	405.57
	最小値	31.7
	中央値	128.00
	最大値	1830.0
WHO 機能分類(ベースライン)		
	例数(%)　クラス I	1(　5.0)
	クラス II	2(10.0)
	クラス III	17(85.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-3 を改変

2.7.3.2.1.3 有効性の結果

2.7.3.2.1.3.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.1.3.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率

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、2.7.3.1.5.1.1.1 項に従い主要な解析および感度分析を実施した。

16 週時における PVRI の変化率は 4 例が欠測した。

2.7.3.2.1.3.1.1.1 主要な解析

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 2.7.3-14 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 2.7.3-10 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。

表 2.7.3-14　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	平均値の両側95%信頼区間 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

2.7.3.2.1.3.1.1.2　感度分析

（1）感度分析 1

感度分析 1 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 2.7.3-15 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 2.7.3-10 に従い、いずれも+0%による補完を行った。

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−41.54 ± 25.22%［−53.34, −29.74%］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、主要な解析と同様の結果が確認された。

表 2.7.3-15 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	平均値の両側95%信頼区間 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	9.165	5.914	3.03	5.835	8.175	10.665	31.95	6.396	11.933
		投与後 15 分	20	5.843	3.196	0.35	3.995	5.185	6.740	14.81	4.347	7.339
		投与後 30 分	20	5.878	2.752	3.31	3.855	4.965	6.745	13.26	4.589	7.166
		投与後最良値	20	5.536	3.020	0.35	3.620	4.850	6.120	13.26	4.123	6.949
変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-6.86	24.67	-62.2	-21.18	-6.99	0.00	45.6	-18.40	4.69
		投与後 15 分	20	-38.82	24.42	-95.1	-53.22	-42.70	-28.62	0.0	-50.25	-27.39
		投与後 30 分	20	-36.91	21.84	-59.8	-54.44	-43.31	-21.53	0.0	-47.13	-26.69
		投与後最良値	20	-41.54	25.22	-95.1	-57.40	-46.77	-30.54	0.0	-53.34	-29.74

a：主要な解析(表 2.7.3-14)において、「ベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完」される場合に、ベースラインからの変化率が 0%となるよう補完を行う。その他の場合は表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2 を改変

（2）感度分析 2

感度分析 2 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 2.7.3-16 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 2.7.3-10 に従い、いずれも最悪値による補完を行った。

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−46.53 ± 17.45%［−54.70, −38.37%］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、主要な解析と同様の結果が確認された。

表 2.7.3-16 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	平均値の両側95%信頼区間 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	9.888	6.069	3.03	6.680	8.175	11.115	31.95	7.047	12.728
		投与後 15 分	20	5.447	2.922	0.35	3.937	4.850	6.740	14.81	4.080	6.815
		投与後 30 分	20	5.587	2.494	3.31	3.855	4.760	6.745	13.26	4.420	6.754
		投与後最良値	20	5.140	2.681	0.35	3.620	4.680	6.120	13.26	3.885	6.395
変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	2.27	33.03	-62.2	-21.18	-6.99	44.53	45.6	-13.19	17.73
		投与後 15 分	20	-43.82	17.13	-95.1	-53.22	-42.70	-28.62	-25.0	-51.83	-35.80
		投与後 30 分	20	-40.58	15.77	-59.8	-54.44	-43.31	-21.53	-18.3	-47.96	-33.20
		投与後最良値	20	-46.53	17.45	-95.1	-57.40	-46.77	-30.54	-25.0	-54.70	-38.37

a：主要な解析(表 2.7.3-14)において、「ベースラインからの変化率が 7%の悪化となるよう補完」される場合に、ベースライン値 ×{当該時点の非欠測例における(測定値 / ベースライン値)の最悪値}で補完を行う。その他の場合は表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3 を改変

2.7.3.2.1.3.1.1.3 その他の解析

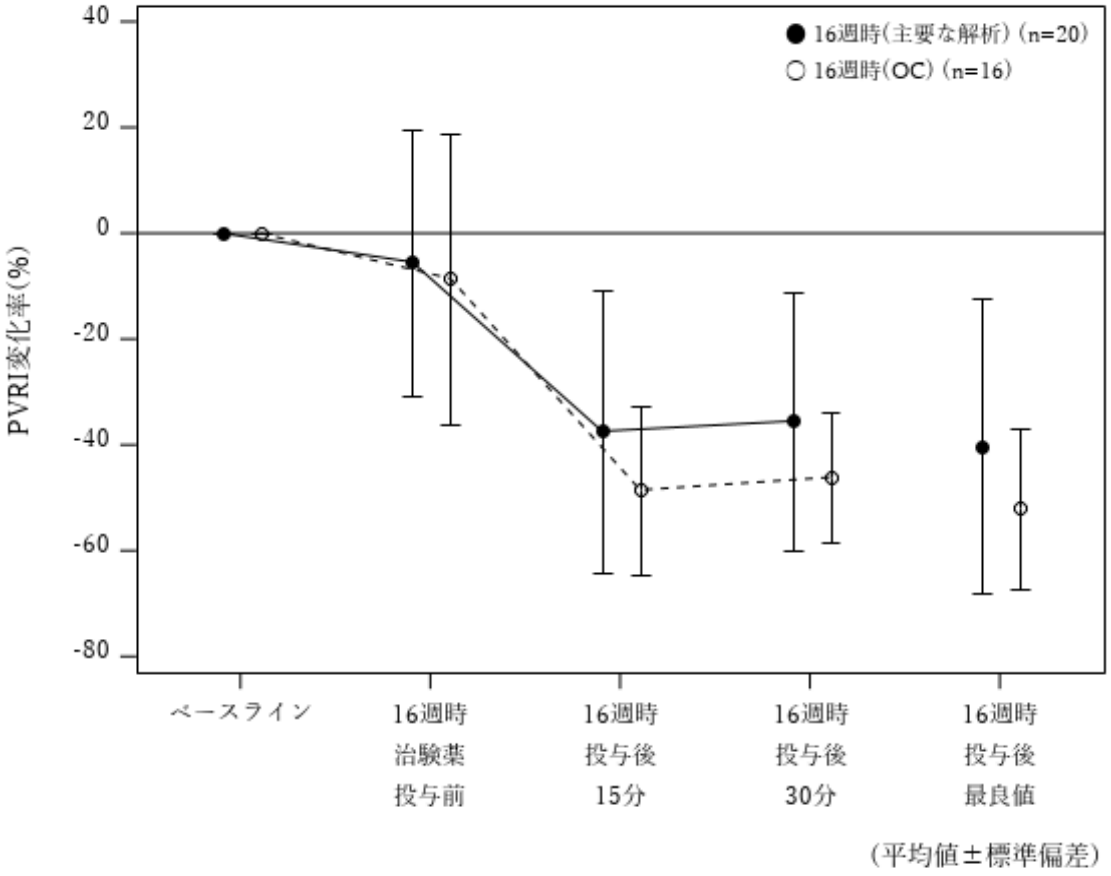
欠測データを補完しない解析について、PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.3-17 に示した。また、主要な解析および欠測データを補完しない解析について、16 週時における PVRI のベースラインからの変化率の経時的な変化を図 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-17 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（欠測補完：補完なし）（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	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
(Wood 単位•m^2)	16 週時	治験薬投与前	16	9.474	6.485	3.03	6.275	8.175	10.665	31.95	6.019	12.930
		投与後 15 分	16	5.323	3.123	0.35	3.735	4.850	6.365	14.81	3.658	6.987
		投与後 30 分	16	5.366	2.542	3.31	3.610	4.760	6.130	13.26	4.011	6.720
		投与後最良値	16	4.939	2.813	0.35	3.470	4.680	5.925	13.26	3.440	6.438
変化率	16 週時	治験薬投与前	16	-8.57	27.48	-62.2	-25.06	-14.73	3.70	45.6	-23.21	6.08
(%)		投与後 15 分	16	-48.53	15.91	-95.1	-56.88	-46.39	-39.02	-25.0	-57.01	-40.05
		投与後 30 分	16	-46.14	12.25	-59.8	-55.59	-48.36	-40.70	-18.3	-52.67	-39.61
		投与後最良値	16	-51.92	15.18	-95.1	-58.53	-53.32	-42.70	-25.0	-60.01	-43.83

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-4 を改変

図 2.7.3-2 MD711201 試験における PVRI の
16 週時におけるベースラインからの変化率の経時的な変化（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-1

2.7.3.2.1.3.1.2 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

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、2.7.3.1.5.1.1.2 項に従い主要な解析および感度分析を実施した。

16 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。また、4 例のうち 1 例は、主要期のデータを一切有さなかった。

2.7.3.2.1.3.1.2.1 主要な解析

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 2.7.3-18 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 2.7.3-11 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。

表 2.7.3-18　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

2.7.3.2.1.3.1.2.2　感度分析

（1）感度分析 1

主要な解析において、ピーク時 6 分間歩行距離の欠測データはいずれも 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ため、感度分析 1 の解析結果（ピーク時 6 分間歩行距離の欠測データを LOCF 法［主要期のデータを有さなかった 1 例は BOCF 法］で補完）は、2.7.3.2.1.3.1.2.1 項に示した結果と同一であった。

（2）感度分析 2

感度分析 2（ピーク時 6 分間歩行距離の欠測データの補完なし）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 2.7.3-19 に示した。

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 20.00 m［−10.00, 79.00 m］であり、主要な解析と同様に改善方向を示した。

表 2.7.3-19 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（欠測補完：補完なし）（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	16	349.51	116.95	100.0	285.00	386.50	432.50	523.0	290.00	435.00
変化量	16 週時	16	24.39	61.91	-85.0	-14.00	20.00	64.00	137.8	-10.00	79.00

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-6 を改変

2.7.3.2.1.3.2 副次エンドポイント

2.7.3.2.1.3.2.1 16 週時における血行動態パラメータのベースラインからの変化率および変化量

2.7.3.2.1.3.2.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化量

PVRI の値および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-20 に示した。

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量の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−4.089 ± 3.655 Wood 単位·m^2［−5.799, −2.378 Wood 単位·m^2］であり、ベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3-20 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量（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
												下限	上限
PVRI (Wood 単位•m^2)	測定値	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
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.460	2.224	-4.99	-2.080	-0.545	0.726	3.71	-1.501	0.581
			投与後 15 分	20	-3.782	3.366	-14.36	-4.880	-3.615	-2.595	0.80	-5.357	-2.206
			投与後 30 分	20	-3.747	3.642	-15.91	-5.145	-3.750	-1.830	0.80	-5.452	-2.042
			投与後最良値	20	-4.089	3.655	-15.91	-5.345	-3.940	-2.640	0.80	-5.799	-2.378

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-7 を改変

2.7.3.2.1.3.2.1.2 16 週時における PVR のベースラインからの変化率および変化量

PVR の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率および変化量を表 2.7.3-21 に示した。

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。

表 2.7.3-21 MD711201 試験における PVR の値ならびに
16 週時におけるベースラインからの変化率および変化量（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
PVR (Wood 単位)	測定値	ベースライン	-	20	5.886	3.143	3.21	4.225	5.175	6.195	18.15	4.414	7.357
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	5.597	3.627	1.67	3.710	4.935	6.065	19.57	3.900	7.294
			投与後 15 分	20	3.658	2.190	0.20	2.395	3.205	4.164	9.03	2.633	4.682
			投与後 30 分	20	3.686	1.977	1.77	2.320	2.975	4.394	8.38	2.761	4.611
			投与後最良値	20	3.478	2.109	0.20	2.165	2.935	4.094	8.38	2.491	4.465
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-5.55	25.07	-61.6	-22.47	-6.75	7.00	45.5	-17.28	6.18
			投与後 15 分	20	-37.42	26.87	-95.1	-54.52	-42.40	-28.21	7.0	-50.00	-24.85
			投与後 30 分	20	-35.59	24.37	-60.0	-54.94	-42.43	-21.78	7.0	-46.99	-24.18
			投与後最良値	20	-40.17	27.69	-95.1	-56.99	-47.24	-30.78	7.0	-53.13	-27.21
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.288	1.265	-2.68	-1.410	-0.285	0.495	2.08	-0.880	0.303
			投与後 15 分	20	-2.228	2.086	-9.12	-2.935	-2.210	-1.425	0.55	-3.204	-1.252
			投与後 30 分	20	-2.199	2.253	-10.07	-2.940	-2.200	-1.150	0.55	-3.254	-1.145
			投与後最良値	20	-2.408	2.262	-10.07	-3.110	-2.425	-1.615	0.55	-3.466	-1.349

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-8 を改変

2.7.3.2.1.3.2.1.3 16 週時における肺動脈圧のベースラインからの変化量および変化率

肺動脈圧（mean PAP、diastolic PAP、systolic PAP）の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率を表 2.7.3-22 に示した。

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。

表 2.7.3-22 MD711201 試験における肺動脈圧の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
mean PAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	33.3	7.1	26	27.5	31.0	38.5	54	30.0	36.6
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	33.7	9.9	18	28.4	32.1	37.5	62	29.1	38.3
			投与後 15 分	20	26.7	6.7	14	22.5	26.0	29.5	45	23.6	29.9
			投与後 30 分	20	26.3	7.2	14	21.0	25.5	28.9	44	23.0	29.7
			投与後最良値	20	25.7	6.7	14	21.0	24.5	28.9	44	22.6	28.8
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.4	6.3	-9	-5.5	1.4	5.5	11	-2.6	3.4
			投与後 15 分	20	-6.6	6.2	-19	-11.0	-7.5	-1.1	4	-9.5	-3.7
			投与後 30 分	20	-7.0	7.5	-23	-12.0	-7.5	1.0	3	-10.5	-3.4
			投与後最良値	20	-7.6	7.2	-23	-12.0	-8.0	-1.5	3	-11.0	-4.2
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.18	20.06	-30.8	-14.85	3.89	13.66	39.3	-8.21	10.57
			投与後 15 分	20	-18.85	17.17	-46.2	-29.79	-25.81	-2.75	9.8	-26.89	-10.82
			投与後 30 分	20	-19.72	19.90	-50.0	-34.52	-25.87	3.04	7.3	-29.03	-10.40
			投与後最良値	20	-21.64	18.95	-50.0	-34.52	-25.87	-4.46	7.3	-30.51	-12.78
diastolic PAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	21.9	5.7	16	18.0	19.5	24.0	40	19.2	24.5
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	22.0	8.5	9	17.0	22.0	25.5	46	18.0	26.0
			投与後 15 分	20	17.5	6.1	8	13.5	17.6	20.2	32	14.6	20.3
			投与後 30 分	20	17.3	6.3	7	13.0	16.6	20.2	32	14.4	20.2
			投与後最良値	20	16.4	6.1	7	12.0	16.0	20.0	32	13.5	19.3
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.2	4.8	-8	-4.0	1.2	3.0	9	-2.1	2.4
			投与後 15 分	20	-4.4	4.8	-11	-9.0	-5.0	0.6	3	-6.6	-2.2
			投与後 30 分	20	-4.5	5.3	-15	-9.0	-4.5	1.2	3	-7.0	-2.1
			投与後最良値	20	-5.4	5.2	-15	-9.5	-6.0	-0.4	3	-7.9	-3.0
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.40	23.96	-47.1	-15.26	7.00	14.64	50.0	-11.61	10.82
			投与後 15 分	20	-19.79	21.63	-52.9	-34.31	-24.03	3.50	16.7	-29.91	-9.66
			投与後 30 分	20	-20.55	22.69	-58.8	-39.90	-21.98	7.00	11.1	-31.17	-9.93
			投与後最良値	20	-24.66	22.52	-58.8	-41.04	-30.56	-2.06	11.1	-35.20	-14.12
systolic PAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	52.8	13.6	30	44.0	50.0	61.0	88	46.5	59.1
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	52.8	16.2	32	40.4	51.6	62.0	98	45.2	60.3
			投与後 15 分	20	41.5	10.4	24	33.5	40.5	48.5	67	36.6	46.4
			投与後 30 分	20	40.8	10.5	22	33.1	41.0	47.0	65	35.9	45.7
			投与後最良値	20	39.9	10.3	22	32.6	40.0	47.0	65	35.1	44.7
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.0	11.0	-27	-8.0	2.4	6.5	18	-5.2	5.1
			投与後 15 分	20	-11.3	10.2	-32	-15.5	-11.0	-5.0	3	-16.1	-6.5
			投与後 30 分	20	-12.0	11.7	-37	-18.5	-12.0	-3.0	3	-17.5	-6.5
			投与後最良値	20	-12.9	11.3	-37	-18.5	-12.0	-6.0	3	-18.2	-7.6
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.82	20.63	-44.3	-13.85	6.89	9.78	41.9	-8.84	10.48
			投与後 15 分	20	-19.73	16.32	-52.5	-29.68	-23.10	-8.78	7.0	-27.37	-12.10
			投与後 30 分	20	-20.75	18.72	-55.7	-35.55	-22.70	-5.60	7.0	-29.51	-11.99
			投与後最良値	20	-22.60	17.88	-55.7	-35.55	-23.10	-11.00	7.0	-30.97	-14.23

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9 を改変

2.7.3.2.1.3.2.1.4 16 週時における CO および CI のベースラインからの変化量および変化率

CO および CI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率を表 2.7.3-23 に示した。

ベースラインの CO（平均値 ± 標準偏差）は 4.366 ± 0.780 L/min、CI（平均値 ± 標準偏差）は 2.643 ± 0.537 L/min/m^2 であった。16 週時における CO および CI 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］）はそれぞれ 0.564 ± 0.767 L/min［0.205, 0.923 L/min］および 0.319 ± 0.456 L/min/m^2［0.106, 0.532 L/min/m^2］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ 13.40 ± 17.15%［5.37, 21.43%］および 13.24 ± 17.05%［5.26, 21.22%］であり、ベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3-23 MD711201 試験における CO および CI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
CO (L/min)	測定値	ベースライン	-	20	4.366	0.780	2.70	3.835	4.370	4.880	5.86	4.001	4.731
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	4.343	0.888	2.76	3.875	4.156	5.060	6.35	3.928	4.759
			投与後 15 分	20	4.838	1.033	3.10	4.127	4.670	5.500	6.66	4.354	5.321
			投与後 30 分	20	4.825	1.018	2.97	4.117	4.865	5.550	6.66	4.349	5.302
			投与後最良値	20	4.930	1.045	3.10	4.127	4.990	5.615	6.66	4.441	5.419
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.023	0.606	-1.22	-0.319	-0.170	0.320	1.43	-0.306	0.261
			投与後 15 分	20	0.472	0.777	-0.86	-0.165	0.425	0.875	2.07	0.108	0.835
			投与後 30 分	20	0.459	0.733	-0.52	-0.273	0.415	0.920	2.03	0.116	0.802
			投与後最良値	20	0.564	0.767	-0.52	-0.165	0.595	1.140	2.07	0.205	0.923
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.16	12.92	-20.8	-7.00	-3.70	7.54	29.1	-6.21	5.88
			投与後 15 分	20	11.34	17.16	-14.7	-3.18	11.38	22.36	49.5	3.31	19.38
			投与後 30 分	20	10.94	16.15	-10.3	-6.65	10.51	20.21	43.8	3.38	18.50
			投与後最良値	20	13.40	17.15	-8.9	-3.18	14.53	26.13	49.5	5.37	21.43
CI (L/min/m^2)	測定値	ベースライン	-	20	2.643	0.537	1.68	2.110	2.675	3.100	3.37	2.392	2.894
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	2.616	0.533	1.69	2.185	2.659	3.105	3.49	2.367	2.866
			投与後 15 分	20	2.909	0.617	1.89	2.415	2.860	3.355	4.32	2.620	3.198
			投与後 30 分	20	2.902	0.617	1.81	2.401	2.900	3.375	4.32	2.613	3.191
			投与後最良値	20	2.962	0.621	1.89	2.420	2.955	3.415	4.32	2.671	3.252
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.027	0.347	-0.72	-0.216	-0.130	0.175	0.77	-0.189	0.136
			投与後 15 分	20	0.266	0.459	-0.52	-0.050	0.250	0.460	1.31	0.051	0.481
			投与後 30 分	20	0.259	0.439	-0.33	-0.169	0.190	0.525	1.31	0.053	0.465
			投与後最良値	20	0.319	0.456	-0.33	-0.050	0.290	0.605	1.31	0.106	0.532
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.26	12.67	-21.5	-7.11	-3.89	7.86	28.3	-6.19	5.67
			投与後 15 分	20	11.21	16.94	-15.5	-1.59	8.71	21.82	48.6	3.28	19.13
			投与後 30 分	20	10.79	16.07	-9.9	-5.87	9.64	20.41	43.5	3.27	18.31
			投与後最良値	20	13.24	17.05	-9.9	-1.59	12.94	26.17	48.6	5.26	21.22

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-10 を改変

2.7.3.2.1.3.2.1.5 16 週時におけるその他の血行動態パラメータのベースラインからの変化量および変化率

SVR、SVRI、mean RAP、PAWP および SvO_2 の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率を表 2.7.3-24 に示した。

SVR および SVRI について、ベースラインの SVR（平均値 ± 標準偏差）は 23.130 ± 6.771 Wood 単位、SVRI（平均値 ± 標準偏差）は 38.346 ± 10.794 Wood 単位•m^2 であった。16 週時における SVR および SVRI 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］）はそれぞれ −3.430 ± 4.005 Wood 単位［−5.304, −1.556 Wood 単位］および −5.950 ± 6.530 Wood 単位•m^2［−9.006, −2.894 Wood 単位•m^2］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ−14.56 ± 14.21%［−21.21, −7.91%］および−14.48 ± 13.99%［−21.03, −7.93%］であり、ベースラインからの改善が認められた。

mean RAP について、ベースラインの mean RAP（平均値 ± 標準偏差）は 4.4 ± 3.4 mmHg であった。16 週時における mean RAP 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−1.7 ± 2.6 mmHg［−2.9, −0.5 mmHg］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−36.36 ± 45.27%［−59.64, −13.09%］であり、ベースラインからの改善が認められた。

PAWP について、ベースラインの PAWP（平均値 ± 標準偏差）は 9.1 ± 3.3 mmHg であった。16 週時における PAWP 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 0.4 ± 3.2 mmHg［−1.1, 1.9 mmHg］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は 8.04 ± 42.94%［−12.06, 28.14%］でいずれも平均値の両側 95%信頼区間が 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかった。

SvO_2 について、ベースラインの SvO_2（平均値 ± 標準偏差）は 68.41 ± 6.24%であった。16 週時における SvO_2 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−0.40 ± 4.38%［−2.45, 1.65%］、変化率の最良値（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−0.39 ± 6.54%［−3.45, 2.67%］でいずれも平均値の両側 95%信頼区間が 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3-24 MD711201 試験におけるその他の血行動態パラメータの値ならびに16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
SVR (Wood 単位)	測定値	ベースライン	-	20	23.130	6.771	15.64	19.120	21.095	26.525	45.43	19.961	26.298
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	23.459	7.053	14.91	17.675	23.300	27.780	43.60	20.158	26.760
			投与後 15 分	20	20.145	6.199	12.91	16.150	18.550	22.640	33.29	17.243	23.046
			投与後 30 分	20	20.380	6.226	12.46	15.525	19.595	24.065	33.29	17.466	23.293
			投与後最良値	20	19.700	6.297	12.46	14.810	17.660	22.640	33.29	16.753	22.647
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.330	3.030	-4.27	-1.790	0.245	2.414	6.88	-1.089	1.748
			投与後 15 分	20	-2.985	3.819	-12.63	-5.360	-3.000	0.395	2.18	-4.772	-1.198
			投与後 30 分	20	-2.750	4.023	-14.12	-5.675	-2.340	0.595	2.18	-4.633	-0.867
			投与後最良値	20	-3.430	4.005	-14.12	-6.325	-3.485	-0.500	2.18	-5.304	-1.556
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.85	14.46	-21.7	-7.56	1.28	13.36	32.4	-4.92	8.62
			投与後 15 分	20	-12.41	13.97	-36.0	-23.23	-13.19	2.24	7.0	-18.95	-5.87
			投与後 30 分	20	-11.45	14.32	-36.1	-21.66	-12.02	2.92	7.1	-18.16	-4.75
			投与後最良値	20	-14.56	14.21	-36.1	-25.19	-16.59	-3.43	7.0	-21.21	-7.91
SVRI (Wood 単位•m^2)	測定値	ベースライン	-	20	38.346	10.794	25.81	31.500	37.290	40.715	73.02	33.294	43.398
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	38.863	11.107	24.12	30.345	39.760	44.750	71.20	33.665	44.062
			投与後 15 分	20	33.182	8.611	19.91	26.940	33.755	38.575	53.79	29.152	37.212
			投与後 30 分	20	33.525	8.493	19.21	27.315	34.215	39.235	51.38	29.550	37.500
			投与後最良値	20	32.396	8.615	19.21	26.130	31.210	38.575	51.38	28.365	36.428
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.517	4.994	-7.31	-2.705	0.400	3.745	11.45	-1.820	2.854
			投与後 15 分	20	-5.164	6.191	-19.23	-9.390	-4.700	0.200	3.16	-8.061	-2.267
			投与後 30 分	20	-4.821	6.514	-21.64	-10.400	-2.915	0.485	3.16	-7.869	-1.772
			投与後最良値	20	-5.950	6.530	-21.64	-11.620	-5.310	-0.985	3.16	-9.006	-2.894
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.84	13.77	-21.2	-5.98	1.27	13.84	30.6	-4.61	8.28
			投与後 15 分	20	-12.36	13.73	-35.6	-23.38	-13.23	0.75	7.0	-18.78	-5.93
			投与後 30 分	20	-11.39	14.00	-36.0	-22.17	-11.19	1.45	7.0	-17.94	-4.84
			投与後最良値	20	-14.48	13.99	-36.0	-25.63	-16.22	-3.60	7.0	-21.03	-7.93

表 2.7.3-24 MD711201 試験におけるその他の血行動態パラメータの値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化量および変化率（FAS）（続き）

評価項目	変数	評価時期		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
mean RAP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	4.4	3.4	0	1.5	4.0	7.0	12	2.8	6.0
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	4.6	3.3	0	1.5	4.5	7.0	11	3.0	6.1
			投与後 15 分	20	3.3	2.9	0	1.1	2.5	5.0	11	1.9	4.6
			投与後 30 分	20	3.4	3.5	-1	1.0	2.0	5.5	12	1.7	5.0
			投与後最良値	20	2.7	2.5	-1	0.5	2.0	5.0	7	1.5	3.9
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	0.2	2.3	-3	-1.5	0.0	1.0	5	-0.9	1.2
			投与後 15 分	20	-1.1	2.3	-5	-3.0	-0.5	0.1	3	-2.2	0.0
			投与後 30 分	20	-1.0	2.9	-7	-2.0	-0.5	0.1	5	-2.4	0.3
			投与後最良値	20	-1.7	2.6	-7	-4.0	-1.0	0.0	2	-2.9	-0.5
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	17	5.79	63.40	-100.0	-25.00	0.00	12.50	200.0	-26.80	38.39
			投与後 15 分	17	-24.11	38.45	-100.0	-50.00	-33.33	7.00	40.0	-43.88	-4.34
			投与後 30 分	17	-25.73	53.30	-116.7	-62.50	-25.00	7.00	100.0	-53.13	1.68
			投与後最良値	17	-36.36	45.27	-116.7	-62.50	-33.33	0.00	40.0	-59.64	-13.09
PAWP (mmHg)	測定値	ベースライン	-	20	9.1	3.3	3	7.0	8.5	12.0	14	7.5	10.6
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	10.6	3.6	3	8.0	10.9	14.0	16	8.9	12.3
			投与後 15 分	20	10.2	4.5	3	7.0	8.3	13.0	22	8.1	12.3
			投与後 30 分	20	9.7	4.0	3	7.0	9.0	12.5	18	7.9	11.6
			投与後最良値	20	9.4	4.0	3	7.0	8.3	12.5	18	7.5	11.3
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	1.5	1.9	-2	0.4	1.0	2.5	6	0.6	2.4
			投与後 15 分	20	1.2	3.9	-4	-1.0	0.6	2.0	15	-0.7	3.0
			投与後 30 分	20	0.7	3.3	-4	-1.0	0.4	2.0	11	-0.9	2.2
			投与後最良値	20	0.4	3.2	-4	-1.0	0.1	1.0	11	-1.1	1.9
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	19.90	26.87	-20.0	7.00	11.69	33.93	85.7	7.33	32.48
			投与後 15 分	20	19.22	55.97	-36.4	-11.81	7.00	19.05	214.3	-6.97	45.42
			投与後 30 分	20	12.03	43.46	-36.4	-11.81	7.00	22.62	157.1	-8.31	32.37
			投与後最良値	20	8.04	42.94	-36.4	-13.39	3.50	11.31	157.1	-12.06	28.14
SvO_2 (%)	測定値	ベースライン	-	20	68.41	6.24	52.3	63.85	70.05	72.20	79.0	65.49	71.32
		16 週時 [a]	治験薬投与前	20	68.12	7.84	50.9	63.25	68.33	74.50	80.4	64.45	71.78
			投与後 15 分	20	67.69	6.57	57.0	62.75	67.05	72.40	81.3	64.62	70.77
			投与後 30 分	20	66.85	5.85	57.2	63.15	66.58	71.20	78.1	64.12	69.59
			投与後最良値	20	68.00	6.51	57.2	63.15	67.05	73.40	81.3	64.96	71.05
	変化量	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.29	4.73	-10.1	-5.00	0.30	3.10	6.6	-2.50	1.93
			投与後 15 分	20	-0.71	4.42	-6.3	-5.02	-1.40	3.85	6.1	-2.78	1.36
			投与後 30 分	20	-1.55	3.67	-5.6	-4.95	-2.70	1.80	4.9	-3.27	0.17
			投与後最良値	20	-0.40	4.38	-5.6	-4.95	-0.95	3.90	6.1	-2.45	1.65
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	20	-0.43	6.87	-15.0	-7.00	0.43	4.78	10.4	-3.64	2.79
			投与後 15 分	20	-0.85	6.60	-9.3	-7.00	-2.17	6.01	9.4	-3.94	2.24
			投与後 30 分	20	-2.06	5.60	-8.3	-7.00	-3.84	2.69	9.4	-4.68	0.56
			投与後最良値	20	-0.39	6.54	-8.3	-7.00	-1.53	6.01	9.4	-3.45	2.67

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11 を改変

2.7.3.2.1.3.2.2 4 週時、8 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の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ベースラインからの変化量を表 2.7.3-25 に示した。また、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箱ひげ図を図 2.7.3-3 に示した。

主要期

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。

4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値［両側 95%信頼区間］）はそれぞれ 0.00 m［−30.00, 20.00 m］、0.50 m［−15.00, 27.00 m］および−3.25 m［−20.00, 33.00 m］であった。

継続期 I

24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時（いずれもピーク時 6 分間歩行距離の欠測データの補完なし）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］）はそれぞれ 31.00 m［−34.00, 51.00 m］、1.00 m［−28.00, 58.50 m］、5.00 m［−42.00, 56.00 m］および 13.00 m［−29.00, 59.50 m］でいずれの評価時期も 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］、2.7.3.2.1.3.1.2.1 項参照）を維持した。

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（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）の詳細を以下に記載した。

- 被験者番号[redacted]

  治験薬投与 286 日目に治験中止された継続期 I 投与中止例（中止理由：有害事象［呼吸困難］）であり、LOCF 法または BOCF 法による補完では、LOCF 法による補完（−195.0 m［32 週時］）を行った。

  本被験者は、間質性肺疾患の悪化に伴い、トラフ時、ピーク時ともに、16 週時における 6 分間歩行距離がベースラインから 15%を超えて短縮し、臨床症状悪化が発現したと判断された被験者であった。また、16 週時の 6 分間歩行試験（トラフ時）実施中に失神（治験薬との因果関係：関連なし）が発現したことから（2.7.6.2.2.3.5.3.3 項参照）、その後の 6 分間歩行試験では、安全確保のため自身の体調を優先するよう指示されていた。

  なお、継続期 I 中止時は安全性上の問題が発生するリスクが高かったため、6 分間歩行試験は実施されなかった。

- 被験者番号[redacted]
治験薬投与 35 日目に治験中止された主要期投与中止例（中止理由：有害事象［呼吸困難および咳嗽］）であり、主要期のピーク時 6 分間歩行距離のデータを一切有さず、LOCF 法または BOCF 法による補完では、ピーク時 6 分間歩行距離の変化量は BOCF 法による補完（0 m）を行った。
なお、4 週時は治験薬を投与中断していたことから、主要期中止時は安全性上の問題が発生するリスクが高かったため、6 分間歩行試験は実施されなかった。

- 被験者番号[redacted]
治験薬投与 295 日目に治験中止された継続期 I 投与中止例（中止理由：被験者都合）であり、LOCF 法または BOCF 法による補完では、LOCF 法による補完（−95.0 m［24 週時］）を行った。
本被験者は、治験薬投与 38～79 日目の 42 日間、細菌性肺炎（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）治療のため入院し、入院中は安静臥床状態を維持した被験者であり（2.7.3.3.7.1.2 項参照）、24 週時（治験薬投与 178 日目）も入院の影響が遷延していたと治験責任医師に判断された。
なお、32 週時は 6 分間歩行試験による被験者への負担を考慮したため、40 週時および継続期 I 中止時は有害事象（右室不全、2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）により実施困難のため、6 分間歩行試験は実施されなかった。

- 被験者番号[redacted]
治験薬投与 97 日目に治験中止された主要期投与中止例（中止理由：有害事象［肺炎］）であり、LOCF 法または BOCF 法による補完では、LOCF 法による補完（−15.0 m［8 週時］）を行った。
なお、12 週時は有害事象（肺炎、2.7.4.2.1.4.1 項参照）により実施困難のため、主要期中止時は安全性上の問題が発生するリスクが高かったため、6 分間歩行試験は実施されなかった。

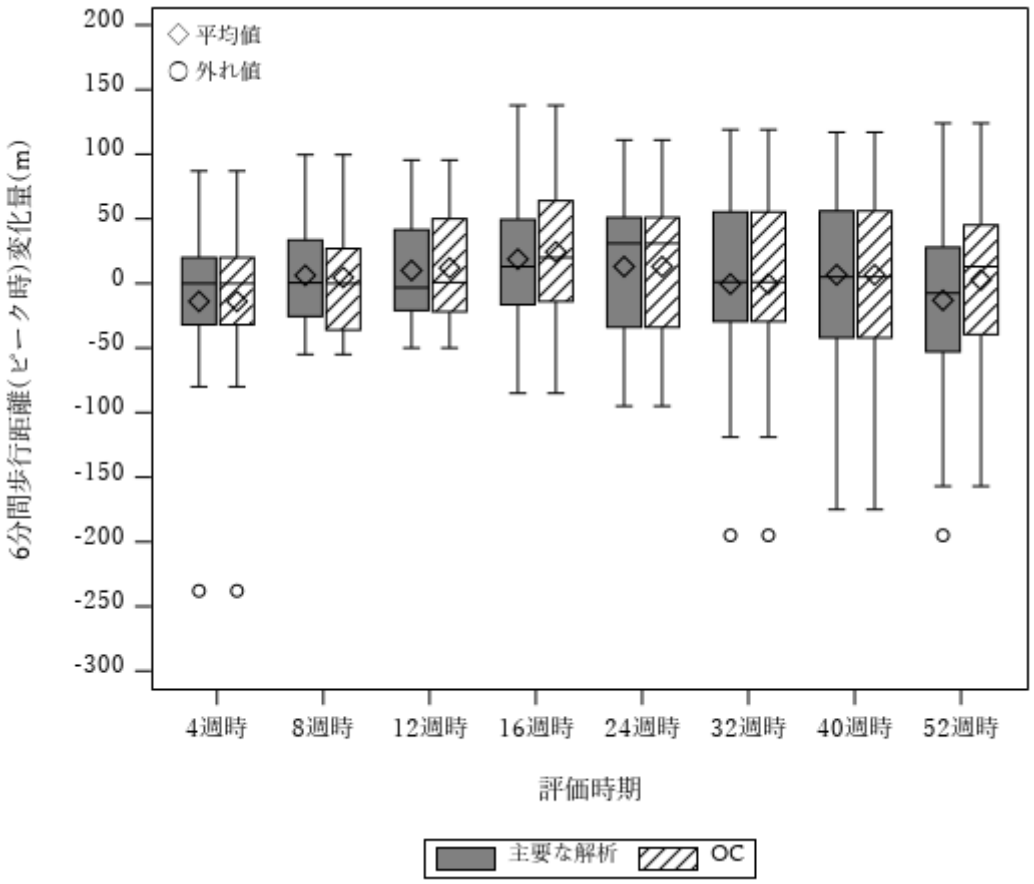
間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者において、6 分間歩行距離が予後を示唆すると報告されていること[2),3)]、無治療では 6 分間歩行距離が経時的に悪化すると想定され、実際に無治療の特発性肺線維症患者では 6 分間歩行距離が経時的に短縮することが報告されていること[5)]、6 分間歩行距離が短縮した特発性肺線維症患者において死亡リスクの増加が報告されていること[6)]を踏まえると（2.7.3.1.3.2 項、2.7.3.5 項参照）、MD-711 の投与により確認された 6 分間歩行距離の延長および維持は、臨床的意義を有すると考えた。

表 2.7.3-25 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各評価時期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
	4 週時	19	300.63	124.52	90.0	207.00	330.00	395.00	534.0	224.00	395.00
	8 週時 [a]	20	320.05	107.28	105.0	260.50	346.00	382.00	475.0	265.00	374.00
	12 週時 [a]	20	323.85	113.73	105.0	283.50	350.00	387.00	525.0	289.00	386.00
	24 週時	17	334.31	117.86	110.0	264.00	365.00	394.00	525.0	264.00	394.00
	32 週時	16	327.45	103.27	136.0	273.60	331.00	379.00	515.0	277.20	395.00
	40 週時	15	339.73	113.28	102.0	284.00	346.00	400.00	520.0	284.00	400.00
	52 週時	16	331.84	102.10	127.0	286.50	337.50	387.00	505.0	288.00	400.00
	52 週時 (LOCF[b])	20	300.73	116.39	105.0	202.75	307.50	362.00	505.0	214.50	350.00
変化量	4 週時	19	-13.94	69.77	-238.0	-32.00	0.00	20.00	87.0	-30.00	20.00
	8 週時 [a]	20	6.21	43.22	-55.0	-25.50	0.50	33.50	99.6	-15.00	27.00
	12 週時 [a]	20	10.00	41.94	-50.0	-21.00	-3.25	41.50	95.5	-20.00	33.00
	24 週時	17	13.02	59.30	-95.0	-34.00	31.00	51.00	111.0	-34.00	51.00
	32 週時	16	-0.48	78.33	-195.0	-29.50	1.00	55.25	119.0	-28.00	58.50
	40 週時	15	6.63	74.93	-175.0	-42.00	5.00	56.00	117.0	-42.00	56.00
	52 週時	16	2.66	68.47	-157.0	-39.50	13.00	45.25	124.0	-29.00	59.50
	52 週時 (LOCF[b])	20	-13.12	77.55	-195.0	-52.95	-7.50	28.00	124.0	-50.00	25.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
b：LOCF 法または BOCF 法で補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-12 および 14.2.2.2.1.3 より作成

図 2.7.3-3　MD711201 試験におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量の箱ひげ図（FAS）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-6

2.7.3.2.1.3.2.3　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

トラフ時 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 2.7.3-26 に示した。

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。

表 2.7.3-26 MD711201 試験におけるトラフ時 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）

トラフ時 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	311.46	124.59	101.0	208.00	368.00	404.50	513.0	226.00	395.00
変化量	16 週時 [a]	20	-2.39	68.93	-185.0	-31.25	0.00	32.75	113.2	-25.00	28.50

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-13 を改変

2.7.3.2.1.3.2.4 8 週時、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

NT-proBNP 濃度の測定値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-27 に示した。

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。主要期において、8 週時および 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］）はそれぞれ−114.58 ± 340.84 pg/mL［−274.09, 44.94 pg/mL］および−36.91 ± 218.41 pg/mL［−139.12, 65.31 pg/mL］であり、いずれの評価時期においても、変化量（平均値）は 0 を下回り、改善方向を示した。継続期 I において、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。

表 2.7.3-27 MD711201 試験における NT-proBNP 濃度の測定値および各評価時期におけるベースラインからの変化量（FAS）

NT-proBNP 濃度 (pg/mL)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	ベースライン	20	292.97	405.57	31.7	128.00	1830.0	103.15	482.78
	8 週時	20	178.39	139.57	51.4	107.00	523.0	113.07	243.71
	16 週時	19	264.12	319.42	56.7	169.00	1410.0	110.16	418.07
	52 週時	16	203.52	251.16	39.1	106.50	983.0	69.68	337.35
	16 週時 (LOCF)	20	256.06	312.98	56.7	155.50	1410.0	109.58	402.54
	52 週時 (LOCF)	20	262.17	300.11	39.1	117.50	983.0	121.71	402.62
変化量	8 週時	20	-114.58	340.84	-1307.0	-25.55	400.3	-274.09	44.94
	16 週時	19	-39.13	224.16	-569.0	-25.10	317.3	-147.17	68.91
	52 週時	16	-119.15	450.52	-1597.0	-30.95	419.0	-359.22	120.92
	16 週時 (LOCF)	20	-36.91	218.41	-569.0	-9.85	317.3	-139.12	65.31
	52 週時 (LOCF)	20	-30.80	466.07	-1597.0	-12.55	677.0	-248.93	187.33

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-14 を改変

2.7.3.2.1.3.2.5 8 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における WHO 機能分類のベースラインからの変化

WHO 機能分類の各評価時期におけるベースラインからの変化を表 2.7.3-28 に示した。

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。主要期において、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、8 週時および 16 週時でそれぞれ 2 例および 3 例であり、いずれもクラス 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、16 週時で 1 例認められ、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。8 週時では、WHO 機能分類がベースラインから悪化した被験者は認められなかった。継続期 I 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、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時でそれぞれ 4 例、3 例、3 例および 2 例であり、いずれもクラス 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、40 週時および 52 週時でそれぞれ 1 例および 2 例認められ、いずれもクラス III からクラス IV への悪化であった。なお、52 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 2 例は、それぞれ 16 週時および 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（それぞれ主要期投与中止例および継続期 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、それぞれ 16 週時および継続期 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。その他の評価時期において、WHO 機能分類がベースラインから悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.3-28　MD711201 試験における WHO 機能分類の
各評価時期におけるベースラインからの変化（FAS）

評価時期	WHO 機能分類				
	投与後	ベースライン			
		クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
ベースライン	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	0	0
	クラス III	0	0	17	0
	クラス IV	0	0	0	0
8 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	2	0
	クラス III	0	0	15	0
	クラス IV	0	0	0	0
16 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	3	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	1	0
24 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	4	0
	クラス III	0	0	12	0
	クラス IV	0	0	0	0
32 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	3	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	0	0
40 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	3	0
	クラス III	0	0	12	0
	クラス IV	0	0	1	0
52 週時	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	1	2	0
	クラス III	0	0	12	0
	クラス IV	0	0	0	0
16 週時 (LOCF)	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	3	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	1	0
52 週時 (LOCF)	クラス I	1	0	0	0
	クラス II	0	2	2	0
	クラス III	0	0	13	0
	クラス IV	0	0	2	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-15 を改変

2.7.3.2.1.3.2.6 16 週時および 52 週時における SGRQ のベースラインからの変化量

SGRQ の総スコアならびに 16 週時および 52 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-29 に示した。

ベースラインの SGRQ の総スコア（平均値 ± 標準偏差）は 57.81 ± 18.57 であった。16 週時および 52 週時における総スコア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］）はそれぞれ 1.49 ± 10.58［−3.46, 6.43］および 1.90 ± 11.44［−3.45, 7.25］であった。また、16 週時および 52 週時における総スコアのベースラインからの変化量について、臨床的に有意な最小の変化とされている「4」[11]以上の改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 35.0%（7/20 例）および 30.0%（6/20 例）であった。

表 2.7.3-29 MD711201 試験における SGRQ の総スコアならびに 16 週時および 52 週時におけるベースラインからの変化量（FAS）

SGRQ	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限	上限
総スコア	スコア	ベースライン	20	57.81	18.57	18.8	62.06	85.0	49.12	66.50
		16 週時	20	59.30	16.49	24.8	61.41	88.4	51.58	67.01
		52 週時	16	55.77	18.48	27.8	56.68	91.6	45.93	65.62
		16 週時 (LOCF)	20	59.30	16.49	24.8	61.41	88.4	51.58	67.01
		52 週時 (LOCF)	20	59.71	18.42	27.8	65.54	91.6	51.09	68.33
	変化量	16 週時	20	1.49	10.58	-14.0	-1.97	24.1	-3.46	6.43
		52 週時	16	0.59	11.99	-19.3	0.10	32.2	-5.80	6.98
		16 週時 (LOCF)	20	1.49	10.58	-14.0	-1.97	24.1	-3.46	6.43
		52 週時 (LOCF)	20	1.90	11.44	-19.3	2.13	32.2	-3.45	7.25

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-16 を改変

2.7.3.2.1.3.2.7 4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における DSP のベースラインからの変化量

DSP の算出値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-30 に示した。

ベースラインの DSP（平均値 ± 標準偏差）は 237.7 ± 75.3 m%であった。主要期において、4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP 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］）はそれぞれ−32.3 ± 50.5 m%［−56.7, −8.0 m%］、−18.0 ± 40.6 m%［−38.2, 2.2 m%］、−14.3 ± 43.9 m%［−36.1, 7.6 m%］および−14.3 ± 50.9 m%［−38.8, 10.3 m%］であった。16 週時における 6 分間歩行試験（トラフ時）実施時の DSP 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−18.6 ± 50.7 m%［−43.7, 6.6 m%］であった。変化量（平均値）は、4 週時では、ベースラインからの悪化が認められ、その他の評価時期でも 0 を下回り、悪化方向を示した。継続期 I において、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP 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］）はそれぞれ−15.5 ± 43.6 m%［−37.9, 6.9 m%］、−20.8 ± 59.8 m%［−52.7, 11.1 m%］、−16.1 ± 60.3 m%［−49.5, 17.3 m%］および−26.1 ± 61.6 m%［−55.8, 3.7 m%］でいずれの評価時期も 0 を下回り、悪化方向を示した。

特発性肺線維症患者では、DSP が 200 m%以下の患者は 200 m%超の患者と比較して生存期間が短縮することが報告されている [12)]が、いずれの評価時期においても、DSP（平均値）は 200 m%超であった。また、ベースラインの DSP が 200 m%以下であった 6 例中 2 例において、16 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP が 200 m%超に改善し（付表 2.7.3-1 参照）、うち 1 例は、52 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP も 200 m%超であった。ベースラインの DSP が 200 m%超であった 14 例中 2 例において、16 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP が 200 m%以下に悪化し（付表 2.7.3-1 参照）、うち 1 例は、52 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP も 200 m%以下であった。また、ベースラインの DSP、16 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP がともに 200 m%超であった 9 例中 1 例において、52 週時における 6 分間歩行試験（ピーク時）実施時の DSP が 200 m%以下に悪化した。

表 2.7.3-30 MD711201 試験における DSP の算出値および
各評価時期におけるベースラインからの変化量（FAS）

DSP (m%)	評価時期 [a]		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限	上限
算出値 [b]	ベースライン	-	20	237.7	75.3	94	259.5	342	202.5	272.9
	4 週時	ピーク時	19	203.1	75.9	72	228.0	289	166.5	239.6
	8 週時	ピーク時	18	222.1	66.1	74	233.0	308	189.2	254.9
	12 週時	ピーク時	18	228.9	65.8	111	229.0	352	196.2	261.6
	16 週時	トラフ時	17	223.2	74.9	83	239.0	320	184.6	261.7
		ピーク時	16	230.3	67.4	81	244.5	327	194.3	266.2
	24 週時	ピーク時	17	224.6	70.2	85	242.0	348	188.5	260.7
	32 週時	ピーク時	16	224.9	58.5	102	240.5	321	193.7	256.0
	40 週時	ピーク時	15	234.1	70.5	66	243.0	341	195.1	273.2
	52 週時	ピーク時	16	229.6	60.3	97	234.5	323	197.5	261.8
	16 週時 (LOCF)	トラフ時	18	223.9	72.8	83	237.5	320	187.7	260.1
		ピーク時	19	221.1	71.2	74	236.0	327	186.8	255.4
	52 週時 (LOCF)	ピーク時	19	209.3	73.9	74	222.0	323	173.7	244.9
変化量	4 週時	ピーク時	19	-32.3	50.5	-187	-30.0	60	-56.7	-8.0
	8 週時	ピーク時	18	-18.0	40.6	-80	-22.5	59	-38.2	2.2
	12 週時	ピーク時	18	-14.3	43.9	-82	-16.0	73	-36.1	7.6
	16 週時	トラフ時	17	-16.9	51.7	-119	-22.0	78	-43.5	9.7
		ピーク時	16	-11.7	52.2	-107	-23.0	110	-39.5	16.1
	24 週時	ピーク時	17	-15.5	43.6	-77	-28.0	102	-37.9	6.9
	32 週時	ピーク時	16	-20.8	59.8	-161	-20.0	97	-52.7	11.1
	40 週時	ピーク時	15	-16.1	60.3	-142	-30.0	125	-49.5	17.3
	52 週時	ピーク時	16	-16.1	56.3	-151	-29.5	113	-46.1	13.9
	16 週時 (LOCF)	トラフ時	18	-18.6	50.7	-119	-27.5	78	-43.7	6.6
		ピーク時	19	-14.3	50.9	-107	-22.0	110	-38.8	10.3
	52 週時 (LOCF)	ピーク時	19	-26.1	61.6	-161	-31.0	113	-55.8	3.7

a：ピーク時：6 分間歩行試験(ピーク時)実施時
　トラフ時：6 分間歩行試験(トラフ時)実施時
b：6 分間歩行距離(m) × 6 分間歩行試験実施中の最低 SpO_2(%)
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-19 を改変

2.7.3.2.1.3.2.8 臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化の集計結果を表 2.7.3-31 に、全イベント累積発現率の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-3 に示した。

臨床症状悪化は 8 例（40.0%）に認められた。臨床症状悪化は、主要期では 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 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。

表 2.7.3-31　MD711201 試験における臨床症状悪化の集計（FAS）

イベントの種類	評価時期	例数	臨床症状悪化の例数	臨床症状悪化率 (%)	両側 95% 信頼区間 下限	上限
全イベント	全体[a]	20	8	(40.0)	(19.1)	(63.9)
	主要期	20	6	(30.0)	(11.9)	(54.3)
	継続期 I	18	5	(27.8)	(9.7)	(53.5)
死亡	全体[a]	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	主要期	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	継続期 I	18	0	(0.0)	(0.0)	(18.5)
心肺症状悪化のための入院	全体[a]	20	7	(35.0)	(15.4)	(59.2)
	主要期	20	5	(25.0)	(8.7)	(49.1)
	継続期 I	18	4	(22.2)	(6.4)	(47.6)
肺移植	全体[a]	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	主要期	20	0	(0.0)	(0.0)	(16.8)
	継続期 I	18	0	(0.0)	(0.0)	(18.5)
6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合[b]	全体[a]	20	2	(10.0)	(1.2)	(31.7)
	主要期	20	1	(5.0)	(0.1)	(24.9)
	継続期 I	18	1	(5.6)	(0.1)	(27.3)

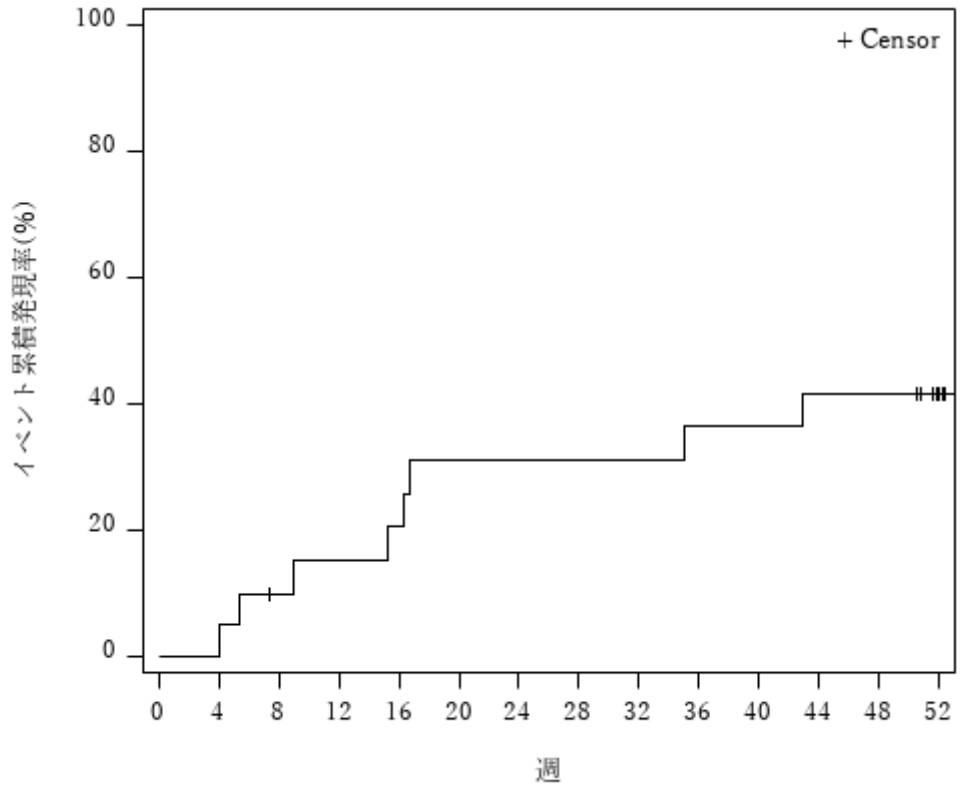
a：投与開始時から継続期 I 終了時までの期間

b：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

*2 回目の 6 分間歩行試験は 1 回目の翌日以降に実施されたものに限る。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-20

図 2.7.3-4　MD711201 試験における臨床症状悪化の全イベント累積発現率の Kaplan-Meier プロット（FAS）



臨床症状悪化までの時間(週) = (臨床症状悪化の発現日* − 投与開始日 + 1) / 7
*イベントが複数回発現した場合は、初発の発現日までとする。イベントが発現していない場合は、評価時期内で観察されている最後の来院日までの期間で打ち切りとみなす。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-7

2.7.3.2.1.3.2.9　間質性肺疾患増悪までの時間

間質性肺疾患増悪は認められなかった。

2.7.3.2.1.3.3 個別症例についての分析

主要期における個別症例の成績を付表 2.7.3-1 に示した。

主要エンドポイントである「16 週時における PVRI のベースラインからの変化率」および「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、データをいずれも欠測せず、両方の主要エンドポイントのデータを有した被験者（以下、非欠測例）は、20 例中 15 例であった。

非欠測例 15 例のうち、10 例では両方の主要エンドポイントで改善が認められ、残り 5 例では「16 週時における PVRI のベースラインからの変化率」でのみ改善が認められた。これら 5 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）については、副次エンドポイントである 16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量で全例、16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量で被験者番号[redacted]を除く 4 例に改善が認められた（表 2.7.3-32 参照）。被験者番号[redacted]の NT-proBNP 濃度については、「血中 BNP や NT-proBNP 値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」[7]において、心不全の可能性が高いとされているカットオフ値 300 pg/mL 以上から 300 pg/mL 未満への改善であった。また、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も、4 週時では 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）、8 週時では 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）、12 週時では 1 例（被験者番号[redacted]）に改善が認められた。

なお、主要エンドポイントのいずれかのデータを欠測した 5 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）のうち、3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）は、両方の主要エンドポイントのデータを欠測した。残り 2 例のうち、被験者番号[redacted]では、欠測しなかった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」で改善が認められた。また、副次エンドポイントである 16 週時における mean PAP および NT-proBNP 濃度ならびに 4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量についても改善が認められた（表 2.7.3-33 参照）。被験者番号[redacted]では、欠測しなかった主要エンドポイント「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」での改善は認められなかったものの、副次エンドポイントである 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量については、「血中 BNP や NT-proBNP 値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」[7]において、心不全の可能性が高いとされているカットオフ値 300 pg/mL 以上から 300 pg/mL 未満への改善が認められた（表 2.7.3-33 参照）。

以上、「16 週時における PVRI のベースラインからの変化率」については、非欠測例全例で改善が認められ、そのうち半数以上の被験者では、「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」でも改善が認められた。「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」で改善が認められなかった被験者においても、副次エンドポイントである 16 週時における mean PAP および NT-proBNP 濃度ならびに 4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量のいずれかで改善が認められた。

表 2.7.3-32　MD711201 試験の被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] および[redacted] の
mean PAP、6 分間歩行距離および NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

被験者番号	mean PAP(mmHg)			6 分間歩行距離(m)											NT-proBNP 濃度（pg/mL）		
	測定値		変化量	測定値						変化量					測定値		変化量
	ベースライン	16 週時 投与後最良値	16 週時 投与後最良値	ベースライン	4 週時 ピーク時	8 週時 ピーク時	12 週時 ピーク時	16 週時 トラフ時	16 週時 ピーク時	4 週時 ピーク時	8 週時 ピーク時	12 週時 ピーク時	16 週時 トラフ時	16 週時 ピーク時	ベースライン	16 週時	16 週時
[redacted]	27	23	-4*	375.0	395.0	390.0	355.0	190.0	290.0	20.0*	15.0*	-20.0	-185.0	-85.0	119.0	357.0	238.0
[redacted]	40	20	-20*	156.0	97.0	106.0	132.0	101.0	100.0	-59.0	-50.0	-24.0	-55.0	-56.0	304.0	239.0	-65.0*
[redacted]	34	21	-13*	215.0	256.0	-	188.0	120.0	180.0	41.0*	-	-27.0	-95.0	-35.0	247.0	105.0	-142.0*
[redacted]	27	20	-7*	445.0	207.0	430.0	431.0	420.0	435.0	-238.0	-15.0	-14.0	-25.0	-10.0	81.8	56.7	-25.1*
[redacted]	40	28	-12*	420.0	413.0	436.0	433.0	414.0	413.0	-7.0	16.0*	13.0*	-6.0	-7.0	137.0	77.7	-59.3*

*：改善

表 2.7.3-33　MD711201 試験の被験者番号[redacted] および[redacted] の
mean PAP、6 分間歩行距離および NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

被験者番号	mean PAP(mmHg)			6 分間歩行距離(m)											NT-proBNP 濃度（pg/mL）		
	測定値		変化量	測定値						変化量					測定値		変化量
	ベースライン	16 週時 投与後最良値	16 週時 投与後最良値	ベースライン	4 週時 ピーク時	8 週時 ピーク時	12 週時 ピーク時	16 週時 トラフ時	16 週時 ピーク時	4 週時 ピーク時	8 週時 ピーク時	12 週時 ピーク時	16 週時 トラフ時	16 週時 ピーク時	ベースライン	16 週時	16 週時
[redacted]	54	31	-23*	260.0	347.0	300.0	310.0	240.0	-	87.0*	40.0*	50.0*	-20.0	-	1830.0	1410.0	-420.0*
[redacted]	41	44	3	298.0	224.0	254.0	289.0	226.0	280.0	-74.0	-44.0	-9.0	-72.0	-18.0	708.0	139.0	-569.0*

*：改善

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

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

ITT は、後述の 2 例を除く治験薬を投与された割付被験者 326 例（MD-711 群：163 例、プラセボ群：163 例）全例であった。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。

治験完了被験者数は 258 例（130 例、128 例）であった。

治験薬投与中止被験者数は 78 例（40 例、38 例）であった。主な治験薬投与中止理由は、有害事象（16 例、13 例）、同意撤回（7 例、9 例）、原疾患悪化（6 例、10 例）および死亡（6 例、5 例）であった。

治験中止被験者数は 68 例（33 例、35 例）であった。主な治験中止理由は、同意撤回（10 例、13 例）、死亡（8 例、10 例）、有害事象（7 例、3 例）および原疾患悪化（4 例、7 例）であった。

2.7.3.2.2.2 人口統計学的および他の基準値の特性

人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-34 および表 2.7.3-35 に示した。

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。ピルフェニドンまたはニンテダニブによる併用治療は、ピルフェニドンで治療されていた被験者がそれぞれ 11.7%（19/163 例）および 15.3%（25/163 例）、ニンテダニブで治療されていた被験者がそれぞれ 6.7%（11/163 例）および 11.7%（19/163 例）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 RIN-PH-201 試験における背景因子
（人口統計学的変数およびその他の因子）の分布（ITT）

項目	分類	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)	全体 (326 例)
性別				
例数(%)	男性	78(47.9)	95(58.3)	173(53.1)
	女性	85(52.1)	68(41.7)	153(46.9)
年齢(歳)(割付時)				
例数		163	163	326
平均値		65.6	67.4	66.5
標準偏差		12.7	11.2	12.0
最小値		26	36	26
中央値		69.0	71.0	70.0
最大値		90	85	90
例数(%)	65 歳未満	64(39.3)	48(29.4)	112(34.4)
	65 歳以上 80 歳未満	83(50.9)	100(61.3)	183(56.1)
	80 歳以上	16(9.8)	15(9.2)	31(9.5)
人種				
例数(%)	白人	112(68.7)	126(77.3)	238(73.0)
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	41(25.2)	30(18.4)	71(21.8)
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	2(1.2)	1(0.6)	3(0.9)
	アジア人	7(4.3)	5(3.1)	12(3.7)
	複数選択	0	1(0.6)	1(0.3)
	不明	1(0.6)	0	1(0.3)
間質性肺疾患の臨床分類				
例数(%)	特発性間質性肺炎	65(39.9)	81(49.7)	146(44.8)
	慢性過敏性肺炎	10(6.1)	9(5.5)	19(5.8)
	職業性肺疾患(環境性肺疾患)	5(3.1)	1(0.6)	6(1.8)
	気腫合併肺線維症	42(25.8)	40(24.5)	82(25.2)
	膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	40(24.5)	32(19.6)	72(22.1)
	その他 [a]	1(0.6)	0	1(0.3)
特発性間質性肺炎の臨床分類				
例数(%)	特発性肺線維症	37(22.7)	55(33.7)	92(28.2)
	特発性非特異性間質性肺炎	21(12.9)	16(9.8)	37(11.3)
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患	2(1.2)	0	2(0.6)
	剥離性間質性肺炎	0	1(0.6)	1(0.3)
	急性間質性肺炎	0	1(0.6)	1(0.3)
	分類不能型間質性肺炎	5(3.1)	8(4.9)	13(4.0)
肺高血圧症罹病期間(年)				
例数		163	163	326
平均値		0.543	0.539	0.541
標準偏差		1.157	1.309	1.233
最小値		0.01	0.01	0.01
中央値		0.180	0.230	0.210
最大値		8.37	13.02	13.02
ピルフェニドンまたはニンテダニブによる併用治療				
例数(%)	ピルフェニドン	19(11.7)	25(15.3)	44(13.5)
	ニンテダニブ	11(6.7)	19(11.7)	30(9.2)

a：症例報告書に間質性肺疾患の臨床分類として「剥離性間質性肺炎」と記載されたため、「その他」に分類された。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-1 および Table 11-2 より作成

表 2.7.3-35 RIN-PH-201 試験における背景因子（ベースライン）の分布（ITT）

項目 分類	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)	全体 (326 例)
6 分間歩行距離(m)(ベースライン)			
例数	163	163	326
平均値	254.1	265.1	259.6
標準偏差	102.4	93.1	97.9
最小値	100	30	30
中央値	256.0	260.0	259.0
最大値	538	505	538
NT-proBNP 濃度(pg/mL)(ベースライン)[a]			
例数	156	160	316
平均値	1857.53	1808.86	1832.88
標準偏差	3186.60	3150.52	3163.44
最小値	10.2	23.0	10.2
中央値	550.50	420.80	503.85
最大値	21942.0	16297.0	21942.0
PVR(Wood 単位)(ベースライン)			
例数	163	163	326
平均値	6.369	6.013	6.191
標準偏差	2.863	2.718	2.793
最小値	3.11	3.06	3.06
中央値	5.570	5.060	5.275
最大値	18.05	17.62	18.05
mean PAP(mmHg)(ベースライン)			
例数	163	163	326
平均値	37.2	36.0	36.6
標準偏差	8.6	8.4	8.5
最小値	25	25	25
中央値	35.0	35.0	35.0
最大値	74	61	74

a：MD-711 群の 3 例は定量下限未満(<20.3 pg/mL)であり、定量下限値の半分の 10.15 pg/mL として取り扱った。
プラセボ群の 2 例は治験薬投与開始後に採血した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-2 および Table 11-5 ならびに資料番号 5.3.5.3.1 TEF071 より作成

2.7.3.2.2.3 有効性の結果

2.7.3.2.2.3.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.2.3.1.1 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 2.7.3-36 に示した。ピーク時 6 分間歩行距離の欠測データは、2.7.3.1.5.2.1 項に従い補完を行った。また、Mixed-effects Model for Repeated Measures（以下、MMRM）解析に基づく 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表 2.7.3-37 に、欠測補完の方法を LOCF 法および補完なしに変更したピーク時 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それぞれ表 2.7.3-38 および表 2.7.3-39 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）。また、MMRM 解析に基づく調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 31.12 m［16.85, 45.39 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（MMRM 解析、p<0.0001）。

欠測補完の方法を LOCF 法および補完なしに変更したピーク時 6 分間歩行距離の 16 週時におけるベースラインからの変化量については、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］はそれぞれ 21.0 m［10.0, 33.0 m］および 26.0 m［13.0, 40.0 m］であり、2.7.3.1.5.2.1 項に従い補完を行った場合と同様に、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0001 および p=0.0004）。

表 2.7.3-36　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

表 2.7.3-37　RIN-PH-201 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（m）（MMRM 解析）（ITT）

評価項目	評価時期	投与群	例数	調整済み平均値	調整済み平均値の両群間の差	両側 95% 信頼区間		検定
						下限	上限	p 値
変化量	16 週時	MD-711 群	121	21.08	31.12	16.85	45.39	<0.0001
		プラセボ群	120	−10.04				

4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を従属変数、投与群、評価時期および投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースラインの 6 分間歩行距離を共変量とした。被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-4 より作成

表 2.7.3-38 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）（欠測補完：LOCF 法）（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	270.3	101.6	76	183.0	267.0	335.0	521	-	-	-	-
		プラセボ群	163	253.8	111.5	3	170.0	248.0	331.0	549				
変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	163	16.2	50.8	−165	−9.0	8.0	46.0	183	21.0	10.0	33.0	0.0001
		プラセボ群	163	−11.3	64.1	−269	−42.0	0.0	20.0	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、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 14.2.1.3 より作成

表 2.7.3-39 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）（欠測補完：補完なし）（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	MD-711 群	121	280.6	97.7	91	198.0	274.0	339.0	518	-	-	-	-
		プラセボ群	120	264.6	112.7	24	181.5	263.0	332.5	549				
変化量	16 週時	MD-711 群	121	24.5	47.8	−130	−3.0	20.0	54.0	183	26.0	13.0	40.0	0.0004
		プラセボ群	120	−5.9	65.5	−269	−42.0	0.0	33.5	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
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.5 より作成

2.7.3.2.2.3.2 副次エンドポイント

2.7.3.2.2.3.2.1 8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化

NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 8 週時および 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-40、8 週時および 16 週時におけるベースラインからの変化倍率を表 2.7.3-41 に示した。なお、8 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化はその他のエンドポイントだが、評価指標が同一であることから、本 2.7.3.2.2.3.2.1 項にまとめて示した。

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。

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、8 週時がそれぞれ −480.81 ± 1659.28 pg/mL および 604.05 ± 3220.46 pg/mL、16 週時がそれぞれ −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、8 週時がそれぞれ−16.81%および 10.27%、16 週時がそれぞれ−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、8 週時および 16 週時でそれぞれ 0.7545［0.6445, 0.8832］および 0.6188［0.5165, 0.7414］であり（ANCOVA、p=0.0005 および p<0.0001）、NT-proBNP 濃度は、プラセボ群と比較して MD-711 群でそれぞれ 24.55%および 38.12%減少した。

a：(変化倍率 – 1) × 100

表 2.7.3-40　RIN-PH-201 試験における NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 8 週時および 16 週時におけるベースラインからの変化量（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数 [a]	平均値 (標準偏差)	幾何平均値 (標準偏差)	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
測定値 (pg/mL)	ベースライン [b]	MD-711 群	156	1857.53 (3186.60)	579.48 (5.16)	10.2	160.15	550.50	2118.75	21,942.0
		プラセボ群	160	1808.86 (3150.52)	544.05 (4.95)	23.0	191.55	420.80	2106.05	16,297.0
	8 週時	MD-711 群	156	1376.72 (2099.32)	481.00 (4.86)	10.2	118.70	485.65	1915.35	13,797.0
		プラセボ群	160	2412.91 (4841.95)	601.23 (5.71)	10.2	159.30	528.40	2347.60	40,511.0
	16 週時	MD-711 群	156	1461.17 (2281.15)	492.79 (4.86)	10.2	144.90	454.25	1957.75	11,534.0
		プラセボ群	160	3262.81 (8515.80)	752.52 (5.72)	22.4	211.90	590.30	2737.45	92,852.0
変化量 (pg/mL)	8 週時	MD-711 群	156	−480.81 (1659.28)	-	−9704.2	−469.95	−11.25	42.40	3757.0
		プラセボ群	160	604.05 (3220.46)	-	−5483.3	−52.33	0.00	317.40	34,807.3
	16 週時	MD-711 群	156	−396.35 (1904.90)	-	−11,433.0	−366.55	−22.65	74.35	5373.1
		プラセボ群	160	1453.95 (7296.20)	-	−5483.3	−33.90	20.65	829.70	87,148.3

a：ベースラインの測定値を有する被験者を対象とした。8 週時および 16 週時の測定値を有さない場合、LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)による補完を行った。

b：MD-711 群の 3 例は定量下限未満(<20.3 pg/mL)であり、定量下限値の半分の 10.15 pg/mL として取り扱った。プラセボ群の 2 例は治験薬投与開始後に採血した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-5 より作成

表 2.7.3-41　RIN-PH-201 試験の 8 週時および 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率（ITT）

変数	評価時期	投与群	例数 [a]	調整済み平均値 [b] (標準誤差)	調整済み平均値の両群間の比 [b] (標準誤差)	両側 95% 信頼区間 [b]		検定
						下限	上限	p 値 [b]
変化倍率	8 週時	MD-711 群	156	0.8319 (1.05862)	0.7545 (1.08336)	0.6445	0.8832	0.0005
		プラセボ群	160	1.1027 (1.05786)				
	16 週時	MD-711 群	156	0.8532 (1.06754)	0.6188 (1.09621)	0.5165	0.7414	<0.0001
		プラセボ群	160	1.3788 (1.06666)				

a：ベースラインの測定値を有する被験者を対象とした。8 週時および 16 週時の測定値を有さない場合、LOCF 法(代入可能なデータがない場合、BOCF 法)による補完を行った。
b：各評価時期における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化倍率(対数変換値)を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの NT-proBNP 濃度(対数変換値)を共変量とした ANCOVA
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-5 より作成

2.7.3.2.2.3.2.2　臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化の集計結果を表 2.7.3-42 に、臨床症状悪化までの時間を表 2.7.3-43 に、臨床症状悪化までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-5 に示した。

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。

表 2.7.3-42　RIN-PH-201 試験における臨床症状悪化の集計結果（ITT）

イベントの種類	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	37	(22.7)	54	(33.1)
心肺症状悪化のための入院	18	(11.0)	24	(14.7)
6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合	13	(8.0)	26	(16.0)
死亡(原因は問わない)	4	(2.5)	4	(2.5)
肺移植	2	(1.2)	0	

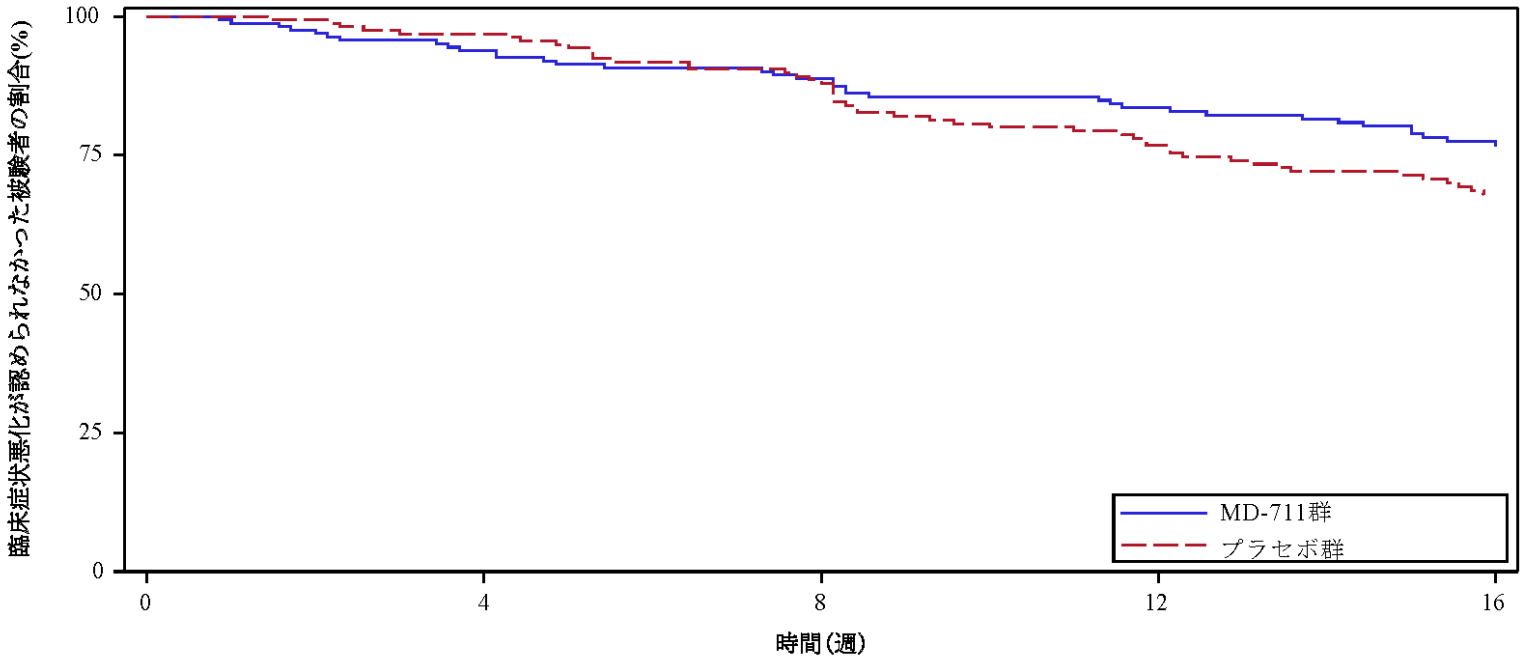
同一被験者内でイベントが複数件発現している場合、初発のイベントを対象とした。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-7 より作成

表 2.7.3-43　RIN-PH-201 試験における臨床症状悪化までの時間（週）（ITT）

投与群	例数	中央値 [a]	中央値の両側 95%信頼区間 [a]		検定	両群間のハザード比 [c]	ハザード比の両側 95%信頼区間 [c]		検定
			下限	上限	p 値 [b]		下限	上限	p 値 [c]
MD-711 群	163	NC	NC	NC	0.0410	0.61	0.40	0.92	0.0202
プラセボ群	163	NC	16.7	NC					

イベントが発現せずに治験を中止した被験者は、最終来院までの期間で打ち切りと見なした。
イベントが発現していない被験者は、治験参加終了日までの期間で打ち切りと見なした。
NC：推定不可
a：Kaplan-Meier 推定値
b：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)による層別 log-rank 検定
c：投与群およびベースラインの 6 分間歩行距離(連続量)を説明変数とした比例ハザードモデル
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-7 より作成

図 2.7.3-5　RIN-PH-201 試験における臨床症状悪化までの時間の Kaplan-Meier プロット（ITT）



リスク人数

MD-711群	163	151	138	127	93
プラセボ群	163	152	136	116	87

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Figure 11-2 より作成

2.7.3.2.2.3.2.3 4 週時、8 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

ピーク時 6 分間歩行距離の測定値ならびに 4 週時、8 週時および 12 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-44 に示した。なお、4 週時および 8 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はその他のエンドポイントだが、同一評価指標であることから、本 2.7.3.2.2.3.2.3 項にまとめて示した。

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、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、4 週時がそれぞれ 2.0 m および 0.0 m、8 週時がそれぞれ 0.0 m および −3.0 m、12 週時がそれぞれ 8.0 m および−3.0 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、4 週時、8 週時および 12 週時でそれぞれ 4.0 m［−4.0, 12.0 m］、15.0 m［4.0, 26.0 m］および 20.0 m［7.0, 34.0 m］であり、8 週時および 12 週時では、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=0.0104 および p=0.0041）。

表 2.7.3-44 RIN-PH-201 試験におけるピーク時 6 分間歩行距離の測定値ならびに 4 週時、8 週時および 12 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				
	4 週時 [c]	MD-711 群	163	246.3	113.3	0	171.0	245.0	315.0	546	-	-	-	-
		プラセボ群	163	259.7	108.7	0	177.0	269.0	333.0	624				
	8 週時 [c]	MD-711 群	163	243.3	124.5	0	164.0	255.0	314.0	548	-	-	-	-
		プラセボ群	163	237.2	126.7	0	171.0	248.0	315.0	519				
	12 週時 [c]	MD-711 群	163	243.2	133.4	0	168.0	245.0	334.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	231.0	131.1	0	152.0	244.0	309.0	515				
変化量	4 週時 [c]	MD-711 群	163	−7.7	69.7	−341	−26.0	2.0	29.0	177	4.0	−4.0	12.0	0.3945
		プラセボ群	163	−5.4	51.5	−274	−24.0	0.0	17.0	258				
	8 週時 [c]	MD-711 群	163	−10.7	89.2	−361	−21.0	0.0	36.0	196	15.0	4.0	26.0	0.0104
		プラセボ群	163	−27.9	85.6	−351	−42.0	−3.0	16.0	170				
	12 週時 [c]	MD-711 群	163	−10.9	97.2	−360	−33.0	8.0	37.0	192	20.0	7.0	34.0	0.0041
		プラセボ群	163	−34.1	93.6	−369	−54.0	−3.0	20.0	152				

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 11-8 および Table 14.2.4.2 より作成

2.7.3.2.2.3.2.4 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

トラフ時 6 分間歩行距離の測定値および 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）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-45 に示した。

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、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）。

表 2.7.3-45 RIN-PH-201 試験におけるトラフ時 6 分間歩行距離の測定値および 15 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				
	15 週時 [c]	MD-711 群	163	225.4	141.9	0	128.0	238.0	324.0	538	-	-	-	-
		プラセボ群	163	217.4	135.8	0	120.0	240.0	304.0	524				
変化量	15 週時 [c]	MD-711 群	163	−28.7	103.0	−396	−42.0	0.0	24.0	144	15.0	0.0	29.0	0.0432
		プラセボ群	163	−47.7	104.1	−369	−81.0	−9.0	11.0	180				

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 BOCF 法で補完した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-10 より作成

2.7.3.2.2.3.3 その他のエンドポイント

その他のエンドポイントである 8 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化ならびに 4 週時および 8 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は、それぞれ 2.7.3.2.2.3.2.1 項および 2.7.3.2.2.3.2.3 項に示した。

2.7.3.2.2.3.3.1 16 週時における SGRQ のベースラインからの変化量

SGRQ のスコアおよび 16 週時におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-46 に示した。

ベースラインにおける SGRQ の総スコア（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 57.17 ± 15.77 および 57.67 ± 15.78 であった。

16 週時における SGRQ の総スコア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−1.25 ± 10.99 および−0.18 ± 10.72 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。また、臨床的に有意な最小の変化とされている「4」[11]以上の改善が認められた被験者の割合は、それぞれ 36.4%（52/143 例）および 35.1%（47/134 例）であった。

16 週時における SGRQ の症状（Symptoms）、活動（Activity）および衝撃（Impacts）の各スコアのベースラインからの変化量についても、総スコアと同様に、プラセボ群と比較して MD-711 群で改善方向を示した。

表 2.7.3-46　RIN-PH-201 試験における SGRQ スコアおよび 16 週時におけるベースラインからの変化量（ITT）

評価項目		評価時期	投与群	例数[a]	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	調整済み平均値[b](標準誤差)	調整済み平均値の両群間の差[b](標準誤差)	両側 95% 信頼区間[b] 下限	両側 95% 信頼区間[b] 上限	検定 p 値[b]	スコアが 4 以上改善した例数(%)	検定 p 値[c]
スコア	総スコア	ベースライン	MD-711 群	143	57.17	15.77	14.7	45.60	59.80	67.90	94.9	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	134	57.67	15.78	18.4	46.50	56.30	70.70	88.6	-					-	
		16 週時	MD-711 群	143	55.91	17.07	3.5	40.50	56.30	67.00	92.0	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	134	57.49	15.33	16.9	46.80	55.50	69.70	96.5	-					-	
	症状(Symptoms)	ベースライン	MD-711 群	146	54.47	19.49	0.0	43.20	53.05	68.20	100.0	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	138	55.86	18.80	5.9	42.60	57.00	71.90	92.8	-					-	
		16 週時	MD-711 群	146	52.98	20.53	0.0	42.30	54.15	66.00	100.0	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	138	55.93	19.69	0.0	42.10	58.30	72.10	100.0	-					-	
	活動(Activity)	ベースライン	MD-711 群	146	79.20	14.61	23.7	72.30	85.35	92.50	100.0	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	135	78.82	14.22	43.4	67.00	79.90	92.50	100.0	-					-	
		16 週時	MD-711 群	146	77.53	16.45	0.0	66.30	79.70	92.50	100.0	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	135	79.10	13.39	41.8	72.80	79.70	92.50	100.0	-					-	
	衝撃(Impacts)	ベースライン	MD-711 群	143	44.79	19.86	9.1	28.60	45.00	58.10	94.1	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	136	45.56	19.92	3.6	30.50	42.70	60.65	86.5	-					-	
		16 週時	MD-711 群	143	44.24	20.63	3.3	27.20	43.10	59.60	91.4	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	136	45.98	20.06	0.0	31.90	43.75	60.95	100.0	-					-	
変化量	総スコア	16 週時	MD-711 群	143	−1.25	10.99	−40.4	−7.10	−0.70	5.20	29.0	−1.30(0.87)	−1.18(1.25)	−3.63	1.28	0.3470	52(36.4)	0.8230
			プラセボ群	134	−0.18	10.72	−31.9	−6.50	0.10	6.10	33.3	−0.13(0.90)					47(35.1)	
	症状(Symptoms)	16 週時	MD-711 群	146	−1.49	16.88	−58.1	−10.30	−0.90	7.70	42.1	−1.72(1.31)	−2.04(1.88)	−5.75	1.67	0.2795	-	-
			プラセボ群	138	0.07	17.50	−52.4	−10.00	−0.80	11.20	44.2	0.32(1.35)					-	
	活動(Activity)	16 週時	MD-711 群	146	−1.67	9.92	−26.9	−6.70	0.00	6.10	21.5	−1.63(0.84)	−1.86(1.22)	−4.25	0.53	0.1270	-	-
			プラセボ群	135	0.28	11.47	−31.2	−6.70	0.00	6.60	45.3	0.23(0.88)					-	
	衝撃(Impacts)	16 週時	MD-711 群	143	−0.55	15.69	−67.2	−8.60	−0.30	8.00	42.8	−0.65(1.20)	−1.18(1.71)	−4.55	2.20	0.4937	-	-
			プラセボ群	136	0.42	14.82	−40.1	−9.25	1.60	10.35	45.6	0.52(1.23)					-	

a：ベースラインおよび 16 週時のスコアを有する被験者を対象とした。
b：16 週時における各スコアのベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの各スコアを共変量とした ANCOVA
c：カイ 2 乗検定
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.6.1、Table 14.2.6.2、Table 14.2.6.3 および Table 14.2.6.4 より作成

2.7.3.2.2.3.3.2 4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における DSP のベースラインからの変化量

DSP の算出値ならびに 4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時における DSP のベースラインからの変化量を表 2.7.3-47 に示した。

ベースラインにおける DSP（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 208.140 ± 81.130 m%および 218.247 ± 77.405 m%であった。

DSP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、4 週時がそれぞれ −4.909 ± 46.118 m%および 1.310 ± 39.374 m%、8 週時がそれぞれ 7.265 ± 47.948 m%および −4.975 ± 45.047 m%、12 週時がそれぞれ 13.934 ± 49.373 m%および−5.069 ± 46.094 m%、16 週時がそれぞれ 7.607 ± 45.680 m%および−4.803 ± 53.026 m%であった。また、ANCOVA に基づく調整済み平均値は、4 週時がそれぞれ−5.3 m%および 1.8 m%、8 週時がそれぞれ 6.5 m%および −4.1 m%、12 週時がそれぞれ 13.1 m%および−4.2 m%、16 週時がそれぞれ 7.2 m%および−4.3 m%であった。調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、4 週時、8 週時、12 週時および 16 週時でそれぞれ−7.08 m%［−18.32, 4.16 m%］、10.57 m%［−1.90, 23.04 m%］、17.34 m%［4.74, 29.95 m%］および 11.51 m%［−1.33, 24.35 m%］であり、12 週時では、プラセボ群と比較して MD-711 群で増加した（ANCOVA、p=0.0072）。

表 2.7.3-47　RIN-PH-201 試験における DSP の算出値ならびに 4 週時、8 週時、12 週時および 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 [a]	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	調整済み平均値 [b] (標準誤差)	調整済み平均値の両群間の差 [b] (標準誤差)	両側 95% 信頼区間 [b] 下限	上限	検定 p 値 [b]
算出値	ベースライン	MD-711 群	118	208.140	81.130	77.04	150.060	201.320	256.750	421.07	-	-	-	-	-
		プラセボ群	109	218.247	77.405	63.00	170.800	215.760	268.800	417.35	-				
	4 週時	MD-711 群	115	204.580	80.179	37.40	144.480	192.760	255.150	409.92	-	-	-	-	-
		プラセボ群	105	218.463	83.387	32.94	168.300	226.400	261.000	461.10	-				
	8 週時	MD-711 群	111	216.311	78.844	76.38	151.200	208.800	271.040	476.76	-	-	-	-	-
		プラセボ群	99	216.885	84.540	30.66	164.340	216.630	265.720	415.20	-				
	12 週時	MD-711 群	112	222.689	81.534	47.45	157.600	215.400	271.950	454.08	-	-	-	-	-
		プラセボ群	105	216.846	83.110	42.70	158.400	214.970	256.080	423.30	-				
	16 週時	MD-711 群	118	215.747	79.959	62.79	149.600	204.400	268.730	435.12	-	-	-	-	-
		プラセボ群	109	213.445	94.475	17.08	148.800	211.560	279.000	472.14	-				
変化量	4 週時	MD-711 群	115	−4.909	46.118	−183.96	−29.610	−4.710	23.050	122.16	−5.3(3.9)	−7.08(5.7)	−18.32	4.16	0.2155
		プラセボ群	105	1.310	39.374	−85.82	−18.600	2.830	18.080	189.42	1.8(4.1)				
	8 週時	MD-711 群	111	7.265	47.948	−176.20	−20.900	3.610	32.830	135.40	6.5(4.3)	10.57(6.3)	−1.90	23.04	0.0962
		プラセボ群	99	−4.975	45.047	−194.47	−25.140	−2.900	19.150	129.60	−4.1(4.6)				
	12 週時	MD-711 群	112	13.934	49.373	−93.98	−18.830	16.680	44.525	129.72	13.1(4.4)	17.34(6.4)	4.74	29.95	0.0072
		プラセボ群	105	−5.069	46.094	−144.55	−31.680	−2.850	20.520	123.12	−4.2(4.6)				
	16 週時	MD-711 群	118	7.607	45.680	−217.26	−12.960	8.385	34.890	117.42	7.2(4.5)	11.51(6.5)	−1.33	24.35	0.0787
		プラセボ群	109	−4.803	53.026	−184.85	−38.180	−1.950	32.000	129.28	−4.3(4.7)				

a：ベースラインおよび 16 週時の算出値を有する被験者を対象とした。

b：各評価時期における DSP のベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの DSP を共変量とした ANCOVA

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.7 より作成

2.7.3.2.2.3.3.3 間質性肺疾患増悪までの時間

間質性肺疾患増悪までの時間を表 2.7.3-48 に、間質性肺疾患増悪までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-6 に示した。

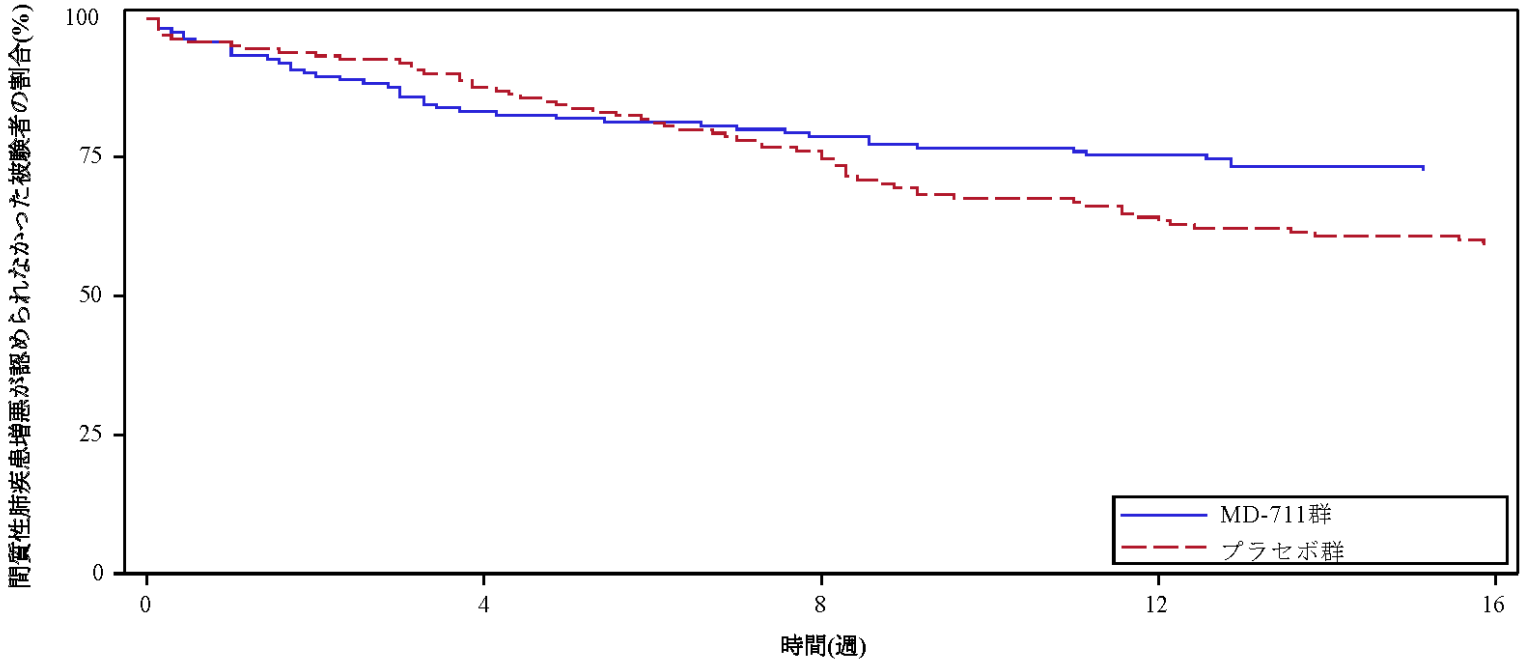
間質性肺疾患増悪は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 43 例（26.4%）および 63 例（38.7%）に認められ、プラセボ群と比較して MD-711 群で低かった（カイ二乗検定、p=0.0180）。Kaplan-Meier 推定に基づく間質性肺疾患増悪までの時間は、プラセボ群と比較して MD-711 群で延長した（層別 log-rank 検定、p=0.0396）。比例ハザードモデルに基づく両群間のハザード比［両側 95%信頼区間］は 0.66［0.45, 0.97］であり（p=0.0338）、間質性肺疾患増悪の発現リスクはプラセボ群と比較して MD-711 群で 34%低下した。

表 2.7.3-48 RIN-PH-201 試験における間質性肺疾患増悪までの時間（週）（ITT）

投与群	例数	発現例数	発現率(%)	検定	間質性肺疾患増悪までの時間(週)							
					中央値 [b]	中央値の両側 95%信頼区間 [b]		検定	両群間のハザード比 [d]	ハザード比の両側 95%信頼区間 [d]		検定
				p 値 [a]		下限	上限	p 値 [c]		下限	上限	p 値 [d]
MD-711 群	163	43	(26.4)	0.0180	NC	NC	NC	0.0396	0.66	0.45	0.97	0.0338
プラセボ群	163	63	(38.7)		NC	NC	NC					

イベントが発現せずに治験を中止した被験者は、最終来院までの期間で打ち切りと見なした。
イベントが発現していない被験者は、治験参加終了日までの期間で打ち切りと見なした。
NC：推定不可
a：カイ二乗検定
b：Kaplan-Meier 推定値
c：ベースラインの 6 分間歩行距離(カテゴリ)による層別 log-rank 検定
d：投与群を固定効果、ベースラインの 6 分間歩行距離(連続量)を説明変数とした比例ハザードモデル
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-11 より作成

図 2.7.3-6　RIN-PH-201 試験における間質性肺疾患増悪までの時間の Kaplan-Meier プロット（ITT）



リスク人数

MD-711群	163	132	119	111	85
プラセボ群	163	138	117	96	70

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Figure 11-3 より作成

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

2.7.3.2.3.1 被験者の内訳および解析対象集団

RIN-PH-201 試験からの移行被験者数は 243 例（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：120 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：121 例、以下同順）であり、うち 242 例（119 例、121 例）に治験薬が投与された。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、治験薬を投与された 242 例（119 例、121 例）全例であった。RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された 2 例（2.7.3.2.2.1 項参照）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。

108 週時完了被験者数は 70 例（37 例、32 例）であった。

治験中止被験者数は 173 例（83 例、89 例）であった。主な治験中止理由は、死亡が 56 例（28 例、28 例）、同意撤回が 41 例（18 例、22 例）、有害事象が 29 例（13 例、16 例）および原疾患悪化が 12 例（4 例、8 例）であった。24 例（15 例、9 例）は、治験依頼者による治験全体の終了のため治験を中止した。なお、治験依頼者による治験全体の終了（本試験期間中に MD-711 が間質性肺疾患 [a] に伴う肺高血圧症を適応症として承認されたため）時点で、すべての被験者において 60 週時の評価が完了していた。

a：CPFE を含む。

2.7.3.2.3.2 人口統計学的および他の基準値の特性

人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-49 および表 2.7.3-50 に示した。

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］）、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。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。

表 2.7.3-49　RIN-PH-202 試験における背景因子
（人口統計学的変数およびその他の因子）の分布（安全性解析対象集団）

項目	分類	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)
性別				
例数(%)	男性	56(47.1)	69(57.0)	126(52.1)
	女性	63(52.9)	52(43.0)	116(47.9)
年齢(歳)(RIN-PH-202 試験の投与開始時)				
例数		119	121	242
平均値		65.8	68.1	67.0
標準偏差		13.0	11.2	12.1
最小値		27	36	27
中央値		70.0	71.0	70.0
最大値		90	86	90
例数(%)	65 歳未満	46(38.7)	33(27.3)	79(32.6)
	65 歳以上 80 歳未満	63(52.9)	75(62.0)	140(57.9)
	80 歳以上	10(8.4)	13(10.7)	23(9.5)
人種				
例数(%)	白人	78(65.5)	98(81.0)	178(73.6)
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	33(27.7)	20(16.5)	53(21.9)
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	2(1.7)	1(0.8)	3(1.2)
	アジア人	6(5.0)	2(1.7)	8(3.3)
間質性肺疾患の臨床分類				
例数(%)	特発性間質性肺炎	47(39.5)	61(50.4)	108(44.6)
	慢性過敏性肺炎	7(5.9)	6(5.0)	13(5.4)
	職業性肺疾患(環境性肺疾患)	3(2.5)	1(0.8)	5(2.1)
	気腫合併肺線維症	29(24.4)	29(24.0)	59(24.4)
	膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	33(27.7)	24(19.8)	57(23.6)
肺高血圧症罹病期間(年)				
例数		119	121	242
平均値		0.89	0.92	0.91
標準偏差		1.14	1.49	1.33
最小値		0.3	0.3	0.3
中央値		0.50	0.54	0.51
最大値		8.7	13.3	13.3

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-1 より作成

表 2.7.3-50 RIN-PH-202 試験における背景因子（ベースライン）の分布
（安全性解析対象集団）

項目	分類	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)
6 分間歩行距離(m)(ベースライン)				
例数		114	113	229
平均値		281.8	266.3	274.2
標準偏差		99.6	113.2	106.3
最小値		91	24	24
中央値		274.0	268.0	270.0
最大値		518	549	549
例数(%)	350 m 以下	87(73.1)	91(75.2)	180(74.4)
	350 m 超	27(22.7)	22(18.2)	49(20.2)
	欠測	5(4.2)	8(6.6)	13(5.4)
NT-proBNP 濃度(pg/mL)(ベースライン)				
例数		117	121	240
平均値		1312.87	3115.19	2231.93
標準偏差		2242.78	9461.40	6942.98
最小値		10.2	22.4	10.2
中央値		429.70	511.90	465.70
最大値		11534	92852	92852
PVR(Wood 単位)(ベースライン [a])				
例数		119	121	242
平均値		6.178	5.754	5.967
標準偏差		2.824	2.533	2.675
最小値		3.19	3.06	3.06
中央値		5.400	4.990	5.100
最大値		18.05	17.62	18.05
mean PAP(mmHg)(ベースライン [a])				
例数		119	121	242
平均値		37.4	35.3	36.4
標準偏差		9.1	8.0	8.6
最小値		25	25	25
中央値		35.0	34.0	34.5
最大値		74	61	74

a：RIN-PH-201 試験のベースライン
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-2 より作成

2.7.3.2.3.3 有効性の結果

2.7.3.2.3.3.1 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-202 試験のベースラインからの変化量を表 2.7.3-51 に、RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量を表 2.7.3-52 に示した。

RIN-PH-202 試験のベースラインからの変化量

RIN-PH-202 試験のベースラインにおける 6 分間歩行距離（中央値）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 274.0 m、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 268.0 m であった。

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 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の RIN-PH-202 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 6.5 m、0.5 m、−6.0 m、−2.0 m、−18.0 m、−17.5 m、−39.0 m、−32.0 m、−39.5 m および−36.0 m、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ−9.0 m、−7.0 m、−15.0 m、−13.0 m、−10.0 m、−13.0 m、−6.0 m、−10.0 m、−25.0 m および−27.0 m であった。

RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量

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。

表 2.7.3-51 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-202 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	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	114	281.8	99.6	91	198.0	274.0	343.0	518
			プラセボ群	113	266.3	113.2	24	183.0	268.0	331.0	549
		全体		229	274.2	106.3	24	198.0	270.0	335.0	549
	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		213	275.9	108.5	60	198.0	279.0	343.0	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		190	279.6	101.7	34	205.0	274.5	343.0	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		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		124	279.9	114.6	12	204.0	278.0	352.5	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		110	282.2	110.7	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		104	280.5	116.5	55	194.5	290.0	358.0	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		88	291.8	144.4	37	208.5	289.0	369.5	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		64	292.8	127.8	17	207.0	312.0	388.0	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		57	266.5	109.4	40	198.0	270.0	335.0	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		60	276.5	117.9	28	207.0	280.5	367.5	530

表 2.7.3-51　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-202 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	106	0.9	39.2	−168	−12.0	6.5	23.0	95
			プラセボ群	97	−10.1	48.3	−149	−40.0	−9.0	12.0	140
		全体		204	−4.5	44.0	−168	−23.0	0.0	21.0	140
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	96	−3.7	40.9	−162	−28.0	0.5	21.0	98
			プラセボ群	86	−11.9	49.4	−132	−38.0	−7.0	14.0	108
		全体		183	−7.4	45.1	−162	−32.0	−1.0	18.0	108
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	73	−10.2	55.0	−201	−30.0	−6.0	26.0	132
			プラセボ群	59	−13.6	49.7	−138	−48.0	−15.0	17.0	114
		全体		132	−11.7	52.5	−201	−43.0	−7.5	22.0	132
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	64	−7.8	54.6	−138	−34.5	−2.0	27.5	135
			プラセボ群	53	−20.3	46.6	−135	−57.0	−13.0	17.0	66
		全体		118	−13.1	51.2	−138	−42.0	−9.0	23.0	135
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	65	−22.1	62.6	−191	−60.0	−18.0	15.0	132
			プラセボ群	41	−10.3	59.3	−150	−46.0	−10.0	15.0	139
		全体		107	−18.0	61.2	−191	−57.0	−15.0	15.0	139
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	56	−23.0	68.2	−201	−67.0	−17.5	27.5	120
			プラセボ群	41	−28.1	70.5	−242	−75.0	−13.0	7.0	158
		全体		98	−24.4	68.9	−242	−74.0	−14.5	20.0	158
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	48	−34.5	70.3	−219	−77.5	−39.0	7.5	145
			プラセボ群	35	−12.2	55.3	−125	−46.0	−6.0	17.0	133
		全体		84	−24.2	65.2	−219	−72.0	−17.0	16.5	145
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	36	−26.8	76.9	−236	−60.5	−32.0	17.0	121
			プラセボ群	23	−15.7	57.7	−114	−45.0	−10.0	17.0	120
		全体		60	−22.2	69.2	−236	−60.0	−10.0	15.0	121
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	30	−37.6	68.4	−199	−66.0	−39.5	−16.0	110
			プラセボ群	23	−33.6	73.8	−155	−102.0	−25.0	0.0	123
		全体		54	−35.4	69.5	−199	−66.0	−31.5	−5.0	123
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	29	−44.7	74.9	−261	−72.0	−36.0	−10.0	105
			プラセボ群	27	−36.1	93.0	−307	−94.0	−27.0	11.0	147
		全体		57	−40.1	82.8	−307	−77.0	−31.0	8.0	147

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.1 より作成

表 2.7.3-52 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 2.7.3-52 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

2.7.3.2.3.3.2 48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 48 週時および 108 週時における RIN-PH-202 試験のベースラインからの変化量を表 2.7.3-53 に、RIN-PH-201 試験のベースラインからの変化量を表 2.7.3-54 に示した。

RIN-PH-202 試験のベースラインからの変化量

RIN-PH-202 試験のベースラインにおける NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 1312.87 ± 2242.78 pg/mL、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 3115.19 ± 9461.40 pg/mL であった。

48 週時および 108 週時における NT-proBNP 濃度の RIN-PH-202 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 607.82 ± 2251.52 pg/mL および 927.34 ± 4198.56 pg/mL、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 54.43 ± 1292.91 pg/mL および 405.39 ± 1643.25 pg/mL であった。

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。

表 2.7.3-53　RIN-PH-202 試験における NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 48 週時および 108 週時における RIN-PH-202 試験のベースラインからの変化量（pg/mL）（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	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	117	1312.87	2242.78	10.2	123.70	429.70	1449.20	11534.0
			プラセボ群	121	3115.19	9461.40	22.4	148.30	511.90	1788.20	92852.0
		全体		240	2231.93	6942.98	10.2	137.30	465.70	1656.85	92852.0
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	87	2036.57	3603.94	32.0	159.30	449.20	2144.20	20154.0
			プラセボ群	69	1317.20	2517.91	10.2	133.10	253.40	991.60	12433.0
		全体		157	1713.76	3170.93	10.2	135.60	359.30	1550.90	20154.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	1503.55	4238.23	10.2	148.75	309.35	757.25	26874.0
			プラセボ群	34	1413.81	2863.57	10.2	122.00	255.45	1025.50	14806.0
		全体		79	1459.31	3657.29	10.2	148.30	276.30	966.20	26874.0
変化量	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	607.82	2251.52	−5593.0	−38.90	57.40	360.20	14602.9
			プラセボ群	69	54.43	1292.91	−4118.9	−155.90	−5.60	123.70	7253.1
		全体		155	353.72	1893.36	−5593.0	−117.90	20.30	302.60	14602.9
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	927.34	4198.56	−2086.5	−75.03	52.55	515.70	26335.0
			プラセボ群	34	405.39	1643.25	−3351.0	−144.90	23.35	415.30	5782.5
		全体		79	684.32	3308.53	−3351.0	−130.50	29.10	439.80	26335.0

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.2 より作成

表 2.7.3-54　RIN-PH-202 試験における NT-proBNP 濃度の測定値ならびに 48 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（pg/mL）（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	156	1857.53	3186.60	10.2	160.15	550.50	2118.75	21942.0
			プラセボ群	160	1808.86	3150.52	23.0	191.55	420.80	2106.05	16297.0
		全体 [a]		316	1832.88	3163.44	10.2	169.50	503.85	2106.05	21942.0
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	1918.49	3397.99	32.0	166.10	449.20	2017.10	20154.0
			プラセボ群	68	1332.84	2533.25	10.2	133.10	247.90	1029.75	12433.0
		全体 [a]		153	1658.20	3048.74	10.2	134.80	359.30	1550.90	20154.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	1503.55	4238.23	10.2	148.75	309.35	757.25	26874.0
			プラセボ群	34	1413.81	2863.57	10.2	122.00	225.45	1025.50	14806.0
		全体 [a]		78	1464.43	3680.68	10.2	148.30	270.80	856.00	26874.0
変化量	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	23.10	2248.96	−10280.0	−194.90	21.85	269.50	7306.0
			プラセボ群	68	371.16	1659.07	−3687.4	−100.40	6.85	300.60	7232.6
		全体 [a]		153	177.79	2009.60	−10280.0	−148.20	10.20	284.80	7306.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	645.22	4277.17	−4500.2	−137.73	56.95	497.00	26197.7
			プラセボ群	34	604.85	1933.76	−3110.3	−95.70	12.05	483.00	5919.8
		全体 [a]		78	627.63	3437.91	−4500.2	−126.30	31.90	483.00	26197.7

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 11-4 より作成

2.7.3.2.3.3.3　48 週時および 108 週時における SGRQ のベースラインからの変化量

SGRQ のスコアならびに 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を表 2.7.3-55 に示した。

ベースラインにおける SGRQ の総スコア（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 55.00 ± 17.18、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 56.72 ± 14.84 であった。

48 週時および 108 週時における SGRQ の総スコア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 0.78 ± 11.33 および 1.73 ± 12.99、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 1.31 ± 12.46 および −3.17 ± 12.03 であった。

表 2.7.3-55 RIN-PH-202 試験における SGRQ スコアならびに
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（安全性解析対象集団）

変数	評価項目	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
スコア	総スコア	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	116	55.00	17.18	3.5	40.20	55.30	66.75	92.0
				プラセボ群	118	56.72	14.84	16.9	46.30	54.80	69.40	93.2
			全体		236	55.74	16.03	3.5	43.75	54.85	67.20	93.2
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	84	53.19	18.72	0.8	39.80	54.15	69.30	94.4
				プラセボ群	71	56.96	17.46	23.4	44.70	56.10	70.20	92.6
			全体		157	54.79	18.15	0.8	41.20	55.00	69.30	94.4
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	48.13	18.52	0.0	34.60	46.00	64.10	85.7
				プラセボ群	38	52.98	16.90	13.6	38.60	55.95	66.40	86.9
			全体		86	49.99	18.01	0.0	34.90	50.90	65.40	86.9
	症状(Symptoms)	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	117	52.94	20.45	0.0	41.60	55.70	66.10	100.0
				プラセボ群	120	54.87	19.50	0.0	42.05	57.60	69.65	86.7
			全体		239	53.83	19.94	0.0	41.80	57.60	68.30	100.0
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	50.13	22.92	0.0	32.30	49.10	66.80	100.0
				プラセボ群	72	53.66	21.79	0.0	33.95	58.85	70.20	90.3
			全体		159	51.49	22.39	0.0	32.50	53.10	69.50	100.0
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	48	43.81	23.61	0.0	27.55	41.70	66.20	88.5
				プラセボ群	38	48.73	20.73	7.8	32.20	47.60	66.20	85.9
			全体		87	45.60	22.54	0.0	28.90	44.50	66.20	88.5
	活動(Activity)	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	117	76.80	17.10	0.0	66.20	79.70	92.50	100.0
				プラセボ群	118	78.50	12.97	41.8	72.40	79.45	92.50	100.0
			全体		237	77.56	15.14	0.0	66.30	79.70	92.50	100.0
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	85	75.59	19.14	0.0	66.20	79.70	92.50	100.0
				プラセボ群	71	77.92	15.44	41.7	65.60	79.90	92.50	100.0
			全体		158	76.51	17.47	0.0	66.20	79.70	92.50	100.0
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	48	70.23	19.66	0.0	59.50	72.30	85.80	100.0
				プラセボ群	38	75.74	17.30	23.5	66.20	79.40	92.50	92.5
			全体		87	72.45	18.75	0.0	59.50	73.10	86.40	100.0
	衝撃(Impacts)	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	116	43.02	20.39	3.3	26.60	42.35	58.40	91.4
				プラセボ群	120	45.18	19.52	0.0	31.75	42.90	59.90	100.0
			全体		238	43.95	19.93	0.0	28.30	42.30	59.50	100.0
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	84	41.00	21.24	0.0	22.15	40.05	56.50	90.3
				プラセボ群	72	45.99	21.43	3.1	30.25	44.00	61.85	100.0
			全体		158	43.24	21.43	0.0	26.40	42.10	60.60	100.0
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	36.31	20.68	0.0	19.20	31.80	55.50	84.6
				プラセボ群	38	41.07	19.57	9.2	24.50	42.15	56.00	88.9
			全体		86	38.09	20.35	0.0	20.40	35.90	55.50	88.9
変化量	総スコア	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	82	0.78	11.33	−37.6	−5.40	0.70	8.80	20.4
				プラセボ群	71	1.31	12.46	−26.6	−5.70	1.50	8.60	28.6
			全体		155	1.07	11.77	−37.6	−5.40	1.20	8.80	28.6
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	45	1.73	12.99	−37.7	−4.10	1.20	9.70	32.5
				プラセボ群	38	−3.17	12.03	−29.2	−9.30	−4.95	3.70	38.2
			全体		84	−0.64	12.71	−37.7	−7.55	−0.95	7.15	38.2
	症状(Symptoms)	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	84	−0.99	18.99	−64.6	−11.65	−0.55	11.35	61.7
				プラセボ群	72	1.84	21.38	−62.1	−8.65	1.15	14.70	59.2
			全体		158	0.14	20.15	−64.6	−11.40	0.00	11.80	61.7
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	−3.17	23.92	−64.6	−13.50	0.00	13.60	38.4
				プラセボ群	38	−3.21	19.43	−49.8	−14.60	0.00	6.40	32.7
			全体		86	−3.34	21.82	−64.6	−14.60	0.00	9.40	38.4

表 2.7.3-55 RIN-PH-202 試験における SGRQ スコアならびに
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（安全性解析対象集団）（続き）

変数	評価項目	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
	活動(Activity)	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	83	1.73	11.37	−37.1	−0.60	0.00	6.70	31.5
				プラセボ群	71	−0.26	12.93	−31.1	−6.90	0.00	6.80	26.3
			全体		156	0.80	12.06	−37.1	−6.60	0.00	6.75	31.5
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	47	0.62	11.88	−25.3	−6.40	0.00	6.90	20.9
				プラセボ群	38	−1.34	15.47	−49.8	−12.80	0.00	6.60	38.9
			全体		86	−0.32	13.48	−49.8	−7.50	0.00	6.90	38.9
	衝撃(Impacts)	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	82	0.64	15.25	−55.6	−7.30	−0.15	10.20	33.6
				プラセボ群	72	2.31	15.31	−40.9	−7.85	2.00	11.05	44.5
			全体		156	1.57	15.39	−55.6	−7.25	0.55	10.80	44.5
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	45	2.86	16.99	−50.7	−5.70	2.00	10.90	42.1
				プラセボ群	38	−4.04	13.82	−35.3	−12.30	−5.40	4.40	42.2
			全体		84	−0.46	15.88	−50.7	−11.25	−0.55	7.90	42.2

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.3.2、Table 14.2.1.3.3 および Table 14.2.1.3.4 より作成

2.7.3.2.3.3.4 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 DSP のベースラインからの変化量

DSP の算出値および各評価時期におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-56 に示した。

ベースラインにおける DSP（平均値 ± 標準偏差）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で 215.95 ± 80.03 m%、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で 213.92 ± 95.47 m%であった。

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 DSP 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−0.75 ± 41.24 m%、−6.43 ± 42.09 m%、−6.75 ± 51.79 m%、−5.53 ± 51.33 m%、−16.20 ± 54.03 m%、−11.50 ± 55.21 m%、−21.53 ± 52.14 m%、−27.40 ± 70.90 m%、−35.58 ± 49.85 m%および−35.40 ± 64.61 m%、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ −14.91 ± 42.04 m%、−13.25 ± 42.62 m%、−18.00 ± 49.53 m%、−20.85 ± 48.06 m%、−15.32 ± 52.83 m%、−30.69 ± 62.04 m%、−15.46 ± 53.78 m%、−22.09 ± 47.77 m%、−43.74 ± 57.24 m%および−19.72 ± 71.90 m%であった。

表 2.7.3-56 RIN-PH-202 試験における DSP の算出値ならびに
各評価時期における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
算出値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	109	215.95	80.03	64.8	153.90	202.50	275.40	437.4
			プラセボ群	105	213.92	95.47	16.2	153.90	210.60	275.40	469.8
			全体	216	215.18	87.51	16.2	153.90	202.50	275.40	469.8
	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	105	217.77	87.87	40.5	153.90	218.70	275.40	429.3
			プラセボ群	99	198.25	92.78	0.0	121.50	194.40	259.20	413.1
			全体	205	208.55	90.44	0.0	145.80	210.60	267.30	429.3
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	99	213.95	77.74	56.7	162.00	210.60	275.40	396.9
			プラセボ群	86	203.25	91.42	0.0	137.70	194.40	251.10	437.4
			全体	186	209.51	84.40	0.0	153.90	202.50	259.20	437.4
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	72	220.50	98.54	24.3	149.85	222.75	283.50	486.0
			プラセボ群	59	211.01	89.98	0.0	153.90	194.40	275.40	396.9
			全体	131	216.23	94.54	0.0	153.90	210.60	275.40	486.0
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	66	223.00	91.25	48.6	153.90	226.80	291.60	429.3
			プラセボ群	51	203.45	91.41	40.5	129.60	210.60	259.20	405.0
			全体	118	215.20	91.39	40.5	145.80	218.70	275.40	429.3
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	63	212.14	98.76	24.3	137.70	218.70	283.50	445.5
			プラセボ群	40	225.59	83.99	40.5	170.10	226.80	267.30	429.3
			全体	104	217.45	92.66	24.3	153.90	218.70	275.40	445.5
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	55	214.13	97.23	40.5	145.80	218.70	267.30	445.5
			プラセボ群	43	216.63	94.25	32.4	129.60	218.70	283.50	413.1
			全体	99	216.65	96.02	32.4	145.80	218.70	275.40	445.5
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	44	212.99	100.94	32.4	121.50	210.60	275.40	437.4
			プラセボ群	36	238.05	81.15	89.1	178.20	238.95	283.50	413.1
			全体	81	225.40	92.82	32.4	170.10	218.70	283.50	437.4
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	37	222.42	110.59	16.2	129.60	226.80	315.90	413.1
			プラセボ群	25	219.35	100.00	32.4	153.90	234.90	283.50	413.1
			全体	63	221.91	104.92	16.2	137.70	234.90	299.70	413.1
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	29	203.62	97.60	32.4	145.80	210.60	267.30	396.9
			プラセボ群	24	194.40	80.96	48.6	145.80	178.20	226.80	405.0
			全体	54	200.85	89.47	32.4	145.80	194.40	259.20	405.0
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	28	218.70	97.75	56.7	153.90	202.50	287.55	405.0
			プラセボ群	26	208.42	96.48	32.4	145.80	210.60	251.10	388.8
			全体	55	214.87	95.83	32.4	145.80	202.50	283.50	405.0
変化量	4 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	97	−0.75	41.24	−153.9	−24.30	8.10	24.30	89.1
			プラセボ群	88	−14.91	42.04	−105.3	−40.50	−12.15	8.10	81.0
			全体	186	−7.62	42.04	−153.9	−32.40	−8.10	16.20	89.1
	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	92	−6.43	42.09	−210.6	−24.30	−4.05	20.25	81.0
			プラセボ群	77	−13.25	42.62	−129.6	−40.50	−16.20	8.10	97.2
			全体	170	−9.39	42.26	−210.6	−32.40	−8.10	16.20	97.2
	24 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	66	−6.75	51.79	−153.9	−32.40	−8.10	16.20	145.8
			プラセボ群	54	−18.00	49.53	−170.1	−40.50	−16.20	8.10	81.0
			全体	120	−11.81	50.88	−170.1	−36.45	−8.10	12.15	145.8
	36 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	60	−5.53	51.33	−121.5	−36.45	0.00	24.30	145.8
			プラセボ群	47	−20.85	48.06	−170.1	−56.70	−24.30	8.10	64.8
			全体	108	−12.08	50.07	−170.1	−44.55	−8.10	16.20	145.8
	48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	58	−16.20	54.03	−105.3	−56.70	−16.20	24.30	105.3
			プラセボ群	37	−15.32	52.83	−129.6	−48.60	−8.10	8.10	105.3
			全体	96	−16.37	53.24	−129.6	−48.60	−16.20	16.20	105.3

表 2.7.3-56 RIN-PH-202 試験における DSP の算出値ならびに
各評価時期における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
	60 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	50	−11.50	55.21	−145.8	−40.50	−20.25	32.40	89.1
			プラセボ群	38	−30.69	62.04	−170.1	−72.90	−24.30	0.00	113.4
			全体	89	−18.84	59.04	−170.1	−56.70	−24.30	16.20	113.4
	72 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	41	−21.53	52.14	−153.9	−56.70	−32.40	8.10	89.1
			プラセボ群	33	−15.46	53.78	−121.5	−48.60	−16.20	8.10	113.4
			全体	75	−18.25	52.48	−153.9	−56.70	−24.30	8.10	113.4
	84 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	34	−27.40	70.90	−226.8	−72.90	−8.10	16.20	72.9
			プラセボ群	22	−22.09	47.77	−145.8	−40.50	−20.25	8.10	81.0
			全体	57	−25.29	61.84	−226.8	−48.60	−16.20	8.10	81.0
	96 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	28	−35.58	49.85	−137.7	−56.70	−32.40	−8.10	56.7
			プラセボ群	20	−43.74	57.24	−129.6	−85.05	−44.55	−4.05	72.9
			全体	49	−38.52	52.17	−137.7	−72.90	−32.40	−8.10	72.9
	108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	27	−35.40	64.61	−218.7	−89.10	−32.40	8.10	81.0
			プラセボ群	23	−19.72	71.90	−137.7	−72.90	−16.20	16.20	129.6
			全体	51	−27.95	67.15	−218.7	−72.90	−16.20	8.10	129.6

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.2.1.4 より作成

2.7.3.2.3.3.5 間質性肺疾患増悪までの時間

間質性肺疾患増悪までの時間を表 2.7.3-57 に示した。

間質性肺疾患増悪は、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 60 例（50.4%）および 72 例（59.5%）に認められた。

間質性肺疾患増悪までの時間（中央値）はそれぞれ 14.15 週および 10.05 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。

Kaplan-Meier 推定に基づく間質性肺疾患増悪までの時間は、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した（log-rank 検定、p=0.0308）。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 0.69［0.49, 0.97］であり（p=0.0321）、間質性肺疾患増悪の発現リスクは 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 31%低下した。

表 2.7.3-57 RIN-PH-202 試験における間質性肺疾患増悪までの時間（週）

（安全性解析対象集団）

集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	中央値[a]	中央値の両側 95% 信頼区間[a]		検定	両群間のハザード比[c]	ハザード比の両側 95% 信頼区間[c]		検定
									下限	上限	p 値[b]		下限	上限	p 値[c]
RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	60	22.51	24.01	0.1	14.15	89.9	67.0	34.4	NC	0.0308	0.69	0.49	0.97	0.0321
	プラセボ群	72	22.23	25.75	0.1	10.05	108.9	32.9	18.0	59.9					
全体		133	22.20	24.85	0.1	12.30	108.9	-	-	-	-	-	-	-	-

NC：推定不可

a：Kaplan Meier 推定値

b：log-rank 検定

c：RIN-PH-201 試験の投与群を説明変数とした比例ハザードモデル

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-9 より作成

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本 2.7.3.3 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。結果の比較に際し、初めに、国内外の内因性および外因性民族的要因の異同ならびに両試験のデザインの異同について検討し、次いで、両試験共通の主要エンドポイントおよび副次エンドポイントについて、主要評価時期（16 週時）の結果を比較した。

2.7.3.3.1 内因性および外因性民族的要因の異同

2.7.3.3.1.1 内因性民族的要因

間質性肺疾患に伴う肺高血圧症について、間質性肺疾患には多様な病態・病型が含まれる。国内外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特発性間質性肺炎で最も発症頻度が高い特発性肺線維症においては、本邦における患者数は 10 万人あたり 10.0 人と推定されている[14]。一方、米国における患者数は 10 万人あたり 14.0～42.7 人と推定されている[15]。これらの推定に基づき有病率を算出すると、本邦で 0.01%、米国で 0.01～0.04%であり、国内外で大きく異ならない。また、特発性肺線維症における男性の割合は本邦で 73%、米国で 59%であり国内外ともに女性よりも高い[14), 16)]。特発性肺線維症における肺高血圧症の合併率も、本邦で特発性肺線維症診断時に 14.9%、海外で軽度～中等度の特発性肺線維症に対して 14%と報告されており、国内外で大きく異ならない[17), 18)]。

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だが、「肺線維症を伴う間質性肺疾患に気腫性病変を合併」という病態は国内外で共通しており、国内外で大きく異ならないと考えた。

また、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に 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た（2.7.2.3.1.2 項参照）。

したがって、国内外の内因性民族的要因について、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。

2.7.3.3.1.2 外因性民族的要因

基礎疾患である間質性肺疾患の国内外における診断を比較すると、海外では、間質性肺疾患のうち特発性間質性肺炎の臨床分類には 2013 年の米国胸部疾患学会（以下、ATS）／欧州呼吸器学会（以下、ERS）で改訂された国際分類を用いて診断が行われている。本邦では「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」が刊行されており、特発性間質性肺炎の臨床分類は海外に準じているため国内外で異ならない。治療を比較すると、間質性肺疾患のうち特発性肺線維症に対しては、MD711201 試験開始時点の本邦、RIN-PH-201 試験開始時点の海外ともに、抗線維化薬（ピルフェニドン、ニンテダニブエタンスルホン酸塩）が使用可能であった。ニンテダニブエタンスルホン酸塩は、海外における RIN-PH-201 試験組入れ期間中の適応症は「特発性肺線維症」のみであったものの、本邦では、MD711201 試験開始時点で、特発性肺線維症のほか、「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おり、海外と異なっていた。ただし、MD711201 試験では、ベースラインの 30 日前から主要期完了までの期間において、ニンテダニブエタンスルホン酸塩の新規開始、中止および用法・用量の変更を禁止していたことから、本相違が MD-711 の有効性の評価に及ぼす影響は小さいと考えた。その他の間質性肺疾患に対しては、国内外で共通の診断・管理ガイドラインはないものの、国内外ともに、副腎皮質ホルモン製剤を第一選択とし、免疫抑制剤を併用する点で治療方針は大きく異ならないことが報告されている [19), 20)]。CPFE については、国内外ともに、本申請時点で診断基準が確立しておらず、エビデンスが確立された治療もない。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症の国内外における診断を比較すると、肺高血圧症自体が肺高血圧症ワールドシンポジウムの提言に基づき国内外の診断・治療ガイドラインが作成されること、さらに、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験では、肺高血圧症の臨床分類は 2013 年の第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで改訂された分類（再改訂版肺高血圧症臨床分類）に基づき行われたことから、国内外で異ならない。また、MD711201 試験実施中の本邦における「肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）」および RIN-PH-201 試験実施中の海外における「欧州心臓病学会/ERS 肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015」において、肺高血圧症のうち第 3 群では mean PAP が 35 mmHg 以上または CI が低値の場合に重症と定義されており、国内外で異ならなかった [8), 21)]。治療についても、MD711201 試験実施中の本邦、RIN-PH-201 試験実施中の海外において、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症に対するエビデンスが確立された薬物治療はなかった。

したがって、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症の医療環境を含め、国内外の外因性民族的要因について、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。

2.7.3.3.2 試験デザインの異同

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。

2.7.3.3.2.1 対象疾患

MD711201 試験、RIN-PH-201 試験ともに、対象疾患は間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症を対象とした。

2.7.3.3.2.2 人口統計学的特性および他の基準値の特性に関する組入れ基準

MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の人口統計学的特性および他の基準値の特性に関する組入れ基準を表 2.7.3-58 に示した。

MD711201 試験の基準は RIN-PH-201 試験を参考に設定した。ただし、年齢および病態の安定性に関しては、RIN-PH-201 試験と異なる基準を設定した。

年齢については、RIN-PH-201 試験では上限を設定しなかった。一方、MD711201 試験では、右心カテーテル検査を短期間に 2 回実施することを規定したこと、右心カテーテル検査により脳梗塞を発症する危険因子として「年齢」が挙げられていたことを踏まえ [22]、80 歳を上限とした。

病態の安定性については、MD711201 試験は非盲検非対照試験として実施したことから、有効性を適切に評価するため、間質性肺疾患（CPFE を含む）および肺高血圧症の症状が十分に安定した患者を組み入れるための基準を設定した。

表 2.7.3-58 MD711201 試験および RIN-PH-201 試験における人口統計学的特性および他の基準値の特性に関する組入れ基準

項目	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験
年齢・性別	18 歳以上 80 歳以下の男女	18 歳以上の男女
血行動態パラメータ	-mean PAP が 25 mmHg 以上 -PAWP が 15 mmHg 以下 -PVR が 3 Wood 単位超	-mean PAP が 25 mmHg 以上 -PAWP が 15 mmHg 以下 -PVR が 3 Wood 単位超
6 分間歩行距離	100 m 以上	100 m 以上
病態の安定性	-過去 30 日間以内に、間質性肺疾患(CPFE を含む)、肺感染症または上気道感染の急性増悪が認められた患者を除く -ベースラインと過去 14～60 日の PVR を比較し、変動が±20%未満かつ±3 Wood 単位未満であり、肺高血圧症の病態が安定していると治験責任(分担)医師が判断した患者。当該期間に右心カテーテル検査を実施していない場合、三尖弁圧較差を比較し、変動が±20%未満かつ±15 mmHg 未満であり、肺高血圧症の病態が安定していると治験責任(分担)医師が判断した患者 -ベースラインと過去 30 日以上前の胸部 X 線検査の所見を比較し、両側性すりガラス影および浸潤影の程度に著変がなく、間質性肺疾患(CPFE を含む)の病態が改善傾向または悪化傾向にないと治験責任(分担)医師が判断した患者	-過去 30 日以内に、間質性肺疾患(CPFE を含む)、肺感染症または上気道感染の急性増悪が認められた患者を除く

2.7.3.3.2.3 併用治療に関する基準

MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の併用治療に関する基準を表 2.7.3-59 に示した。

MD711201 試験の間質性肺疾患（CPFE を含む）および肺高血圧症に対する併用治療に関する基準は、免疫抑制剤および副腎皮質ホルモン製剤に関する基準を除き、RIN-PH-201 試験を参考に設定した。

免疫抑制剤および副腎皮質ホルモン製剤について、RIN-PH-201 試験では組入れ基準および治験参加期間中の基準を設定しなかった。一方、MD711201 試験では、間質性肺疾患（CPFE を含む）の症状が安定した患者を組み入れるため、ベースラインの 30 日前から主要期完了までの期間において、免疫抑制剤（静脈内、皮下）およびプレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超える量の

副腎皮質ホルモン製剤（経口、静脈内、関節内、硬膜外）の併用を禁止した。また、免疫抑制剤が結合組織病に伴う肺高血圧症に対して有効であったとの報告があることから[23), 24)]、ベースラインの 30 日前から主要期完了までの期間において、免疫抑制剤（経口）の新規開始、中止および用法・用量の変更を禁止した。

表 2.7.3-59　MD711201 試験および RIN-PH-201 試験における併用治療に関する基準

併用治療	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験
肺血管拡張薬	-組入れ基準： ベースライン前 60 日間以内に投与された患者を除く -治験参加期間中の基準： ● PGI_2 誘導体製剤、PGI_2 製剤および PGI_2 受容体作動薬は投与禁止 ● 主要期は、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬および可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬は投与禁止	-組入れ基準： 割付前 60 日以内に投与された患者を除く -治験参加期間中の基準： 投与禁止
抗線維化薬	-組入れ基準： ベースライン前 30 日間以内に新規開始、中止または用法用量を変更された患者を除く -治験参加期間中の基準： 主要期は、新規開始、中止および用法・用量を変更しないこと	-組入れ基準： 割付前 30 日間以上、用量変更なく、かつ至適用量で受けている患者 -治験参加期間中の基準： 新規開始しないこと
免疫抑制剤 (静脈内、皮下)	-組入れ基準： ベースライン前 30 日間以内に投与された患者を除く -治験参加期間中の基準： 主要期は、投与禁止	-組入れ基準： なし -治験参加期間中の基準： なし
免疫抑制剤 (経口)	-組入れ基準： ベースライン前 30 日間以内に新規開始、中止または用法・用量を変更された患者を除く -治験参加期間中の基準： 主要期は、新規開始、中止および用法・用量を変更しないこと	-組入れ基準： なし -治験参加期間中の基準： なし
副腎皮質ホルモン製剤 (経口、静脈内、関節内、硬膜外)	-組入れ基準： ベースライン前 30 日間以内に、プレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超える量を投与された患者を除く -治験参加期間中の基準： 主要期は、プレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超えないこと	-組入れ基準： なし -治験参加期間中の基準： なし
クロピドグレル硫酸塩、 デフェラシロクス、 リファンピシン	-組入れ基準： なし -治験参加期間中の基準： 投与禁止	-組入れ基準： なし -治験参加期間中の基準： なし
呼吸リハビリテーション	-組入れ基準： ベースライン前 12 週間以内に新規開始された患者を除く -治験参加期間中の基準： 主要期は、新規開始しないこと	-組入れ基準： 割付前 12 週間以内に新規開始された患者を除く -治験参加期間中の基準： 新規開始しないこと

表 2.7.3-59　MD711201 試験および RIN-PH-201 試験における併用治療に関する基準

（続き）

併用治療	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験
長期酸素療法 (在宅酸素療法)	-組入れ基準： 10 L/min を超える酸素を投与されている患者を除く -治験参加期間中の基準： ● 16 週時における「治験薬投与前」の血行動態パラメータ測定2時間前から「投与後 30 分」の血行動態パラメータ測定終了まで、使用条件・用量をベースラインの右心カテーテル検査実施日と統一すること ● 各評価時期における 6 分間歩行試験実施 10 分前から 6 分間歩行試験終了まで、使用条件・用量をベースラインの 6 分間歩行試験実施日と統一すること	-組入れ基準： 10 L/min を超える酸素を投与されている患者を除く -治験参加期間中の基準： 各評価時期における 6 分間歩行試験実施時の用量をベースラインと統一すること

2.7.3.3.3　人口統計学的および他の基準値の特性

MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-60 に示した。

RIN-PH-201 試験の人口統計学的および他の基準値の特性は MD-711 群とプラセボ群で大きく異ならなかったことを踏まえ（2.7.3.2.2.2 項参照）、以下は、MD711201 試験と RIN-PH-201 試験の全体における人口統計学的および他の基準値の特性を比較した。

性別について、男性の割合は、MD711201 試験で 65.0%、RIN-PH-201 試験（全体）で 53.1%であり、両試験ともに女性より男性の割合が高値であった。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は、MD711201 試験で 65.6 ± 13.0 歳、RIN-PH-201 試験（全体）で 66.5 ± 12.0 歳であり、年齢に関する組入れ基準に相違があったものの（2.7.3.3.2.2 項参照）、試験間で大きく異ならなかった。

間質性肺疾患の臨床分類について、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験（全体）ともに、特発性間質性肺炎の割合が最も高く（MD711201 試験 : 60.0%［12/20 例］、RIN-PH-201 試験［全体］: 44.8%［146/326 例］）、また、特発性間質性肺炎の臨床分類についても、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験（全体）ともに、特発性肺線維症の割合が最も高かった（MD711201 試験 : 35.0%［7/20 例］、RIN-PH-201 試験［全体］: 28.2%［92/326 例］）。

肺高血圧症の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は、MD711201 試験では 0.65 ± 1.63 年、RIN-PH-201 試験では 0.541 ± 1.233 年であり、試験間で大きく異ならなかった。

以上、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、血行動態パラメータのうち、PVR（平均値 ± 標準偏差）は、MD711201 試験で 5.886 ± 3.143 Wood 単位、RIN-PH-201 試験（全体）で 6.191 ± 2.793 Wood 単位、mean PAP（平均値 ± 標準偏差）は、MD711201 試験で 33.3 ± 7.1 mmHg、RIN-PH-201 試験

（全体）で 36.6 ± 8.5 mmHg であり、いずれも試験間で大きく異ならなかった。6 分間歩行距離（中央値）は、MD711201 試験で 326.50 m、RIN-PH-201 試験（全体）で 259.0 m であり、RIN-PH-201 試験（全体）と比較して MD711201 試験の方が高値であった。NT-proBNP 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MD711201 試験で 292.97 ± 405.57 pg/mL、RIN-PH-201 試験（全体）で 1832.88 ± 3163.44 pg/mL であり、RIN-PH-201 試験（全体）と比較して MD711201 試験で低値であった。

以上、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、以下に示す通り、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（2.7.3.3.7 項参照）。

- ベースラインにおける 6 分間歩行距離区分別（350 m 以下、350 m 超）の結果

- 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（平均値）は、いずれの集団においても改善方向を示した（2.7.3.3.7.1.1 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（中央値）は、いずれの集団においても 0 を上回った（2.7.3.3.7.1.2 項参照）。
- 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（中央値）の両群間の差[a]（MD-711 群－プラセボ群）は、いずれの集団においても 0 を上回った（2.7.3.3.7.2.1 項参照）。
  a：Hodges-Lehmann 法による推定値

- ベースラインにおける NT-proBNP 濃度区分別（300 pg/mL 未満、300 pg/mL 以上）の結果

- 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（平均値）は、いずれの集団においても改善方向を示した（2.7.3.3.7.1.1 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（中央値）は、「300 pg/mL 未満」の集団では 0 を上回った。「300 pg/mL 以上」の集団では 0 を下回ったものの、該当被験者の 5 例中 2 例（1 例は 16 週時欠測により LOCF 法による補完）で 0 を上回った（2.7.3.3.7.1.2 項参照）。
- 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（中央値）の両群間の差[a]（MD-711 群－プラセボ群）は、いずれの集団においても 0 を上回った（2.7.3.3.7.2.1 項参照）。
  a： Hodges-Lehmann 法による推定値

表 2.7.3-60 MD711201 試験および RIN-PH-201 試験における背景因子（人口統計学的変数およびその他の因子、ベースライン）の分布

（MD711201 試験：FAS、RIN-PH-201 試験：ITT）

項目	分類	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験		
		全体 (20 例)	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)	全体 (326 例)
性別					
例数(%)	男性	13(65.0)	78(47.9)	95 (58.3)	173 (53.1)
	女性	7(35.0)	85(52.1)	68 (41.7)	153 (46.9)
年齢(歳)[a]					
平均値		65.6	65.6	67.4	66.5
標準偏差		13.0	12.7	11.2	12.0
中央値		71.5	69.0	71.0	70.0
間質性肺疾患の臨床分類					
例数(%)	特発性間質性肺炎	12(60.0)	65(39.9)	81 (49.7)	146 (44.8)
	慢性過敏性肺炎	1(5.0)	10(6.1)	9 (5.5)	19 (5.8)
	職業性肺疾患(環境性肺疾患)	0	5(3.1)	1 (0.6)	6 (1.8)
	膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	5(25.0)	40(24.5)	32 (19.6)	72 (22.1)
	気腫合併肺線維症	2(10.0)	42(25.8)	40 (24.5)	82 (25.2)
	その他[b]	0	1(0.6)	0	1 (0.3)
特発性間質性肺炎の臨床分類					
例数(%)	特発性肺線維症	7(35.0)	37(22.7)	55 (33.7)	92 (28.2)
	特発性非特異性間質性肺炎	0	21(12.9)	16 (9.8)	37 (11.3)
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患	1(5.0)	2(1.2)	0	2 (0.6)
	剥離性間質性肺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
	急性間質性肺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
	特発性上葉限局(優位)型肺線維症	1(5.0)	0	0	0
	分類不能型間質性肺炎	3(15.0)	5(3.1)	8 (4.9)	13 (4.0)
肺高血圧症罹病期間(年)					
平均値		0.65	0.543	0.539	0.541
標準偏差		1.63	1.157	1.309	1.233
中央値		0.16	0.180	0.230	0.210
PVR(Wood 単位)(ベースライン)					
平均値		5.886	6.369	6.013	6.191
標準偏差		3.143	2.863	2.718	2.793
中央値		5.175	5.570	5.060	5.275
mean PAP(mmHg)(ベースライン)					
平均値		33.3	37.2	36.0	36.6
標準偏差		7.1	8.6	8.4	8.5
中央値		31.0	35.0	35.0	35.0
6 分間歩行距離(m)(ベースライン)					
平均値		313.85	254.1	265.1	259.6
標準偏差		106.95	102.4	93.1	97.9
中央値		326.50	256.0	260.0	259.0
NT-proBNP 濃度(pg/mL)(ベースライン)[c]					
平均値		292.97	1857.53	1808.86	1832.88
標準偏差		405.57	3186.60	3150.52	3163.44
中央値		128.00	550.50	420.80	503.85

a：MD711201 試験は同意取得時、RIN-PH-201 試験は割付時

b：症例報告書に間質性肺疾患の臨床分類として「剥離性間質性肺炎」と記載されたため、「その他」に分類された。

c：RIN-PH-201 試験の例数は MD-711 群 156 例、プラセボ群 160 例、全体 316 例
MD-711 群の 3 例は定量下限未満(<20.3 pg/mL)であり、定量下限値の半分の 10.15 pg/mL として取り扱った。
プラセボ群の 2 例は治験薬投与開始後に採血した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11-1、Table 11-2 および Table 11-5、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1、表 11.2-2 および表 11.2-3 ならびに資料番号 5.3.5.3.1 TEF071 より作成

2.7.3.3.4 治験薬の投与量

MD711201 試験（主要期）および RIN-PH-201 試験の治験薬の投与量の分布を表 2.7.3-61 に示した。

MD711201 試験（主要期）において、治験薬の 1 回投与量（中央値）は、4 週時が 7.0 吸入、8 週時が 10.0 吸入、12 週時および 16 週時が 12.0 吸入であった。

RIN-PH-201 試験において、治験薬の 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、4 週時がそれぞれ 8.0 吸入および 9.0 吸入、8 週時がそれぞれ 10.0 吸入および 11.0 吸入、12 週時がそれぞれ 11.0 吸入および 12.0 吸入、16 週時が両群ともに 12.0 吸入であった。

いずれの評価時期においても、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の MD-711 群における治験薬の 1 回投与量（中央値）は大きく異ならなかった。

表 2.7.3-61 MD711201 試験（主要期）および RIN-PH-201 試験における治験薬の投与量の分布（MD711201 試験：FAS、RIN-PH-201 試験：安全性解析対象集団 a)

項目	分類	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	
		全体 (20 例)	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)				
投与開始時				
	例数	20	163	163
	平均値	3.0	3.0	3.0
	標準偏差	0.0	0.1	0.1
	最小値	3	2	2
	中央値	3.0	3.0	3.0
	最大値	3	4	4
4 週時				
	例数	20	143	153
	平均値	6.7	8.1	8.7
	標準偏差	2.1	2.7	2.8
	最小値	0	2	3
	中央値	7.0	8.0	9.0
	最大値	11	12	12
8 週時				
	例数	20	132	137
	平均値	9.5	9.5	10.2
	標準偏差	2.8	2.6	2.3
	最小値	0	3	1
	中央値	10.0	10.0	11.0
	最大値	12	12	12
12 週時				
	例数	19	121	129
	平均値	10.5	9.9	10.6
	標準偏差	2.9	2.6	2.0
	最小値	0	3	3
	中央値	12.0	11.0	12.0
	最大値	12	12	12
16 週時				
	例数	18	116	121
	平均値	11.4	10.0	10.7
	標準偏差	1.4	2.6	2.1
	最小値	7	3	3
	中央値	12.0	12.0	12.0
	最大値	12	12	13

a：ITT と同一

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12-1 および資料番号 5.3.5.2.2 表 11.3-1 より作成

2.7.3.3.5 治験中止率

MD711201 試験（主要期）において、治験中止率は、10.0%（2/20 例）であった。治験中止理由は、いずれも「有害事象」であった。

RIN-PH-201 試験において、治験中止率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 20.2%（33/163 例）および 21.5%（35/163 例）であった。主な治験中止理由は、「同意撤回」（10 例、13 例）、「死亡」（8 例、10 例）、「有害事象」（7 例、3 例）および「原疾患悪化」（4 例、7 例）であった。

MD711201 試験（主要期）の治験中止率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群およびプラセボ群と比較して低値であった。RIN-PH-201 試験で認められた「同意撤回」、「原疾患悪化」および「死亡」による中止は、MD711201 試験（主要期）では認められなかった。なお、投与中止に至った有害事象については、2.7.4.2.1.5.1 項で分析した。

2.7.3.3.6 全有効性試験の結果の比較検討

本 2.7.3.3.6 項では、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験で共通の主要エンドポイントおよび副次エンドポイントについて、主要評価時期（16 週時）の結果を比較した。

2.7.3.3.6.1 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

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（中央値［両側 95%信頼区間］）は、13.00 m［−15.0, 49.0 m］であった（2.7.3.2.1.3.1.2.1 項参照）。

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（中央値［両側 95%信頼区間］）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 6.0 m［0.0, 14.0 m］および−9.0 m［−21.0, 0.0 m］であった（2.7.3.2.2.3.1.1 項、資料番号 5.3.5.3.1 TEF081 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［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。

2.7.3.3.6.2 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

MD711201 試験において、16 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離（16 週時における 6 分間歩行試験［ピーク時］の 1 日以上前に評価）のベースラインからの変化量（中央値）は、0.00 m であった（2.7.3.2.1.3.2.3 項参照）。

RIN-PH-201 試験において、15 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離（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（2.7.3.2.2.3.2.4 項参照）。

一般に肺高血圧症は進行性の病態であることから [4]、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、6 分間歩行距離も短縮すると考えられる。実際に、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−9.0 m であり、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。

2.7.3.3.6.3 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

MD711201 試験において、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、−36.91 ± 218.41 pg/mL であった（2.7.3.2.1.3.2.4 項参照）。

RIN-PH-201 試験において、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、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ−396.35 ± 1904.90 pg/mL および 1453.95 ± 7296.20 pg/mL であった（2.7.3.2.2.3.2.1 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（平均値）は、MD711201 試験、RIN-PH-201 試験の MD-711 群ともに 0 を下回り、改善方向を示した。

2.7.3.3.6.4 臨床症状悪化までの時間

MD711201 試験（主要期）において、臨床症状悪化が認められた被験者の割合は、6 例（30.0%）であった。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%）、「6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合」が 1 例（5.0%）であった（2.7.3.2.1.3.2.8 項参照）。同一被験者内で複数種類のイベントは認められなかった。

RIN-PH-201 試験において、臨床症状悪化が認められた被験者は、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%）であった。認められたイベント（同一被験者内で複数件発現している場合、初発のイベントを集計）は、「心肺症状悪化のための入院」（18 例［11.0%］、24 例［14.7%］）、「6 分間歩行距離が 2 回連続で 15%を超えて短縮した場合」（13 例［8.0%］、26 例［16.0%］）、「死亡」（4 例［2.5%］、4 例［2.5%］）、「肺移植」（2 例［1.2%］、0 例［0.0%］）であった（2.7.3.2.2.3.2.2 項参照）。

臨床症状悪化に該当する初発のイベントは、MD711201 試験および RIN-PH-201 試験の MD-711 群ともに「心肺症状悪化のための入院」が最も多く、RIN-PH-201 試験の MD-711 群で認められた「死亡」と「肺移植」は、MD711201 試験では認められなかった。

2.7.3.3.7 部分集団における結果の比較

有効性の欠如が懸念されるような特筆すべき集団の有無を検討するため、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。

2.7.3.3.7.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

主要エンドポイントである 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率および 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、表 2.7.3-62 の部分集団別に解析を行った。部分集団は、基本的な背景因子として性別、年齢および間質性肺疾患の臨床分類を、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として一酸化炭素拡散能（以下、DL_{CO}）、mean PAP、PVR、6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度および WHO 機能分類を、薬剤の用量や薬物濃度に関連する因子として 16 週時における治験薬の 1 回投与量を選択した。

表 2.7.3-62 MD711201 試験において解析を行った部分集団（FAS）

項目	部分集団(例数)
性別	男性(13 例)、女性(7 例)
年齢	65 歳未満(7 例)、65 歳以上(13 例)
間質性肺疾患の臨床分類	特発性間質性肺炎(12 例)、慢性過敏性肺炎(1 例)、 膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患(5 例)、 気腫合併肺線維症(CPFE)(2 例)
ベースラインにおける DL_{CO}(%予測値)	40%未満(16 例)、40%以上(3 例)
ベースラインにおける mean PAP	35 mmHg 未満(13 例)、35 mmHg 以上(7 例)
ベースラインにおける PVR	5 Wood 単位未満(8 例)、5 Wood 単位以上(12 例)
ベースラインにおける 6 分間歩行距離	350 m 以下(10 例)、350 m 超(10 例)、 中央値(326.50 m)以下(10 例)[a]、中央値(326.50 m)超(10 例)[a]
ベースラインにおける NT-proBNP 濃度	300 pg/mL 未満(15 例)、300 pg/mL 以上(5 例)
ベースラインにおける WHO 機能分類	クラス I(1 例)、クラス II（2 例)、クラス III（17 例) (クラス IV は該当なし)
16 週時における治験薬の 1 回投与量	0～3 吸入(1 例)、7～9 吸入(2 例)、10～12 吸入(17 例) (4～6 吸入は該当なし)

a：結果として同一集団であったため、本 2.7.3.3.7.1 項では 350 m 以下、350 m 超の結果のみ示した。

2.7.3.3.7.1.1 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率

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、部分集団解析の結果を表 2.7.3-63～表 2.7.3-72 に示した。

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、表 2.7.3-62 に示した部分集団のうち、平均値が 0 以上の集団（改善方向を示さなかった集団）に注目した。その結果、「16 週時における治験薬の 1 回投与量」が「0～3 吸入」の集団のみが該当した。本集団の該当被験者は 1 例のみであり、主要期投与中止例（有害事象［呼吸困難および咳嗽］により治験薬投与 35 日目に中止）であった。本被験者は主要期の PVRI のデータを一切有さず、欠測データは+7%による補完を行ったため、結果的に、本集団の 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率は 0 を上回った。

その他の集団については、いずれも変化率（平均値）が 0 を下回り、改善方向を示した。

表 2.7.3-63 MD711201 試験における PVRI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率（性別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
男性	測定値	ベースライン	-	13	10.908	5.861	5.49	8.130	9.480	11.390	29.17	7.366	14.450
		16 週時 [a]	治験薬投与前	13	10.302	7.046	3.03	6.740	8.250	11.170	31.95	6.044	14.559
			投与後 15 分	13	6.704	3.307	3.20	4.840	5.874	6.850	14.81	4.706	8.702
			投与後 30 分	13	6.297	3.120	3.37	4.670	4.990	6.140	13.26	4.412	8.183
			投与後最良値	13	6.249	3.147	3.20	4.670	4.860	6.140	13.26	4.348	8.151
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	13	-7.31	26.46	-62.2	-18.07	-11.32	7.00	45.6	-23.31	8.68
			投与後 15 分	13	-35.97	21.31	-60.1	-48.31	-42.35	-32.28	7.0	-48.85	-23.10
			投与後 30 分	13	-39.44	22.68	-58.2	-54.54	-43.67	-40.59	7.0	-53.15	-25.74
			投与後最良値	13	-39.94	22.97	-60.1	-54.54	-43.67	-40.89	7.0	-53.83	-26.06
女性	測定値	ベースライン	-	7	7.559	1.533	5.47	5.780	7.520	9.000	9.34	6.140	8.977
		16 週時 [a]	治験薬投与前	7	7.370	2.199	4.70	5.740	6.620	9.994	10.27	5.335	9.404
			投与後 15 分	7	4.561	3.052	0.35	2.510	3.770	5.853	9.99	1.738	7.384
			投与後 30 分	7	5.415	2.497	3.31	3.470	4.180	7.350	9.99	3.106	7.725
			投与後最良値	7	4.528	3.064	0.35	2.510	3.770	5.853	9.99	1.694	7.362
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	7	-2.00	24.40	-26.4	-23.67	-2.66	7.00	43.4	-24.57	20.56
			投与後 15 分	7	-40.12	36.83	-95.1	-57.18	-49.87	7.00	7.0	-74.18	-6.06
			投与後 30 分	7	-28.21	27.51	-59.8	-53.77	-35.12	7.00	7.0	-53.65	-2.77
			投与後最良値	7	-40.50	37.05	-95.1	-59.84	-49.87	7.00	7.0	-74.76	-6.24

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-21 を改変

表 2.7.3-64 MD711201 試験における PVRI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率（年齢区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
65 歳未満	測定値	ベースライン	-	7	9.260	2.352	7.16	7.520	8.640	11.400	13.50	7.084	11.436
		16 週時 [a]	治験薬投与前	7	8.720	2.493	5.74	6.620	8.410	11.060	12.20	6.414	11.025
			投与後 15 分	7	5.424	3.773	0.35	3.700	4.220	7.980	12.20	1.934	8.914
			投与後 30 分	7	6.000	3.358	3.31	3.470	4.180	8.020	12.20	2.894	9.106
			投与後最良値	7	5.284	3.841	0.35	3.470	3.770	7.980	12.20	1.732	8.836
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	7	-4.53	24.20	-26.4	-23.67	-11.32	7.00	43.4	-26.91	17.85
			投与後 15 分	7	-45.23	30.23	-95.1	-57.18	-44.47	-36.11	7.0	-73.19	-17.27
			投与後 30 分	7	-37.76	23.99	-59.8	-54.34	-44.41	-18.33	7.0	-59.94	-15.57
			投与後最良値	7	-47.02	30.59	-95.1	-59.84	-49.87	-36.11	7.0	-75.31	-18.73
65 歳以上	測定値	ベースライン	-	13	9.992	6.068	5.47	8.020	8.500	9.790	29.17	6.325	13.658
		16 週時 [a]	治験薬投与前	13	9.575	7.207	3.03	5.874	8.100	10.000	31.95	5.220	13.930
			投与後 15 分	13	6.239	3.157	2.51	4.840	5.853	6.630	14.81	4.332	8.147
			投与後 30 分	13	5.982	2.740	3.37	4.670	4.990	6.120	13.26	4.327	7.638
			投与後最良値	13	5.842	2.868	2.51	4.670	4.860	6.100	13.26	4.109	7.576
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	13	-5.95	26.74	-62.2	-18.69	-2.14	7.00	45.6	-22.11	10.21
			投与後 15 分	13	-33.22	25.04	-60.1	-49.23	-42.35	-24.97	7.0	-48.35	-18.09
			投与後 30 分	13	-34.30	25.46	-58.2	-54.54	-42.94	-24.72	7.0	-49.69	-18.92
			投与後最良値	13	-36.43	26.53	-60.1	-56.57	-43.67	-24.97	7.0	-52.46	-20.40

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-22 を改変

表 2.7.3-65 MD711201 試験における PVRI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率（間質性肺疾患の臨床分類別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
特発性間質性肺炎	測定値	ベースライン	-	12	10.619	6.261	5.49	7.825	8.820	11.145	29.17	6.641	14.597
		16 週時 [a]	治験薬投与前	12	10.283	7.211	4.70	6.247	8.330	11.115	31.95	5.701	14.864
			投与後 15 分	12	5.983	3.148	2.51	4.230	5.325	6.475	14.81	3.983	7.983
			投与後 30 分	12	6.005	2.692	3.47	4.070	5.432	6.745	13.26	4.294	7.715
			投与後最良値	12	5.697	2.802	2.51	3.865	5.305	6.120	13.26	3.917	7.477
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	12	-4.38	21.80	-28.6	-21.18	-7.43	8.27	45.6	-18.22	9.47
			投与後 15 分	12	-41.20	18.15	-58.8	-53.22	-45.33	-36.63	7.0	-52.74	-29.67
			投与後 30 分	12	-39.16	19.48	-59.8	-55.59	-42.24	-29.92	7.0	-51.54	-26.78
			投与後最良値	12	-43.24	19.09	-59.8	-57.40	-46.77	-38.50	7.0	-55.37	-31.11
慢性過敏性肺炎	測定値	ベースライン	-	1	8.020	-	8.02	8.020	8.020	8.020	8.02	-	-
		16 週時 [a]	治験薬投与前	1	3.030	-	3.03	3.030	3.030	3.030	3.03	-	-
			投与後 15 分	1	3.200	-	3.20	3.200	3.200	3.200	3.20	-	-
			投与後 30 分	1	3.370	-	3.37	3.370	3.370	3.370	3.37	-	-
			投与後最良値	1	3.200	-	3.20	3.200	3.200	3.200	3.20	-	-
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	1	-62.22	-	-62.2	-62.22	-62.22	-62.22	-62.2	-	-
			投与後 15 分	1	-60.10	-	-60.1	-60.10	-60.10	-60.10	-60.1	-	-
			投与後 30 分	1	-57.98	-	-58.0	-57.98	-57.98	-57.98	-58.0	-	-
			投与後最良値	1	-60.10	-	-60.1	-60.10	-60.10	-60.10	-60.1	-	-
膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患	測定値	ベースライン	-	5	7.872	1.745	5.47	7.160	7.600	9.340	9.79	5.705	10.039
		16 週時 [a]	治験薬投与前	5	8.191	1.946	5.85	6.740	8.100	9.994	10.27	5.775	10.608
			投与後 15 分	5	5.409	3.525	0.35	4.220	5.853	6.630	9.99	1.032	9.787
			投与後 30 分	5	5.459	2.735	3.31	3.470	4.670	5.853	9.99	2.064	8.855
			投与後最良値	5	4.867	3.523	0.35	3.470	4.670	5.853	9.99	0.493	9.242
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	5	5.77	23.69	-17.3	-11.32	7.00	7.00	43.4	-23.64	35.18
			投与後 15 分	5	-31.57	42.37	-95.1	-44.47	-32.28	7.00	7.0	-84.18	21.03
			投与後 30 分	5	-29.28	33.13	-54.3	-53.77	-52.30	7.00	7.0	-70.42	11.85
			投与後最良値	5	-37.55	44.11	-95.1	-54.34	-52.30	7.00	7.0	-92.32	17.22
気腫合併肺線維症	測定値	ベースライン	-	2	9.950	2.051	8.50	8.500	9.950	11.400	11.40	-8.474	28.374
		16 週時 [a]	治験薬投与前	2	9.064	4.432	5.93	5.930	9.064	12.198	12.20	-30.757	48.885
			投与後 15 分	2	8.519	5.203	4.84	4.840	8.519	12.198	12.20	-38.227	55.265
			投与後 30 分	2	8.524	5.196	4.85	4.850	8.524	12.198	12.20	-38.159	55.207
			投与後最良値	2	8.519	5.203	4.84	4.840	8.519	12.198	12.20	-38.227	55.265
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	2	-11.62	26.33	-30.2	-30.24	-11.62	7.00	7.0	-248.18	224.94
			投与後 15 分	2	-18.03	35.40	-43.1	-43.06	-18.03	7.00	7.0	-336.06	300.00
			投与後 30 分	2	-17.97	35.31	-42.9	-42.94	-17.97	7.00	7.0	-335.25	299.31
			投与後最良値	2	-18.03	35.40	-43.1	-43.06	-18.03	7.00	7.0	-336.06	300.00

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-23 を改変

表 2.7.3-66 MD711201 試験における PVRI の値ならびに
16 週時におけるベースラインからの変化率（ベースラインにおける DL_{CO}［%予測値］区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
40%未満	測定値	ベースライン	-	16	10.421	5.355	5.78	7.865	8.990	11.145	29.17	7.567	13.274
		16 週時 [a]	治験薬投与前	16	10.258	6.213	4.70	7.260	9.202	11.115	31.95	6.947	13.569
			投与後 15 分	16	6.150	3.649	0.35	3.995	4.880	7.415	14.81	4.205	8.095
			投与後 30 分	16	6.083	3.151	3.31	3.855	4.895	7.080	13.26	4.404	7.761
			投与後最良値	16	5.766	3.486	0.35	3.620	4.765	7.060	13.26	3.909	7.624
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	16	-2.15	23.03	-30.2	-18.38	-6.99	8.27	45.6	-14.43	10.12
			投与後 15 分	16	-41.64	24.38	-95.1	-53.22	-43.77	-34.72	7.0	-54.63	-28.65
			投与後 30 分	16	-40.49	20.78	-59.8	-54.44	-44.04	-37.86	7.0	-51.57	-29.42
			投与後最良値	16	-45.04	24.93	-95.1	-57.40	-51.08	-41.62	7.0	-58.32	-31.75
40%以上	測定値	ベースライン	-	3	6.327	1.467	5.47	5.470	5.490	8.020	8.02	2.684	9.970
		16 週時 [a]	治験薬投与前	3	4.919	1.636	3.03	3.030	5.853	5.874	5.87	0.855	8.983
			投与後 15 分	3	4.976	1.538	3.20	3.200	5.853	5.874	5.87	1.155	8.796
			投与後 30 分	3	5.032	1.440	3.37	3.370	5.853	5.874	5.87	1.456	8.609
			投与後最良値	3	4.976	1.538	3.20	3.200	5.853	5.874	5.87	1.155	8.796
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	3	-16.07	39.96	-62.2	-62.22	7.00	7.00	7.0	-115.35	83.20
			投与後 15 分	3	-15.37	38.74	-60.1	-60.10	7.00	7.00	7.0	-111.60	80.87
			投与後 30 分	3	-14.66	37.52	-58.0	-57.98	7.00	7.00	7.0	-107.86	78.54
			投与後最良値	3	-15.37	38.74	-60.1	-60.10	7.00	7.00	7.0	-111.60	80.87

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-24 を改変

表 2.7.3-67 MD711201 試験における PVRI の値ならびに
16 週時におけるベースラインからの変化率（ベースラインにおける mean PAP 区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
35 mmHg 未満	測定値	ベースライン	-	13	7.83	1.61	5.5	7.16	8.02	8.50	10.9	5.78	9.34
		16 週時 [a]	治験薬投与前	13	7.47	2.68	3.0	5.85	6.74	9.99	11.8	5.74	10.27
			投与後 15 分	13	4.87	2.31	0.4	3.77	4.86	5.87	10.0	3.20	6.10
			投与後 30 分	13	5.07	1.83	3.3	3.75	4.85	5.87	10.0	3.47	6.12
			投与後最良値	13	4.69	2.30	0.4	3.47	4.84	5.87	10.0	3.20	6.10
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	13	-3.77	30.13	-62.2	-23.67	-2.14	7.00	45.6	-28.62	17.83
			投与後 15 分	13	-37.00	29.81	-95.1	-49.87	-43.06	-24.97	7.0	-56.57	7.00
			投与後 30 分	13	-33.46	24.87	-58.2	-53.77	-42.94	-24.72	7.0	-54.34	7.00
			投与後最良値	13	-39.02	30.58	-95.1	-56.57	-43.67	-24.97	7.0	-58.23	7.00
35 mmHg 以上	測定値	ベースライン	-	7	13.27	7.21	8.6	9.00	11.39	13.50	29.2	8.64	29.17
		16 週時 [a]	治験薬投与前	7	12.62	8.73	6.6	8.10	10.00	12.20	32.0	6.62	31.95
			投与後 15 分	7	7.97	4.09	3.7	4.69	6.63	12.20	14.8	3.70	14.81
			投与後 30 分	7	7.70	3.79	3.5	4.67	7.35	12.20	13.3	3.47	13.26
			投与後最良値	7	7.43	3.89	3.5	4.67	5.75	12.20	13.3	3.47	13.26
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	7	-8.59	13.56	-26.4	-18.07	-12.20	7.00	9.5	-26.44	9.53
			投与後 15 分	7	-38.22	22.35	-58.8	-57.18	-40.89	-32.28	7.0	-58.82	7.00
			投与後 30 分	7	-39.32	24.86	-59.8	-56.63	-52.30	-18.33	7.0	-59.84	7.00
			投与後最良値	7	-42.21	23.46	-59.8	-58.82	-52.30	-36.11	7.0	-59.84	7.00

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF061 を改変

表 2.7.3-68 MD711201 試験における PVRI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率（ベースラインにおける PVR 区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
5 Wood 単位未満	測定値	ベースライン	-	8	7.14	1.45	5.5	5.64	7.38	8.08	9.5	5.49	9.48
		16 週時 [a]	治験薬投与前	8	7.43	3.24	3.0	5.28	6.31	10.72	11.8	4.70	11.84
			投与後 15 分	8	4.13	2.01	0.4	2.86	4.56	5.86	6.1	2.51	6.10
			投与後 30 分	8	4.46	1.25	3.3	3.42	3.86	5.86	6.1	3.37	6.12
			投与後最良値	8	3.91	1.99	0.4	2.86	3.72	5.86	6.1	2.51	6.10
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	8	3.58	35.11	-62.2	-15.00	7.00	30.63	45.6	-18.69	45.63
			投与後 15 分	8	-39.44	34.74	-95.1	-58.34	-46.39	-8.98	7.0	-60.10	7.00
			投与後 30 分	8	-33.77	27.81	-58.2	-56.16	-44.45	-8.86	7.0	-57.98	7.00
			投与後最良値	8	-41.92	35.59	-95.1	-59.16	-55.46	-8.98	7.0	-60.10	7.00
5 Wood 単位以上	測定値	ベースライン	-	12	11.47	5.82	7.5	8.57	9.57	11.40	29.2	8.50	11.40
		16 週時 [a]	治験薬投与前	12	10.50	7.04	5.7	7.20	8.33	10.53	32.0	6.62	11.06
			投与後 15 分	12	7.17	3.51	3.7	4.77	6.19	8.99	14.8	4.69	9.99
			投与後 30 分	12	7.01	3.24	3.5	4.76	5.57	9.01	13.3	4.67	9.99
			投与後最良値	12	6.80	3.31	3.5	4.68	5.31	8.99	13.3	4.67	9.99
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	12	-11.48	14.73	-30.2	-25.06	-14.73	2.43	9.5	-26.44	7.00
			投与後 15 分	12	-36.08	21.67	-58.8	-49.55	-41.62	-34.19	7.0	-49.87	-32.28
			投与後 30 分	12	-36.67	23.02	-59.8	-53.42	-43.31	-29.46	7.0	-54.54	-18.33
			投与後最良値	12	-38.95	22.68	-59.8	-53.42	-43.36	-38.50	7.0	-54.54	-36.11

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF061 を改変

表 2.7.3-69 MD711201 試験における PVRI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率（ベースラインにおける 6 分間歩行距離区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
350 m 以下	測定値	ベースライン	-	10	11.106	6.581	5.47	8.500	9.410	11.390	29.17	6.398	15.814
		16 週時 [a]	治験薬投与前	10	10.755	7.812	5.74	5.930	9.047	11.170	31.95	5.167	16.344
			投与後 15 分	10	7.343	3.707	3.77	4.840	5.801	9.994	14.81	4.692	9.995
			投与後 30 分	10	7.125	3.463	3.96	4.670	5.396	9.994	13.26	4.648	9.603
			投与後最良値	10	6.898	3.544	3.77	4.670	5.295	9.994	13.26	4.363	9.434
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	10	-6.15	17.63	-30.2	-23.67	-2.60	7.00	17.8	-18.76	6.47
			投与後 15 分	10	-29.67	26.35	-58.8	-49.23	-39.58	7.00	7.0	-48.52	-10.82
			投与後 30 分	10	-30.64	28.32	-58.2	-54.54	-43.68	7.00	7.0	-50.90	-10.38
			投与後最良値	10	-33.19	28.55	-58.8	-54.54	-46.46	7.00	7.0	-53.61	-12.77
350 m 超	測定値	ベースライン	-	10	8.365	2.358	5.49	7.160	8.075	8.640	13.50	6.678	10.052
		16 週時 [a]	治験薬投与前	10	7.795	2.805	3.03	5.874	8.015	10.270	11.84	5.789	9.802
			投与後 15 分	10	4.564	2.255	0.35	3.200	4.540	6.100	7.98	2.951	6.177
			投与後 30 分	10	4.851	1.632	3.31	3.470	4.370	6.120	8.02	3.684	6.019
			投与後最良値	10	4.395	2.218	0.35	3.200	4.165	6.100	7.98	2.809	5.982
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	10	-4.76	32.14	-62.2	-18.69	-6.99	7.00	45.6	-27.76	18.23
			投与後 15 分	10	-45.18	26.27	-95.1	-57.18	-43.41	-37.16	7.0	-63.97	-26.39
			投与後 30 分	10	-40.38	19.98	-59.8	-54.34	-42.24	-35.12	7.0	-54.67	-26.09
			投与後最良値	10	-47.08	26.39	-95.1	-59.84	-49.01	-40.89	7.0	-65.96	-28.21

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-26 を改変

表 2.7.3-70　MD711201 試験における PVRI の値ならびに
16 週時におけるベースラインからの変化率（ベースラインにおける NT-proBNP 濃度区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
300 pg/mL 未満	測定値	ベースライン	-	15	8.50	1.95	5.5	7.52	8.43	9.34	13.5	7.52	9.34
		16 週時 [a]	治験薬投与前	15	7.83	2.62	3.0	5.85	7.78	10.27	11.8	5.85	10.27
			投与後 15 分	15	4.99	2.31	0.4	3.70	4.86	6.10	10.0	3.70	6.10
			投与後 30 分	15	5.26	1.99	3.3	3.47	4.85	6.14	10.0	3.47	6.14
			投与後最良値	15	4.82	2.32	0.4	3.47	4.84	6.10	10.0	3.47	6.10
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	15	-6.88	28.48	-62.2	-26.44	-11.32	7.00	45.6	-26.44	7.00
			投与後 15 分	15	-41.48	25.14	-95.1	-56.57	-43.06	-36.11	7.0	-56.57	-36.11
			投与後 30 分	15	-37.38	21.60	-59.8	-54.34	-42.94	-24.72	7.0	-54.34	-24.72
			投与後最良値	15	-43.41	25.72	-95.1	-58.23	-43.67	-36.11	7.0	-58.23	-36.11
300 pg/mL 以上	測定値	ベースライン	-	5	13.45	9.11	5.5	9.79	11.39	11.40	29.2	5.49	29.17
		16 週時 [a]	治験薬投与前	5	13.62	10.51	5.9	8.10	10.00	12.20	32.0	5.87	31.95
			投与後 15 分	5	8.84	4.41	4.7	5.87	6.63	12.20	14.8	4.69	14.81
			投与後 30 分	5	8.19	4.19	4.7	4.94	5.87	12.20	13.3	4.67	13.26
			投与後最良値	5	8.14	4.24	4.7	4.69	5.87	12.20	13.3	4.67	13.26
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	5	-1.19	12.54	-17.3	-12.20	7.00	7.00	9.5	-17.26	9.53
			投与後 15 分	5	-25.27	30.95	-58.8	-49.23	-32.28	7.00	7.0	-58.82	7.00
			投与後 30 分	5	-29.89	33.71	-56.6	-54.54	-52.30	7.00	7.0	-56.63	7.00
			投与後最良値	5	-30.33	34.16	-58.8	-54.54	-52.30	7.00	7.0	-58.82	7.00

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF061 を改変

表 2.7.3-71 MD711201 試験における PVRI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率（ベースラインにおける WHO 機能分類別）（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)									
				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
クラス I	測定値	ベースライン	-	1	8.020	-	8.02	8.020	8.020	8.020	8.02	-	-
		16 週時 [a]	治験薬投与前	1	3.030	-	3.03	3.030	3.030	3.030	3.03	-	-
			投与後 15 分	1	3.200	-	3.20	3.200	3.200	3.200	3.20	-	-
			投与後 30 分	1	3.370	-	3.37	3.370	3.370	3.370	3.37	-	-
			投与後最良値	1	3.200	-	3.20	3.200	3.200	3.200	3.20	-	-
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	1	-62.22	-	-62.2	-62.22	-62.22	-62.22	-62.2	-	-
			投与後 15 分	1	-60.10	-	-60.1	-60.10	-60.10	-60.10	-60.1	-	-
			投与後 30 分	1	-57.98	-	-58.0	-57.98	-57.98	-57.98	-58.0	-	-
			投与後最良値	1	-60.10	-	-60.1	-60.10	-60.10	-60.10	-60.1	-	-
クラス II	測定値	ベースライン	-	2	6.950	2.093	5.47	5.470	6.950	8.430	8.43	-11.855	25.755
		16 週時 [a]	治験薬投与前	2	7.051	1.695	5.85	5.853	7.051	8.250	8.25	-8.178	22.280
			投与後 15 分	2	5.356	0.702	4.86	4.860	5.356	5.853	5.85	-0.952	11.664
			投与後 30 分	2	5.421	0.610	4.99	4.990	5.421	5.853	5.85	-0.061	10.904
			投与後最良値	2	5.356	0.702	4.86	4.860	5.356	5.853	5.85	-0.952	11.664
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	2	2.43	6.46	-2.1	-2.14	2.43	7.00	7.0	-55.60	60.47
			投与後 15 分	2	-17.67	34.89	-42.3	-42.35	-17.67	7.00	7.0	-331.19	295.84
			投与後 30 分	2	-16.90	33.80	-40.8	-40.81	-16.90	7.00	7.0	-320.62	286.82
			投与後最良値	2	-17.67	34.89	-42.3	-42.35	-17.67	7.00	7.0	-331.19	295.84
クラス III	測定値	ベースライン	-	17	10.164	5.312	5.49	7.600	9.000	10.900	29.17	7.433	12.895
		16 週時 [a]	治験薬投与前	17	9.904	6.151	4.70	6.620	8.410	11.060	31.95	6.742	13.067
			投与後 15 分	17	6.186	3.521	0.35	4.220	5.750	6.850	14.81	4.376	7.996
			投与後 30 分	17	6.209	3.052	3.31	3.960	4.940	7.350	13.26	4.640	7.779
			投与後最良値	17	5.825	3.368	0.35	3.770	4.840	6.140	13.26	4.094	7.557
	変化率 (%)	16 週時 [a]	治験薬投与前	17	-3.04	23.21	-30.2	-18.69	-11.32	7.00	45.6	-14.98	8.89
			投与後 15 分	17	-38.41	26.38	-95.1	-49.87	-43.06	-32.28	7.0	-51.98	-24.85
			投与後 30 分	17	-36.38	23.63	-59.8	-54.34	-43.67	-24.72	7.0	-48.53	-24.23
			投与後最良値	17	-41.61	27.28	-95.1	-56.57	-49.87	-36.11	7.0	-55.63	-27.58

a：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-27 を改変

表 2.7.3-72 MD711201 試験における PVRI の値ならびに 16 週時におけるベースラインからの変化率（16 週時における治験薬の 1 回投与量区分別）[a]（FAS）

分類	変数	評価時期		PVRI(Wood 単位•m^2)								
				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
0-3 吸入	測定値	ベースライン	-	1	5.470	-	5.47	5.470	5.470	5.470	5.47	-	-
		16 週時 [b]	治験薬投与前	1	5.853	-	5.85	5.853	5.853	5.853	5.85	-	-
			投与後 15 分	1	5.853	-	5.85	5.853	5.853	5.853	5.85	-	-
			投与後 30 分	1	5.853	-	5.85	5.853	5.853	5.853	5.85	-	-
			投与後最良値	1	5.853	-	5.85	5.853	5.853	5.853	5.85	-	-
	変化率 (%)	16 週時 [b]	治験薬投与前	1	7.00	-	7.0	7.00	7.00	7.00	7.0	-	-
			投与後 15 分	1	7.00	-	7.0	7.00	7.00	7.00	7.0	-	-
			投与後 30 分	1	7.00	-	7.0	7.00	7.00	7.00	7.0	-	-
			投与後最良値	1	7.00	-	7.0	7.00	7.00	7.00	7.0	-	-
7-9 吸入	測定値	ベースライン	-	2	9.395	0.559	9.00	9.000	9.395	9.790	9.79	4.376	14.414
		16 週時 [b]	治験薬投与前	2	7.360	1.047	6.62	6.620	7.360	8.100	8.10	-2.043	16.763
			投与後 15 分	2	6.190	0.622	5.75	5.750	6.190	6.630	6.63	0.599	11.781
			投与後 30 分	2	6.010	1.895	4.67	4.670	6.010	7.350	7.35	-11.016	23.036
			投与後最良値	2	5.210	0.764	4.67	4.670	5.210	5.750	5.75	-1.651	12.071
	変化率 (%)	16 週時 [b]	治験薬投与前	2	-21.85	6.49	-26.4	-26.44	-21.85	-17.26	-17.3	-80.19	36.48
			投与後 15 分	2	-34.19	2.71	-36.1	-36.11	-34.19	-32.28	-32.3	-58.55	-9.84
			投与後 30 分	2	-35.32	24.02	-52.3	-52.30	-35.32	-18.33	-18.3	-251.10	180.47
			投与後最良値	2	-44.20	11.45	-52.3	-52.30	-44.20	-36.11	-36.1	-147.04	58.63
10-12 吸入	測定値	ベースライン	-	17	10.026	5.346	5.49	7.600	8.500	10.900	29.17	7.278	12.775
		16 週時 [b]	治験薬投与前	17	9.702	6.328	3.03	5.930	8.410	11.060	31.95	6.449	12.956
			投与後 15 分	17	5.932	3.601	0.35	3.770	4.860	6.850	14.81	4.080	7.784
			投与後 30 分	17	5.994	3.104	3.31	3.750	4.940	6.140	13.26	4.398	7.590
			投与後最良値	17	5.686	3.424	0.35	3.470	4.840	6.140	13.26	3.926	7.447
	変化率 (%)	16 週時 [b]	治験薬投与前	17	-4.26	26.63	-62.2	-18.69	-2.66	7.00	45.6	-17.95	9.43
			投与後 15 分	17	-40.42	26.82	-95.1	-56.57	-44.47	-37.16	7.0	-54.21	-26.63
			投与後 30 分	17	-38.04	23.44	-59.8	-54.54	-43.67	-35.12	7.0	-50.09	-25.98
			投与後最良値	17	-42.43	27.49	-95.1	-58.23	-49.87	-40.89	7.0	-56.57	-28.30

a：血行動態パラメータ測定時の投与量が欠測の場合、主要期の最終投与量

b：表 2.7.3-14 と同じ方法で欠測値の補完を行う。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-28 を改変

2.7.3.3.7.1.2 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

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、部分集団解析の結果を表 2.7.3-73～表 2.7.3-82 に示した。

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、表 2.7.3-62 に示した部分集団のうち、中央値が 0 以下の集団（改善方向を示さなかった集団）に注目した。その結果、以下の集団が該当し、その他の集団については、いずれも変化量（中央値）が 0 を上回り、改善方向を示した。

- 間質性肺疾患の臨床分類 ：気腫合併肺線維症（CPFE）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患
- ベースラインにおける DL_{CO}（%予測値） ：40%以上
- ベースラインにおける NT-proBNP 濃度 ：300 pg/mL 以上
- 16 週時における治験薬の 1 回投与量 ：0～3 吸入、7～9 吸入

なお、性別の部分集団解析では、「男性」の集団、「女性」の集団ともに、変化量（中央値）は 0 を上回り、改善方向を示したものの、「女性」の集団（20.00 m）と比較して「男性」の集団（6.00 m）で小さく、その要因を付録 2.7.3-1 に考察した。

表 2.7.3-73 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（性別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)									
			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
男性	測定値	ベースライン	13	321.65	94.93	156.0	260.00	353.00	375.00	474.0	215.00	395.00
		16 週時 [a]	13	336.63	112.05	100.0	290.00	345.00	408.20	523.0	280.00	435.00
	変化量	16 週時 [a]	13	14.98	66.14	-85.0	-35.00	6.00	50.00	137.8	-50.00	79.00
女性	測定値	ベースライン	7	299.36	133.48	120.0	131.50	300.00	420.00	438.0	120.00	438.00
		16 週時 [a]	7	325.14	136.63	105.0	177.00	393.00	430.00	458.0	105.00	458.00
	変化量	16 週時 [a]	7	25.79	45.05	-15.0	-7.00	20.00	45.50	117.0	-15.00	117.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-29 を改変

表 2.7.3-74 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（年齢区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
65 歳未満	測定値	ベースライン	7	338.64	113.16	131.5	276.00	362.00	438.00	445.0	131.50	445.00
		16 週時 [a]	7	360.57	99.23	177.0	280.00	393.00	435.00	458.0	177.00	458.00
	変化量	16 週時 [a]	7	21.93	47.09	-18.0	-10.00	6.00	45.50	117.0	-18.00	117.00
65 歳以上	測定値	ベースライン	13	300.49	105.62	120.0	215.00	300.00	375.00	474.0	215.00	395.00
		16 週時 [a]	13	317.55	127.73	100.0	290.00	315.00	408.20	523.0	180.00	430.00
	変化量	16 週時 [a]	13	17.06	65.69	-85.0	-35.00	20.00	50.00	137.8	-50.00	79.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-30 を改変

表 2.7.3-75 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（間質性肺疾患の臨床分類別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
特発性間質性肺炎	測定値	ベースライン	12	329.33	98.90	131.5	265.20	362.50	402.50	474.0	260.00	410.00
		16 週時 [a]	12	367.85	88.87	177.0	312.50	380.50	421.50	523.0	310.00	430.00
	変化量	16 週時 [a]	12	38.53	66.26	-85.0	-0.50	47.25	89.50	137.8	-7.00	100.00
慢性過敏性肺炎	測定値	ベースライン	1	353.00	-	353.0	353.00	353.00	353.00	353.0	-	-
		16 週時 [a]	1	380.00	-	380.0	380.00	380.00	380.00	380.0	-	-
	変化量	16 週時 [a]	1	27.00	-	27.0	27.00	27.00	27.00	27.0	-	-
膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患	測定値	ベースライン	5	291.80	152.37	120.0	156.00	300.00	438.00	445.0	120.00	445.00
		16 週時 [a]	5	279.60	172.58	100.0	105.00	300.00	435.00	458.0	100.00	458.00
	変化量	16 週時 [a]	5	-12.20	27.91	-56.0	-15.00	-10.00	0.00	20.0	-56.00	20.00
気腫合併肺線維症	測定値	ベースライン	2	256.50	58.69	215.0	215.00	256.50	298.00	298.0	215.00	298.00
		16 週時 [a]	2	230.00	70.71	180.0	180.00	230.00	280.00	280.0	180.00	280.00
	変化量	16 週時 [a]	2	-26.50	12.02	-35.0	-35.00	-26.50	-18.00	-18.0	-35.00	-18.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-31 を改変

表 2.7.3-76 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（ベースラインにおける DL_{CO}［%予測値］区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
40%未満	測定値	ベースライン	16	318.59	108.13	120.0	237.50	330.00	415.00	474.0	260.00	420.00
		16 週時 [a]	16	340.64	125.05	100.0	285.00	380.50	432.50	523.0	290.00	435.00
	変化量	16 週時 [a]	16	22.05	62.80	-85.0	-16.50	13.00	64.50	137.8	-15.00	79.00
40%以上	測定値	ベースライン	3	349.33	47.61	300.0	300.00	353.00	395.00	395.0	300.00	395.00
		16 週時 [a]	3	341.67	40.10	300.0	300.00	345.00	380.00	380.0	300.00	380.00
	変化量	16 週時 [a]	3	-7.67	39.07	-50.0	-50.00	0.00	27.00	27.0	-50.00	27.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-32 を改変

表 2.7.3-77 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（ベースラインにおける mean PAP 区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
35 mmHg 未満	測定値	ベースライン	13	336.85	105.53	120.0	276.00	363.00	410.00	474.0	215.00	438.00
		16 週時 [a]	13	353.54	116.38	105.0	300.00	380.00	435.00	523.0	290.00	442.00
	変化量	16 週時 [a]	13	16.69	58.82	-85.0	-15.00	20.00	49.00	117.0	-35.00	79.00
35 mmHg 以上	測定値	ベースライン	7	271.13	103.29	131.5	156.00	270.40	362.00	420.0	131.50	420.00
		16 週時 [a]	7	293.74	118.64	100.0	177.00	310.00	408.20	413.0	100.00	413.00
	変化量	16 週時 [a]	7	22.61	62.62	-56.0	-18.00	6.00	50.00	137.8	-56.00	137.80

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF001 を改変

表 2.7.3-78 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（ベースラインにおける PVR 区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
5 Wood 単位未満	測定値	ベースライン	8	366.38	77.10	215.0	326.50	385.00	424.00	445.0	300.00	445.00
		16 週時 [a]	8	369.13	66.13	290.0	307.50	362.50	432.50	458.0	300.00	458.00
	変化量	16 週時 [a]	8	2.75	55.15	-85.0	-30.00	10.00	23.50	100.0	-50.00	100.00
5 Wood 単位以上	測定値	ベースライン	12	278.83	112.38	120.0	185.50	273.20	362.50	474.0	156.00	363.00
		16 週時 [a]	12	308.27	139.76	100.0	178.50	339.00	410.60	523.0	177.00	413.00
	変化量	16 週時 [a]	12	29.44	60.67	-56.0	-16.50	25.75	64.50	137.8	-18.00	79.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF001 を改変

表 2.7.3-79 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（ベースラインにおける 6 分間歩行距離区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
350 m 以下	測定値	ベースライン	10	224.19	67.96	120.0	156.00	237.50	276.00	300.0	131.50	298.00
		16 週時 [a]	10	256.82	110.55	100.0	177.00	290.00	315.00	408.2	105.00	393.00
	変化量	16 週時 [a]	10	32.63	67.91	-56.0	-18.00	22.75	100.00	137.8	-35.00	117.00
350 m 超	測定値	ベースライン	10	403.50	40.82	353.0	363.00	402.50	438.00	474.0	362.00	445.00
		16 週時 [a]	10	408.40	65.31	290.0	368.00	421.50	442.00	523.0	345.00	458.00
	変化量	16 週時 [a]	10	4.90	46.95	-85.0	-10.00	13.00	27.00	79.0	-50.00	49.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-34 を改変

表 2.7.3-80 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（ベースラインにおける NT-proBNP 濃度区分別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
300 pg/mL 未満	測定値	ベースライン	15	326.50	112.88	120.0	215.00	362.00	420.00	474.0	215.00	420.00
		16 週時 [a]	15	347.27	118.56	105.0	290.00	380.00	435.00	523.0	290.00	435.00
	変化量	16 週時 [a]	15	20.77	52.32	-85.0	-10.00	20.00	49.00	117.0	-10.00	49.00
300 pg/mL 以上	測定値	ベースライン	5	275.88	85.63	156.0	260.00	270.40	298.00	395.0	156.00	395.00
		16 週時 [a]	5	288.64	115.74	100.0	280.00	310.00	345.00	408.2	100.00	408.20
	変化量	16 週時 [a]	5	12.76	81.60	-56.0	-50.00	-18.00	50.00	137.8	-56.00	137.80

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF001 を改変

表 2.7.3-81 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（ベースラインにおける WHO 機能分類別）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
クラス I	測定値	ベースライン	1	353.00	-	353.0	353.00	353.00	353.00	353.0	-	-
		16 週時 [a]	1	380.00	-	380.0	380.00	380.00	380.00	380.0	-	-
	変化量	16 週時 [a]	1	27.00	-	27.0	27.00	27.00	27.00	27.0	-	-
クラス II	測定値	ベースライン	2	387.00	123.04	300.0	300.00	387.00	474.00	474.0	300.00	474.00
		16 週時 [a]	2	411.50	157.68	300.0	300.00	411.50	523.00	523.0	300.00	523.00
	変化量	16 週時 [a]	2	24.50	34.65	0.0	0.00	24.50	49.00	49.0	0.00	49.00
クラス III	測定値	ベースライン	17	302.94	108.37	120.0	215.00	298.00	395.00	445.0	215.00	395.00
		16 週時 [a]	17	320.54	117.59	100.0	280.00	345.00	413.00	458.0	280.00	413.00
	変化量	16 週時 [a]	17	17.61	63.17	-85.0	-18.00	6.00	50.00	137.8	-18.00	50.00

a：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-35 を改変

表 2.7.3-82 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（16 週時における治験薬の 1 回投与量区分別）[a]（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)								
			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	中央値の両側95%信頼区間 上限
0-3 吸入	測定値	ベースライン	1	300.00	-	300.0	300.00	300.00	300.00	300.0	-	-
		16 週時 [b]	1	300.00	-	300.0	300.00	300.00	300.00	300.0	-	-
	変化量	16 週時 [b]	1	0.00	-	0.0	0.00	0.00	0.00	0.0	-	-
7-9 吸入	測定値	ベースライン	2	143.75	17.32	131.5	131.50	143.75	156.00	156.0	131.50	156.00
		16 週時 [b]	2	138.50	54.45	100.0	100.00	138.50	177.00	177.0	100.00	177.00
	変化量	16 週時 [b]	2	-5.25	71.77	-56.0	-56.00	-5.25	45.50	45.5	-56.00	45.50
10-12 吸入	測定値	ベースライン	17	334.67	97.34	120.0	270.40	362.00	410.00	474.0	270.40	410.00
		16 週時 [b]	17	357.36	104.12	105.0	310.00	380.00	430.00	523.0	310.00	430.00
	変化量	16 週時 [b]	17	22.69	60.35	-85.0	-15.00	20.00	50.00	137.8	-15.00	50.00

a：6 分間歩行試験(ピーク時)実施時の投与量が欠測の場合、主要期の最終投与量
b：表 2.7.3-18 と同じ方法で欠測値の補完を行う。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-36 を改変

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 以下の集団（改善方向を示さなかった集団）における個別症例の結果を表 2.7.3-83 に示した。

表 2.7.3-83　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（中央値）が 0 以下の部分集団における個別症例の結果（FAS）

上段：項目 下段：部分集団	例数	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	個別症例の結果	
			被験者番号	変化量
間質性肺疾患の臨床分類 気腫合併肺線維症(CPFE)	2 例	−26.50 m	[redacted]	−18.0 m (悪化) −35.0 m (悪化)
間質性肺疾患の臨床分類 膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	5 例	−10.00 m	[redacted]	20.0 m (改善) 0 m[a] −56.0 m (悪化) −10.0 m (悪化) −15.0 m[b] (悪化)
ベースラインにおける DL_{CO}(%予測値) 40%以上	3 例	0.00 m	[redacted]	0 m[a] 27.0 m (改善) −50.0 m[b] (悪化)
ベースラインにおける NT-proBNP 濃度 300 pg/mL 以上	5 例	−18.00 m	[redacted]	50.0 m[b] (改善) 137.8 m (改善) −56.0 m (悪化) −18.0 m (悪化) −50.0 m[b] (悪化)
16 週時における治験薬の 1 回投与量 0～3 吸入	1 例	0.00 m	[redacted]	0 m[a]
16 週時における治験薬の 1 回投与量 7～9 吸入	2 例	−5.25 m	[redacted]	45.5 m (改善) −56.0 m (悪化)

a：欠測(BOCF 法による補完)
b：欠測(LOCF 法による補完)
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-31、表 11.4-32、表 11.4-36 および資料番号 5.3.5.3.1 TEF001 より作成

表 2.7.3-83 に示した集団のうち、「間質性肺疾患の臨床分類」が「気腫合併肺線維症（CPFE）」の集団では、該当被験者全例で悪化が認められた。また、「間質性肺疾患の臨床分類」が「膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患」の集団および「ベースラインにおける NT-proBNP 濃度」が「300 pg/mL 以上」の集団では、該当被験者の過半数で悪化が認められた。

その他の集団のうち、「16 週時における治験薬の 1 回投与量」が「0～3 吸入」の集団については、該当被験者が主要期投与中止例の 1 例のみであった（2.7.3.3.7.1.1 項参照）。本被験者は主要期のピーク時 6 分間歩行距離のデータを一切有さず、欠測データは BOCF 法による補完を行ったため、結果的に、本集団の 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は 0 であった。「ベースラインにおける DL_{CO}（%予測値）」が「40%以上」の集団および「16 週時における治験薬の 1 回投与量」が「7～9 吸入」の集団では、悪化が認められた被験者は該当被験者の半数以下であり、改善が認められた被験者も含まれた。

該当被験者全例または過半数で悪化が認められた集団について、以下に詳細を記載した。また、これらの集団の 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について、部分集団解析の結果を付表 2.7.3-2 および付表 2.7.3-3 に示した。

「間質性肺疾患の臨床分類」が「気腫合併肺線維症（CPFE）」の集団

本集団では、該当被験者 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）のいずれも、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が 0 を下回り、悪化が認められた。

被験者番号[redacted] および[redacted] のその他の評価時期（主要期）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確認したところ、被験者番号[redacted] では、いずれの評価時期においても 0 を下回り、悪化が認められた（−74.0〜−9.0 m）。被験者番号[redacted] では、4 週時は 41.0 m であり改善が認められたものの、8 週時は 6 分間歩行試験未実施（未実施の理由：6 分間歩行試験による被験者への負担を考慮したため）、12 週時は−27.0 m であり悪化が認められた。

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）については、被験者番号[redacted] では欠測（欠測理由：PAWP を正確に測定できず、PVRI を算出できなかったため）したものの、被験者番号[redacted] では、−43.1%で改善が認められた。

また、副次エンドポイントである 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量について、2 例とも改善が認められ、被験者番号[redacted] については、「血中 BNP や NT-proBNP 値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」[7]において、心不全の可能性が高いとされているカットオフ値 300 pg/mL 以上から 300 pg/mL 未満への改善であった（2.7.3.2.1.3.3 項参照）。

なお、被験者番号[redacted] の 12 週時および 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が 0 を下回った理由について、治験責任医師の見解は以下の通りであった。

- 治験責任医師の見解（被験者番号[redacted]）：

  治験薬投与 38〜79 日目の 42 日間、細菌性肺炎（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）治療のため入院し、入院中は安静臥床状態を維持した。安静臥床によって筋力は 3〜5 週間で 50%程度低下すること、高齢者では回復が非常に困難であることが報告されており[25),26)]、本被験者が高齢（78 歳）であることを踏まえると、入院中の安静臥床によって筋力が低下し、16 週時（治験薬投与 113 日目）までに回復しなかった可能性が考えられた。

なお、本集団の該当被験者 2 例（被験者番号[redacted] [redacted]）のうち、1 例（被験者番号[redacted]）は継続期 I を完了し、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は 6.0 m で 0 を上回った。また、52 週時における NT-proBNP 濃度については、16 週時からさらに低下し（139.0 pg/mL→72.9 pg/mL）、基準値範囲内（125 pg/mL 以下）に改善した。継続期 I 投与中止例である被験者番号[redacted] については、2.7.3.2.1.3.2.2 項に経過の詳細を示した。

「間質性肺疾患の臨床分類」が「膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患」の集団

本集団では、5 例中 1 例で 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が 0 を上回り、改善が認められたものの、3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）で変化量が 0 を下回り、悪化が認められた。残りの 1 例は BOCF 法による欠測補完を行った主要期投与中止例であり、変化量は 0 であった。

悪化が認められた 3 例中 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）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）および副次エンドポイントである 16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量について改善が認められた。また、全例で副次エンドポイントである 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量について改善が認められ、被験者番号[redacted]については、「血中 BNP や NT-proBNP 値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」[7]において、心不全の可能性が高いとされているカットオフ値 300 pg/mL 以上から 300 pg/mL 未満への改善であった（付表 2.7.3-1 参照）。

なお、本集団の該当被験者 5 例のうち、主要期投与中止例の 2 例（被験者番号[redacted] [redacted]）を除く 3 例は継続期 I を完了した。3 例のうち、ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量が 16 週時において 0 を上回った 1 例（被験者番号[redacted]［変化量：20.0 m］）では、52 週時においても変化量は 20.0 m で 0 を上回った。また、52 週時における NT-proBNP 濃度については、16 週時からさらに低下し（187.0 pg/mL→82.4 pg/mL）、基準値範囲内（125 pg/mL 以下）に改善した。ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量が 16 週時において 0 を下回った 2 例（被験者番号[redacted]［変化量：−56.0 m］、[redacted]［変化量：−10.0 m］）では、52 週時においても 0 を下回ったものの（被験者番号[redacted]［変化量：−29.0 m］、被験者番号[redacted]［変化量：−157.0 m］）、これら 2 例の 52 週時における NT-proBNP 濃度については、被験者番号[redacted]では 16 週時からさらに低下し（239.0 pg/mL→156.0 pg/mL）、被験者番号[redacted]では基準値範囲内（125 pg/mL 以下）を維持した（56.7 pg/mL→51.3 pg/mL）。主要期投与中止例については 2.7.3.2.1.3.2.2 項に経過の詳細を示した。

「ベースラインにおける NT-proBNP 濃度」が「300 pg/mL 以上」の集団

本集団では、5 例中 2 例で 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が 0 を上回り、改善が認められたものの、3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）で変化量が 0 を下回り、悪化が認められた。

悪化が認められた 3 例中 1 例（被験者番号[redacted]）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）および副次エンドポイントである 16 週時における mean PAP のベースラインからの変化量について改善が認められた。また、2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）で副次エンドポイントである 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量について改善が認められ、いずれも「血中 BNP や NT-proBNP 値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」[7]において、心不全の可能性が高いとされているカットオフ値 300 pg/mL 以上から 300 pg/mL 未満への改善であった（付表 2.7.3-1 参照）。

なお、本集団の該当被験者 5 例全例が継続期 I を完了した。ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量が 16 週時において 0 を上回った 2 例（被験者番号 [redacted] ［変化量：50.0 m］、[redacted] 変化量：137.8 m］）では、52 週時において、被験者番号 [redacted] の変化量は 25.0 m で 0 を上回った一方、被験者番号 [redacted] の変化量は−55.9 m で 0 を下回った。これら 2 例の 52 週時における NT-proBNP 濃度については、被験者番号 [redacted] では 16 週時からさらに低下し（1410.0 pg/mL→233.0 pg/mL）、被験者番号 [redacted] では 16 週時から増加した（186.0 pg/mL→983.0 pg/mL）。なお、被験者番号 [redacted] では、52 週時の 6 分間歩行試験当日にうっ血性心不全（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）が発現した。ピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量が 16 週時において 0 を下回った 3 例（被験者番号 [redacted] ［変化量：−56.0 m］、[redacted] ［変化量：−18.0 m］、[redacted] ［変化量：−50.0 m］）では、52 週時において、被験者番号 [redacted] の変化量は 6.0 m で 0 を上回った一方、被験者番号 [redacted] の変化量は−29.0 m および被験者番号 [redacted] の変化量は−50.0 m で 0 を下回った。これら 3 例の 52 週時における NT-proBNP 濃度については、被験者番号 [redacted] および [redacted] では 16 週時からさらに低下し（被験者番号 [redacted] ：239.0 pg/mL→156.0 pg/mL、被験者番号 [redacted] ：139.0 pg/mL→72.9 pg/mL）、被験者番号 [redacted] については基準値範囲内（125 pg/mL 以下）に改善した。被験者番号 [redacted] では、16 週時の NT-proBNP 濃度はベースラインから悪化したものの（493.0 pg/mL→755.0 pg/mL）、52 週時では 16 週時から低下した（622.0 pg/mL）。

以上、「間質性肺疾患の臨床分類」が「気腫合併肺線維症（CPFE）」の集団では、該当被験者の 2 例全例で悪化が認められたものの、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）については、非欠測例 1 例で改善が認められた。また、副次エンドポイントである 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量について、2 例とも改善が認められた。

「間質性肺疾患の臨床分類」が「膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患」の集団および「ベースラインにおける NT-proBNP 濃度」が「300 pg/mL 以上」の集団では、いずれも該当被験者の過半数で悪化が認められたものの、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ある 16 週時における mean PAP もしくは NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量について改善が認められた。

2.7.3.3.7.2 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、表 2.7.3-84 の部分集団別に解析を行った。RIN-PH-201 試験では WHO 機能分類の情報を取得しなかったことから、部分集団は、MD711201 試験で検討した集団（2.7.3.3.7.1 項参照）から WHO 機能分類を除いた集団を選択した。

表 2.7.3-84 RIN-PH-201 試験において解析を行った部分集団（ITT）

項目	部分集団(MD-711 群の例数、プラセボ群の例数)
性別	男性(78 例、95 例)、女性(85 例、68 例)
年齢	65 歳未満(64 例、48 例)、65 歳以上 80 歳未満(83 例、100 例)、 80 歳以上(16 例、15 例)
間質性肺疾患の臨床分類	特発性間質性肺炎(65 例、81 例)、気腫合併肺線維症(CPFE)(42 例、40 例)、 膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患(40 例、32 例)、 慢性過敏性肺炎(10 例、9 例)、職業性肺疾患(環境性肺疾患)(5 例、1 例)、 その他(1 例 [a]、0 例)
ベースラインにおける DL_{CO}(%予測値)	40%未満(122 例、129 例)、40%以上(30 例、24 例)
ベースラインにおける mean PAP	35 mmHg 未満(74 例、80 例)、35 mmHg 以上(89 例、83 例)
ベースラインにおける PVR	5 Wood 単位未満(69 例、77 例)、5 Wood 単位以上(94 例、86 例)
ベースラインにおける 6 分間歩行距離	350 m 以下(136 例、133 例)、350 m 超(27 例、30 例)、 中央値(259.0 m)以下(83 例、81 例)、中央値(259.0 m)超(80 例、82 例)
ベースラインにおける NT-proBNP 濃度	300 pg/mL 未満(56 例、63 例)、300 pg/mL 以上(100 例、97 例)
16 週時における治験薬の 1 回投与量	0～3 吸入(21 例、12 例)、4～6 吸入(19 例、16 例)、 7～9 吸入(45 例、37 例)、10～12 吸入(78 例、97 例)、 12 吸入超（0 例、1 例）

a：症例報告書に間質性肺疾患の臨床分類として「剥離性間質性肺炎」と記載された被験者。「剥離性間質性肺炎」は特発性間質性肺炎の臨床分類であり、間質性肺疾患の臨床分類としては「特発性間質性肺炎」と記載されるべきであったことから、評価の対象から除外した。

2.7.3.3.7.2.1 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

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、部分集団解析の結果を表 2.7.3-85～表 2.7.3-93 に示した。

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、MD-711 群、プラセボ群ともに 10 例超の集団のうち、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差（MD-711 群－プラセボ群）が 0 以下の集団に注目した。その結果、中央値の両群間の差は、性別、年齢区分別、間質性肺疾患の臨床分類別ならびにベースラインにおける DL_{CO}、mean PAP、PVR、6 分間歩行距離および NT-proBNP 濃度区分別のいずれの集団においても 0 を上回った。

16 週時における治験薬の 1 回投与量の区分別については、「4～6 吸入」の集団では 0 を上回らなかったものの、目標用量である 9 吸入を含む「7～9 吸入」および最高用量である 12 吸入を含む「10～12 吸入」の集団では 0 を上回った。

なお、性別の部分集団解析では、「男性」の集団、「女性」の集団ともに、中央値の両群間の差は 0 を上回ったものの、「女性」の集団（34.0 m）と比較して「男性」の集団（8.0 m）で小さく、その要因を付録 2.7.3-2 に考察した。また、間質性肺疾患の臨床分類別の部分集団解析については、より詳細に検討し、付録 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-85　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）（性別）（ITT）

分類	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]
男性	測定値	ベースライン	MD-711 群	78	267.3	111.2	120	165.0	263.0	332.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	95	268.4	93.8	30	198.0	267.0	333.0	505				
		16 週時[c]	MD-711 群	78	231.6	158.7	0	122.0	234.0	346.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	95	229.8	137.6	0	140.0	244.0	324.0	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	78	−35.6	114.0	−396	−53.0	0.0	31.0	141	8.0	−12.0	30.0	0.4877
			プラセボ群	95	−38.6	103.9	−426	−68.0	−10.0	25.0	147				
女性	測定値	ベースライン	MD-711 群	85	241.9	92.5	100	159.0	242.0	311.0	462	-	-	-	-
			プラセボ群	68	260.6	92.7	105	188.5	255.5	321.5	431				
		16 週時[c]	MD-711 群	85	244.2	114.2	0	183.0	257.0	312.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	68	221.5	139.1	0	119.0	240.0	320.5	549				
	変化量	16 週時[c]	MD-711 群	85	2.2	92.3	−360	−12.0	12.0	56.0	183	34.0	12.0	57.0	0.0010
			プラセボ群	68	−39.1	108.8	−365	−83.0	−5.0	16.5	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 14.2.1.14 より作成

表 2.7.3-86　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）（年齢区分別）（ITT）

分類	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]
65 歳未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	64	282.2	96.9	107	209.0	293.0	343.5	532	-	-	-	-
			プラセボ群	48	280.8	82.1	112	224.0	289.0	350.5	431				
		16 週時 [c]	MD-711 群	64	261.4	141.7	0	193.5	292.0	356.0	496	-	-	-	-
			プラセボ群	48	224.0	154.3	0	100.5	246.0	330.5	549				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	64	−20.8	116.4	−396	−20.0	6.0	29.0	183	11.0	−11.0	46.0	0.3203
			プラセボ群	48	−56.7	144.1	−369	−114.5	0.0	33.5	179				
65 歳以上 80 歳未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	83	242.9	103.9	100	152.0	232.0	311.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	100	262.0	95.3	30	191.5	256.0	321.5	505				
		16 週時 [c]	MD-711 群	83	232.6	129.5	0	179.0	236.0	300.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	100	233.3	129.8	0	157.0	240.0	327.0	549				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	83	−10.3	96.4	−360	−30.0	6.0	54.0	141	27.0	7.0	46.0	0.0111
			プラセボ群	100	−28.8	75.2	−343	−64.0	−12.5	14.5	147				
80 歳以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	16	199.4	85.8	107	143.5	177.0	229.5	441	-	-	-	-
			プラセボ群	15	235.7	108.5	112	136.0	214.0	309.0	437				
		16 週時 [c]	MD-711 群	16	174.3	141.2	0	61.0	165.0	252.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	15	187.1	137.7	0	100.0	165.0	305.0	438				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	16	−25.2	100.9	−242	−66.0	8.0	34.0	77	19.5	−38.0	74.0	0.9457
			プラセボ群	15	−48.5	132.6	−426	−114.0	−16.0	31.0	128				

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 14.2.1.15 より作成

表 2.7.3-87　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）（間質性肺疾患の臨床分類別）（ITT）

分類	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]
特発性間質性肺炎	測定値	ベースライン	MD-711 群	65	257.9	106.1	101	171.0	252.0	318.0	533	-	-	-	-
			プラセボ群	81	277.2	95.0	30	214.0	270.0	340.0	505				
		16 週時 [c]	MD-711 群	65	258.0	138.0	0	180.0	266.0	339.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	81	240.3	138.6	0	165.0	240.0	334.0	549				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	65	0.1	90.1	−293	−9.0	14.0	49.0	141	32.0	12.0	55.0	0.0030
			プラセボ群	81	−36.9	106.5	−426	−74.0	−12.0	17.0	179				
気腫合併肺線維症	測定値	ベースライン	MD-711 群	42	243.0	100.8	108	158.0	225.0	304.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	40	236.9	102.5	105	152.0	234.0	308.0	474				
		16 週時 [c]	MD-711 群	42	210.5	135.0	0	136.0	205.5	300.0	485	-	-	-	-
			プラセボ群	40	208.3	145.5	0	104.5	227.0	302.5	504				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	42	−32.5	108.5	−360	−30.0	3.0	31.0	97	2.0	−28.0	32.0	0.8742
			プラセボ群	40	−28.6	97.5	−320	−64.0	0.0	37.5	128				
膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	測定値	ベースライン	MD-711 群	40	263.0	107.0	107	154.0	290.0	331.0	532	-	-	-	-
			プラセボ群	32	276.5	74.1	112	232.5	289.0	321.5	420				
		16 週時 [c]	MD-711 群	40	252.9	135.7	0	178.5	281.0	335.0	491	-	-	-	-
			プラセボ群	32	221.0	138.2	0	116.0	254.5	311.0	466				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	40	−10.2	117.4	−396	−19.5	5.5	50.5	183	39.0	3.0	78.0	0.0317
			プラセボ群	32	−55.5	112.7	−351	−94.0	−20.0	14.5	100				
慢性過敏性肺炎	測定値	ベースライン	MD-711 群	10	233.4	89.2	100	177.0	229.0	282.0	389	-	-	-	-
			プラセボ群	9	243.1	80.2	122	180.0	246.0	309.0	365				
		16 週時 [c]	MD-711 群	10	171.8	142.1	0	0.0	178.5	277.0	419	-	-	-	-
			プラセボ群	9	194.1	102.6	0	152.0	180.0	246.0	340				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	10	-61.6	119.0	-282	-130.0	-24.0	30.0	72	0.0	−130.0	72.0	0.4159
			プラセボ群	9	-49.0	122.3	-365	-15.0	0.0	0.0	31				

表 2.7.3-87　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）（間質性肺疾患の臨床分類別）（ITT）（続き）

分類	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]
職業性肺疾患(環境性肺疾患)	測定値	ベースライン	MD-711 群	5	261.8	83.4	136	217.0	312.0	312.0	332	-	-	-	-
			プラセボ群	1	248.0	-	248	248.0	248.0	248.0	248				
		16 週時 [c]	MD-711 群	5	219.2	125.4	0	236.0	274.0	274.0	312	-	-	-	-
			プラセボ群	1	270.0	-	270	270.0	270.0	270.0	270				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	5	-42.6	114.9	-217	-58.0	-38.0	0.0	100	-60.0	-239.0	78.0	0.4070
			プラセボ群	1	22.0	-	22	22.0	22.0	22.0	22				

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 14.2.1.10 より作成

表 2.7.3-88　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）
（ベースラインにおける DL_{CO}［%予測値］区分別）（ITT）

分類	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]
40%未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	122	251.7	102.1	101	162.0	254.0	313.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	129	254.1	84.3	100	192.0	250.0	315.0	474				
		16 週時 [c]	MD-711 群	122	232.7	136.0	0	162.0	244.5	321.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	129	218.6	124.7	0	140.0	239.0	305.0	549				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	122	−19.0	108.2	−396	−30.0	5.5	42.0	183	19.0	3.0	36.0	0.0239
			プラセボ群	129	−35.6	94.5	−369	−73.0	−6.0	17.0	128				
40%以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	30	281.7	98.9	137	214.0	272.0	359.0	502	-	-	-	-
			プラセボ群	24	341.7	93.3	136	286.5	343.5	406.5	505				
		16 週時 [c]	MD-711 群	30	274.2	142.1	0	198.0	295.5	381.0	518	-	-	-	-
			プラセボ群	24	327.8	147.4	0	240.0	335.0	452.5	549				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	30	−7.5	102.8	−360	−9.0	11.5	47.0	141	13.0	−25.0	43.0	0.4079
			プラセボ群	24	−14.0	111.3	−426	−37.5	1.0	38.5	147				

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 14.2.1.12 より作成

表 2.7.3-89　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）（ベースラインにおける mean PAP 区分別）（ITT）

分類	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]
35 mmHg 未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	74	281.57	115.04	107.0	171.00	291.00	359.00	538.0	-	-	-	-
			プラセボ群	80	286.59	92.76	30.0	237.00	284.00	350.50	505.0				
		16 週時 [c]	MD-711 群	74	259.76	151.40	0.0	162.00	279.00	363.00	521.0	-	-	-	-
			プラセボ群	80	255.16	134.02	0.0	190.50	272.00	335.50	504.0				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	74	-21.81	105.35	-396.0	-30.00	0.00	30.00	183.0	11.00	-9.00	30.00	0.255
			プラセボ群	80	-31.43	104.89	-426.0	-67.00	-7.00	26.50	147.0				
35 mmHg 以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	89	231.18	84.54	100.0	152.00	218.00	300.00	483.0	-	-	-	-
			プラセボ群	83	244.43	89.27	105.0	176.00	247.00	303.00	491.0				
		16 週時 [c]	MD-711 群	89	220.20	121.80	0.0	176.00	236.00	309.00	469.0	-	-	-	-
			プラセボ群	83	198.52	136.62	0.0	106.00	200.00	300.00	549.0				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	89	-10.98	104.40	-341.0	-23.00	8.00	54.00	141.0	34.00	12.00	55.00	0.003
			プラセボ群	83	-45.92	106.57	-369.0	-82.00	-9.00	14.00	179.0				

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 5.3.5.3.1 TEF011 を改変

表 2.7.3-90　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）（ベースラインにおける PVR 区分別）（ITT）

分類	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]
5 Wood 単位未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	69	281.04	105.75	107.0	188.00	291.00	345.00	533.0	-	-	-	-
			プラセボ群	77	286.43	89.78	30.0	240.00	285.00	339.00	505.0				
		16 週時 [c]	MD-711 群	69	254.71	143.14	0.0	180.00	266.00	335.00	521.0	-	-	-	-
			プラセボ群	77	260.26	138.80	0.0	183.00	279.00	337.00	549.0				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	69	-26.33	104.29	-396.0	-22.00	0.00	27.00	100.0	1.00	-17.00	20.00	0.958
			プラセボ群	77	-26.17	106.36	-426.0	-53.00	1.00	35.00	147.0				
5 Wood 単位以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	94	234.24	95.61	100.0	150.00	218.00	305.00	538.0	-	-	-	-
			プラセボ群	86	246.05	92.47	100.0	176.00	246.00	315.00	491.0				
		16 週時 [c]	MD-711 群	94	226.01	131.82	0.0	152.00	246.00	326.00	485.0	-	-	-	-
			プラセボ群	86	195.93	130.51	0.0	106.00	200.50	293.00	549.0				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	94	-8.23	104.80	-341.0	-24.00	12.00	57.00	183.0	41.00	19.00	62.00	<0.001
			プラセボ群	86	-50.12	104.36	-369.0	-99.00	-16.50	11.00	179.0				

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 5.3.5.3.1 TEF011 を改変

表 2.7.3-91　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）（ベースラインにおける 6 分間歩行距離区分別）（ITT）

分類	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 下限	両側 95% 信頼区間 上限	検定 p 値 [b]
350 m 以下	測定値	ベースライン	MD-711 群	136	221.9	74.1	100	151.5	218.0	292.0	346	-	-	-	-
			プラセボ群	133	234.2	70.7	30	183.0	246.0	288.0	350				
		16 週時 [c]	MD-711 群	136	206.1	114.6	0	151.0	231.5	292.0	451	-	-	-	-
			プラセボ群	133	197.5	115.0	0	120.0	219.0	290.0	467				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	136	−15.8	104.3	−341	−30.5	4.5	47.5	183	24.0	6.0	41.0	0.0084
			プラセボ群	133	−36.7	95.0	−350	−74.0	−6.0	18.0	179				
350 m 超	測定値	ベースライン	MD-711 群	27	416.1	64.0	351	363.0	389.0	466.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	30	402.3	43.4	351	366.0	385.5	428.0	505				
		16 週時 [c]	MD-711 群	27	399.8	127.7	0	363.0	419.0	485.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	30	354.3	158.9	0	312.0	395.5	447.0	549				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	27	−16.3	108.4	−396	−12.0	6.0	28.0	87	16.0	−16.0	47.0	0.2697
			プラセボ群	30	−48.0	145.6	−426	−62.0	−11.0	42.0	118				
中央値(259.0 m)以下	測定値	ベースライン	MD-711 群	83	171.4	45.3	100	131.0	162.0	210.0	258	-	-	-	-
			プラセボ群	81	190.2	53.1	30	151.0	195.0	244.0	259				
		16 週時 [c]	MD-711 群	83	170.5	99.3	0	122.0	184.0	237.0	355	-	-	-	-
			プラセボ群	81	160.3	96.8	0	101.0	174.0	241.0	311				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	83	−0.9	92.8	−242	−21.0	14.0	57.0	183	35.0	12.0	57.0	0.0036
			プラセボ群	81	−29.8	78.4	−219	−76.0	−12.0	18.0	179				
中央値(259.0 m)超	測定値	ベースライン	MD-711 群	80	339.9	68.7	261	293.0	317.5	363.0	538	-	-	-	-
			プラセボ群	82	339.1	58.4	260	296.0	322.5	369.0	505				
		16 週時 [c]	MD-711 群	80	308.4	135.9	0	274.0	320.5	389.0	521	-	-	-	-
			プラセボ群	82	291.5	141.9	0	240.0	320.0	381.0	549				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	80	−31.5	114.2	−396	−30.5	0.0	27.0	121	9.0	−9.0	27.0	0.3347
			プラセボ群	82	−47.7	126.9	−426	−62.0	−4.5	20.0	147				

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 11-2、Table 14.2.1.11.1 および Table 14.2.1.11.2 より作成

表 2.7.3-92　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）（ベースラインにおける NT-proBNP 濃度区分別）（ITT）

分類	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]
300 pg/mL 未満	測定値	ベースライン	MD-711 群	56	298.59	105.43	107.0	223.50	299.50	362.00	538.0	-	-	-	-
			プラセボ群	63	293.29	82.48	30.0	247.00	300.00	342.00	505.0				
		16 週時 [c]	MD-711 群	56	287.02	136.90	0.0	207.00	292.00	382.00	521.0	-	-	-	-
			プラセボ群	63	274.62	118.05	0.0	201.00	290.00	335.00	549.0				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	56	-11.57	91.13	-360.0	-13.00	4.50	30.50	120.0	11.00	-9.00	29.00	0.577
			プラセボ群	63	-18.67	94.63	-351.0	-44.00	0.00	32.00	147.0				
300 pg/mL 以上	測定値	ベースライン	MD-711 群	100	228.11	89.72	100.0	151.50	217.00	293.00	532.0	-	-	-	-
			プラセボ群	97	244.80	93.46	100.0	176.00	244.00	305.00	491.0				
		16 週時 [c]	MD-711 群	100	209.68	128.61	0.0	152.50	228.00	299.50	518.0	-	-	-	-
			プラセボ群	97	193.93	139.28	0.0	91.00	200.00	290.00	549.0				
	変化量	16 週時 [c]	MD-711 群	100	-18.43	114.17	-396.0	-35.50	10.00	55.00	183.0	31.00	10.00	54.00	0.003
			プラセボ群	97	-50.88	111.24	-426.0	-100.00	-10.00	15.00	179.0				

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 5.3.5.3.1 TEF011 を改変

表 2.7.3-93　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）（16 週時における治験薬の 1 回投与量区分別）[a]（ITT）

分類	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 [b]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値 [c]
0-3 吸入	測定値	ベースライン	MD-711 群	21	234.67	87.13	121.0	153.00	218.00	299.00	438.0	-	-	-	-
			プラセボ群	12	244.67	102.13	106.0	152.00	231.50	355.00	383.0				
		16 週時 [d]	MD-711 群	21	158.81	143.66	0.0	0.00	184.00	270.00	438.0	-	-	-	-
			プラセボ群	12	139.75	148.97	0.0	0.00	106.50	268.00	383.0				
	変化量	16 週時 [d]	MD-711 群	21	-75.86	127.52	-332.0	-153.00	0.00	6.00	77.0	22.50	-19.00	106.00	0.072
			プラセボ群	12	-104.92	119.15	-350.0	-183.50	-69.00	0.00	0.0				
4-6 吸入	測定値	ベースライン	MD-711 群	19	262.63	100.23	101.0	188.00	264.00	308.00	538.0	-	-	-	-
			プラセボ群	16	264.69	74.78	125.0	209.00	266.00	320.00	390.0				
		16 週時 [d]	MD-711 群	19	182.68	150.23	0.0	0.00	213.00	288.00	485.0	-	-	-	-
			プラセボ群	16	232.06	129.16	0.0	192.00	259.50	330.50	380.0				
	変化量	16 週時 [d]	MD-711 群	19	-79.95	121.78	-360.0	-146.00	-30.00	8.00	42.0	-21.00	-80.00	12.00	0.209
			プラセボ群	16	-32.63	90.95	-280.0	-28.50	0.00	13.00	54.0				
7-9 吸入	測定値	ベースライン	MD-711 群	45	259.71	105.27	110.0	157.00	258.00	339.00	532.0	-	-	-	-
			プラセボ群	37	269.65	80.36	122.0	225.00	270.00	315.00	470.0				
		16 週時 [d]	MD-711 群	45	240.62	145.17	0.0	159.00	264.00	339.00	495.0	-	-	-	-
			プラセボ群	37	222.59	142.38	0.0	120.00	255.00	310.00	478.0				
	変化量	16 週時 [d]	MD-711 群	45	-19.09	109.57	-341.0	-41.00	10.00	48.00	183.0	24.00	-8.00	53.00	0.297
			プラセボ群	37	-47.05	123.30	-365.0	-73.00	-4.00	18.00	179.0				
10-12 吸入	測定値	ベースライン	MD-711 群	78	253.92	106.09	100.0	159.00	258.50	311.00	533.0	-	-	-	-
			プラセボ群	97	263.67	97.76	30.0	183.00	259.00	327.00	505.0				
		16 週時 [d]	MD-711 群	78	271.62	114.95	0.0	183.00	274.00	338.00	521.0	-	-	-	-
			プラセボ群	97	234.18	131.30	0.0	140.00	239.00	324.00	549.0				
	変化量	16 週時 [d]	MD-711 群	78	17.69	73.13	-396.0	-6.00	22.00	57.00	141.0	38.00	19.00	58.00	<0.001
			プラセボ群	97	-29.49	97.26	-426.0	-62.00	-10.00	31.00	147.0				

表 2.7.3-93　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）（16 週時における治験薬の 1 回投与量区分別）[a]（ITT）（続き）

分類	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 [b]	両側 95% 信頼区間		検定
													下限	上限	p 値 [c]
12 吸入超 [e]	測定値	ベースライン	MD-711 群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	1	491.00	-	491.0	491.00	491.00	491.00	491.0				
		16 週時 [d]	MD-711 群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	1	549.00	-	549.0	549.00	549.00	549.00	549.0				
	変化量	16 週時 [d]	MD-711 群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			プラセボ群	1	58.00	-	58.0	58.00	58.00	58.00	58.0				

a：6 分間歩行試験(ピーク時)実施時の投与量が欠測の場合、最終投与量
b：Hodges-Lehmann 法による推定値
c：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
d：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。
e：RIN-PH-201 試験で規定した最大 1 回投与量は 12 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TEF011 を改変

2.7.3.3.7.3 部分集団解析のまとめ

有効性の欠如が懸念されるような特筆すべき集団の有無を検討するため、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（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）を選択した。

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。

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、本 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 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、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、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 本邦における推奨用法・用量について

本申請における申請データパッケージは、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症治療における内因性および外因性民族的要因は国内外で大きく異ならないと考えたこと（資料番号 1.13.2.1 参照）、MD-711 投与時の薬物動態が国内外で大きく異ならないこと（PAH 申請時の 2.7.2.3 項参照）を踏まえ、海外で間質性肺疾患[a]に伴う肺高血圧症を適応症として承認された際に United Therapeutics（以下、UT）社が実施した海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）および持田製薬株式会社が本申請に際し実施した国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）から構築した（2.5.1.3.2 項参照）。

a：CPFE を含む。

RIN-PH-201 試験実施時点の MD-711（Tyvaso）の米国添付文書（適応症：PAH のみ）では、MD-711 の用法・用量として、1 回量として 3 吸入から開始し、増量については約 1～2 週間ごとに 1 回量として 3 吸入ずつ行うこと、最高用量は 1 回量として 9 吸入であることが規定されていた[27]。RIN-PH-201 試験は、UT 社が実施した、肺疾患を有する患者に対して MD-711 を初めて投与した臨床試験であったことから、MD-711 の増量方法を変更し、1 回あたりの増量幅を小さくすることによってより慎重に増量することとした。また、高用量のトレプロスチニル注射剤に対する良好な忍容性が肺高血圧症患者で得られており、トレプロスチニル注射剤の用量の範囲内である 1 回量として 12 吸入（トレプロスチニルとして 72 μg）に対しても良好な忍容性が期待されたこと、PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験）の非盲検長期継続投与試験における最高用量は 1 回量として 12 吸入であり、実際に良好な忍容性が認められたことから（PAH 申請時の 2.7.6.7 項参照）、RIN-PH-201 試験では、最高用量を 1 回量として 12 吸入に変更した（1.13.2.1 項参照）。

本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対する MD-711 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する計画としたことから、MD711201 試験における MD-711 の用法・用量は、RIN-PH-201 試験と同様に設定した（2.7.3.1.2.1 項参照）。

2.7.3.4.2 項に示した成績から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対する MD-711 の推奨用法・用量は、RIN-PH-201 試験および MD711201 試験における用法・用量と同様に設定した（表 2.7.3-94 参照）。

表 2.7.3-94　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。

2.7.3.4.2　推奨用法・用量を支持する臨床試験成績

2.7.3.4.2.1　有効性

RIN-PH-201 試験において、主要エンドポイントである 16 週時のピーク時 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、MD-711 群では 6.0 m［0.0, 14.0 m］、プラセボ群では−9.0 m［−21.0, 0.0 m］であった。また、Hodges-Lehmann 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、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群と比較して有意に改善した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0043）（2.7.3.2.2.3.1.1 項参照）。

MD711201 試験において、主要エンドポイントである 16 週時における PVRI のベースラインからの変化率および 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、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。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（2.7.3.2.1.3.1.1.1 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（2.7.3.2.1.3.1.2.1 項参照）。副次エンドポイントである 16 週時における PVR のベースラインからの変化率（最良値）および mean PAP のベースラインからの変化量（最良値）についても、ベースラインからの低下が認められた（2.7.3.2.1.3.2.1.2 項、2.7.3.2.1.3.2.1.3 項参照）。

2.7.3.4.2.2 安全性

MD711201 試験の副作用、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（2.7.4.2.1.1 項参照）。また、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）の国内添付文書に記載のある事象であった [28)]（2.7.4.2.1.2 項参照）。

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）[28)]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（2.7.4.2.1.6 項参照）。

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（2.7.4.3 項、2.7.4.4 項参照）。

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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

一般に肺高血圧症は進行性の病態であることから[4]、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[5),29)]。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、以下に示す通り、いずれも0を下回り、悪化方向を示した。

- 特発性肺線維症患者を対象としたボセンタンの海外第II/III相試験（BUILD-1試験）[29)]
  - ベースライン（中央値）（83例） ：387 m
  - 投与後12ヵ月におけるベースラインからの変化量（中央値）（83例） ：−9 m

- 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）[5),30)]
  - ベースライン（平均値±標準偏差）（163例） ：420.5 ± 121.4 m
  - 投与後48週時[a]におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（80例） ：−10.6 ± 89.8 m

a：48週時だけでなく、すべての評価時期（12週時、24週時、36週時、60週時、72週時、84週時）で変化量が0を下回った。

MD-711の長期投与時のデータとして、国内第II/III相試験（MD711201試験）および海外第II/III相試験（RIN-PH-202試験）の成績をそれぞれ2.7.3.2.1項および2.7.3.2.3項に示した。

2.7.3.5.1 国内第II/III相試験：MD711201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、改善方向を維持した（2.7.3.2.1.3.2.2項参照）。

2.7.3.5.2 海外第II/III相試験：RIN-PH-202試験

RIN-PH-202試験は、RIN-PH-201試験を完了した被験者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、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）にMD-711が投与された。

RIN-PH-201試験でMD-711群だった集団の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ける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を表 2.7.3-95に示した。

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（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 2.7.3-95　RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の 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	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	163	254.1	102.4	100	159.0	256.0	317.0	538
	4 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：20 週時)	110	286.1	107.5	60	222.0	282.5	360.0	517
	12 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：28 週時)	100	284.7	98.9	69	206.0	276.5	347.0	528
	24 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：40 週時)	77	277.9	120.6	30	203.0	270.0	352.0	579
	36 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 週時)	68	286.2	119.2	12	212.5	285.0	357.0	589
変化量	4 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：20 週時)	110	25.7	58.9	−177	−9.0	26.5	65.0	169
	12 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：28 週時)	100	22.2	62.0	−222	−9.5	17.0	52.5	175
	24 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：40 週時)	77	15.7	67.3	−261	−15.0	10.0	56.0	171
	36 週時 (RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 週時)	68	22.1	66.3	−98	−16.0	10.0	64.5	194

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 11-3 より作成

2.7.3.6 付録

付表 2.7.3-1 MD711201 試験（主要期）における個別症例の成績（FAS）

被験者番号	PVRI(Wood 単位•m^2)			mean PAP(mmHg)			6 分間歩行距離(m)										
	測定値		変化率(%)	測定値		変化量	測定値						変化量				
	ベースライン	16 週時投与後最良値	16 週時投与後最良値	ベースライン	16 週時投与後最良値	16 週時投与後最良値	ベースライン	4 週時ピーク時	8 週時ピーク時	12 週時ピーク時	16 週時トラフ時	16 週時ピーク時	4 週時ピーク時	8 週時ピーク時	12 週時ピーク時	16 週時トラフ時	16 週時ピーク時
[redacted]	5.78	2.51	-56.6	31	23	-8	410.0	422.0	374.0	388.0	422.0	430.0	12.0	-36.0	-22.0	12.0	20.0
[redacted]	29.17	13.26	-54.5	54	31	-23	260.0	347.0	300.0	310.0	240.0	-	87.0	40.0	50.0	-20.0	-
[redacted]	8.13	6.10	-25.0	27	23	-4	375.0	395.0	390.0	355.0	190.0	290.0	20.0	15.0	-20.0	-185.0	-85.0
[redacted]	13.50	7.98	-40.9	37	26	-11	362.0	330.0	310.0	319.0	354.0	368.0	-32.0	-52.0	-43.0	-8.0	6.0
[redacted]	7.16	0.35	-95.1	31	23	-8	438.0	445.0	465.0	465.0	450.0	458.0	7.0	27.0	27.0	12.0	20.0
[redacted]	9.00	5.75	-36.1	40	35	-5	131.5	150.0	151.0	125.0	160.0	177.0	18.5	19.5	-6.5	28.5	45.5
[redacted]	5.47	-	-	26	-	-	300.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	11.39	4.69	-58.8	36	24	-12	270.4	282.0	370.0	365.9	383.6	408.2	11.6	99.6	95.5	113.2	137.8
[redacted]	10.90	6.14	-43.7	31	21	-10	363.0	337.0	362.0	371.0	382.0	442.0	-26.0	-1.0	8.0	19.0	79.0
[redacted]	9.79	4.67	-52.3	40	20	-20	156.0	97.0	106.0	132.0	101.0	100.0	-59.0	-50.0	-24.0	-55.0	-56.0
[redacted]	8.02	3.20	-60.1	26	14	-12	353.0	330.0	352.0	386.0	390.0	380.0	-23.0	-1.0	33.0	37.0	27.0
[redacted]	11.40	-	-	41	44	3	298.0	224.0	254.0	289.0	226.0	280.0	-74.0	-44.0	-9.0	-72.0	-18.0
[redacted]	8.50	4.84	-43.1	34	21	-13	215.0	256.0	-	188.0	120.0	180.0	41.0	-	-27.0	-95.0	-35.0
[redacted]	7.60	3.47	-54.3	27	20	-7	445.0	207.0	430.0	431.0	420.0	435.0	-238.0	-15.0	-14.0	-25.0	-10.0
[redacted]	8.43	4.86	-42.3	28	29	1	474.0	534.0	475.0	525.0	513.0	523.0	60.0	1.0	51.0	39.0	49.0
[redacted]	7.52	3.77	-49.9	28	18	-10	276.0	323.0	360.0	366.0	384.0	393.0	47.0	84.0	90.0	108.0	117.0
[redacted]	8.64	3.47	-59.8	40	28	-12	420.0	413.0	436.0	433.0	414.0	413.0	-7.0	16.0	13.0	-6.0	-7.0
[redacted]	9.48	3.96	-58.2	32	25	-7	215.0	135.0	265.0	278.0	302.0	315.0	-80.0	50.0	63.0	87.0	100.0
[redacted]	5.49	-	-	27	-	-	395.0	395.0	340.0	345.0	-	-	0.0	-55.0	-50.0	-	-
[redacted]	9.34	-	-	30	-	-	120.0	90.0	105.0	-	-	-	-30.0	-15.0	-	-	-

付表 2.7.3-1　MD711201 試験（主要期）における個別症例の成績（FAS）（続き）

被験者番号	DSP(m%)			NT-proBNP 濃度(pg/mL)			WHO 機能分類		SGRQ　総スコア		
	算出値		変化量	測定値		変化量	-		スコア		変化量
	ベースライン	16 週時 ピーク時[a]	16 週時 ピーク時[a]	ベースライン	16 週時	16 週時	ベースライン	16 週時	ベースライン	16 週時	16 週時
[redacted]	254	241	-13	117.0	241.0	124.0	クラス III	クラス II	18.8	32.9	14.1
[redacted]	211	-	-	1830.0	1410.0	-420.0	クラス III	クラス III	51.1	45.2	-5.9
[redacted]	296	189	-107	119.0	357.0	238.0	クラス III	クラス III	53.9	72.5	18.6
[redacted]	282	258	-24	31.7	349.0	317.3	クラス III	クラス III	85.0	88.4	3.4
[redacted]	342	293	-49	238.0	187.0	-51.0	クラス III	クラス III	68.0	75.1	7.0
[redacted]	112	149	37	81.7	105.0	23.3	クラス III	クラス III	74.3	72.6	-1.7
[redacted]	282	-	-	97.6	-	-	クラス II	-	71.3	82.0	10.7
[redacted]	178	225	47	564.0	186.0	-378.0	クラス III	クラス II	73.6	59.6	-14.0
[redacted]	276	327	51	76.8	122.0	45.2	クラス III	クラス III	34.1	47.6	13.4
[redacted]	128	81	-47	304.0	239.0	-65.0	クラス III	クラス III	73.8	64.1	-9.7
[redacted]	265	274	9	268.0	169.0	-99.0	クラス I	クラス I	40.3	41.1	0.8
[redacted]	244	199	-45	708.0	139.0	-569.0	クラス III	クラス III	58.9	44.9	-13.9
[redacted]	151	121	-30	247.0	105.0	-142.0	クラス III	クラス III	68.3	64.3	-4.1
[redacted]	338	300	-38	81.8	56.7	-25.1	クラス III	クラス III	66.8	59.8	-7.0
[redacted]	294	272	-22	81.1	142.0	60.9	クラス II	クラス II	27.9	24.8	-3.0
[redacted]	248	236	-12	70.9	76.8	5.9	クラス III	クラス III	56.2	51.5	-4.8
[redacted]	302	248	-54	137.0	77.7	-59.3	クラス III	クラス III	57.0	64.3	7.3
[redacted]	161	271	110	79.7	104.0	24.3	クラス III	クラス III	65.3	63.0	-2.2
[redacted]	296	-	-	493.0	755.0	262.0	クラス III	クラス II	31.9	56.0	24.1
[redacted]	94	-	-	233.0	197.0	-36.0	クラス III	クラス IV	79.7	76.3	-3.5

a：ピーク時：6 分間歩行試験(ピーク時)実施時

-：欠測

付表 2.7.3-2 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 52 週時におけるベースラインからの変化量（間質性肺疾患の臨床分類別）（欠測補完：補完なし）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)									
			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
特発性間質性肺炎	測定値	ベースライン	12	329.33	98.90	131.5	265.20	362.50	402.50	474.0	260.00	410.00
		52 週時	11	341.68	96.41	191.0	285.00	342.00	400.00	505.0	285.00	482.00
	変化量	52 週時	11	16.51	64.09	-60.0	-50.00	25.00	62.00	124.0	-50.00	96.00
慢性過敏性肺炎	測定値	ベースライン	1	353.00	-	353.0	353.00	353.00	353.00	353.0	-	-
		52 週時	1	374.00	-	374.0	374.00	374.00	374.00	374.0	-	-
	変化量	52 週時	1	21.00	-	21.0	21.00	21.00	21.00	21.0	-	-
膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患	測定値	ベースライン	5	291.80	152.37	120.0	156.00	300.00	438.00	445.0	120.00	445.00
		52 週時	3	291.00	165.52	127.0	127.00	288.00	458.00	458.0	127.00	458.00
	変化量	52 週時	3	-55.33	91.39	-157.0	-157.00	-29.00	20.00	20.0	-157.00	20.00
気腫合併肺線維症	測定値	ベースライン	2	256.50	58.69	215.0	215.00	256.50	298.00	298.0	215.00	298.00
		52 週時	1	304.00	-	304.0	304.00	304.00	304.00	304.0	-	-
	変化量	52 週時	1	6.00	-	6.0	6.00	6.00	6.00	6.0	-	-

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TEF002 を改変

付表 2.7.3-3 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 52 週時におけるベースラインからの変化量（ベースラインにおける NT-proBNP 濃度区分別）（欠測補完：補完なし）（FAS）

分類	変数	評価時期	ピーク時 6 分間歩行距離(m)									
			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
300 pg/mL 未満	測定値	ベースライン	15	326.50	112.88	120.0	215.00	362.00	420.00	474.0	215.00	420.00
		52 週時	11	366.73	91.71	191.0	311.00	350.00	458.00	505.0	311.00	482.00
	変化量	52 週時	11	13.32	78.33	-157.0	-29.00	21.00	62.00	124.0	-29.00	96.00
300 pg/mL 以上	測定値	ベースライン	5	275.88	85.63	156.0	260.00	270.40	298.00	395.0	156.00	395.00
		52 週時	5	255.10	85.77	127.0	214.50	285.00	304.00	345.0	127.00	345.00
	変化量	52 週時	5	-20.78	35.24	-55.9	-50.00	-29.00	6.00	25.0	-55.90	25.00

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TEF002 を改変

付録 2.7.3-1

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が「女性」の集団と比較して「男性」の集団で小さかった要因の考察

「男性」の集団と「女性」の集団の 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への背景因子の影響を検討した結果、特定の背景因子の偏りによるものではないと考えた（資料番号 1.13.3.1 参照）。

一方、「男性」の集団では、13 例中 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が 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欠測し、LOCF 法による補完を行った（付表 2.7.3-1 参照）。欠測の理由は、被験者番号[redacted]が「有害事象（急性心筋梗塞）により実施困難のため」、被験者番号[redacted]が「有害事象（肺炎）によりベースラインと同条件で実施困難のため」であった。急性心筋梗塞および肺炎は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」（表 2.7.4-21 参照）、かつ間質性肺疾患または肺高血圧症の悪化に関連する事象ではないと判断された。別の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）については、治験責任医師から、長期間の入院による筋力低下が影響した可能性が報告され、入院の理由となった細菌性肺炎は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」（表 2.7.4-21 参照）、かつ間質性肺疾患または肺高血圧症の悪化に関連する事象ではないと判断された。

- 治験責任医師の見解（被験者番号[redacted]）：
  治験薬投与 28～43 日目の 16 日間、細菌性肺炎（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）治療のため入院し、入院中は安静臥床状態を維持した。安静臥床によって筋力は 3～5 週間で 50%程度低下すること、高齢者では回復が非常に困難であることが報告されており [25),26)]、本被験者が高齢（79 歳）であることを踏まえると、入院中の安静臥床によって筋力が低下し、16 週時（治験薬投与 115 日目）までに回復しなかった可能性が考えられた。
- 治験責任医師の見解（被験者番号[redacted]）：2.7.3.3.7.1.2 項参照

被験者番号[redacted]および[redacted]を除く非欠測例 9 例では、うち 6 例で 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改善が認められ、変化量（中央値）は 27.00 m であった。

「女性」の集団では、7 例中 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が 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欠測し、LOCF 法による補完を行った（付表 2.7.3-1 参照）。これら 2 例は主要期投与中止例であり、中止理由はいずれも有害事象（呼吸困難および咳嗽［1 例］、肺炎［1 例］）であった。投与中止に至った有害事象のうち、咳嗽および肺炎は、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。「女性」の集団の該当被験者については、6 分間歩行試験に影響する状況があったとの治験責任医師からの報告はなく、非欠測例 5 例では、うち 4 例で 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改

善が認められ、変化量（中央値）は 20.00 m であり、「男性」の集団と大きく異ならない結果が得られた。

以上を踏まえ、「男性」の集団で欠測例および 6 分間歩行試験に影響する状況が複数発生したことが、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が「女性」の集団と比較して「男性」の集団で小さかった要因であると考えた。また、「男性」の集団における欠測の理由として挙げられた有害事象および入院の理由となった有害事象は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」、かつ間質性肺疾患または肺高血圧症の悪化に関連する事象ではないと判断されたことから、「男性」の集団に偏ったことは偶発的と考えた。

付録 2.7.3-2

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-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差が「女性」の集団と比較して「男性」の集団で小さかった要因の考察

16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量は、Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差だけでなく、MD-711 群の中央値についても、「女性」の集団（12.0 m）と比較して「男性」の集団（0.0 m）で低値であった（表 2.7.3-85 参照）。

「男性」の集団と「女性」の集団の 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への背景因子の影響を検討した結果、特定の背景因子の偏りによるものではないと考えた（資料番号 1.13.3.1 参照）。

一方、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）を比較すると、「男性」の集団の MD-711 群および「女性」の集団の MD-711 群でそれぞれ 8.5 m および 8.0 m であり、同程度であった。

そこで、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離が 12 週時から短縮した被験者の割合を確認すると、「男性」の集団の MD-711 群では 78 例中 35 例（44.9%）、「女性」の集団では 85 例中 27 例（31.8%）が該当し、「男性」の集団で高頻度に認められた。また、「男性」の集団のうち、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離が 12 週時から短縮した被験者について、個々の被験者の背景に共通する因子を概観したものの、明らかな傾向は認められなかった。

以上を踏まえ、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の両群間の差について、「女性」の集団と比較して「男性」の集団で小さかった要因は、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（中央値）が「男性」の集団の MD-711 群と「女性」の集団の MD-711 群で同程度であったことを踏まえると、特定の背景因子の偏りによるものではなく、MD-711 群において、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離が 12 週時から短縮した被験者が「女性」の集団と比較して「男性」の集団で高頻度に認められたためと考えた。また、「男性」の集団のうち、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離が 12 週時から短縮した被験者について、個々の被験者の背景に共通する因子を概観したものの、明らかな傾向は認められず、悪化した被験者が「男性」の集団に偏ったことは偶発的と考えた。

付録 2.7.3-3

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に関する分析

間質性肺疾患の臨床分類別の部分集団解析において、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-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差は、「特発性間質性肺炎」の集団が 32.0 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0030）、「気腫合併肺線維症（CPFE）」の集団が 2.0 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.8742）、「膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患」の集団が 39.0 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0317）、「慢性過敏性肺炎」の集団が 0.0 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.4159）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）」の集団が−60.0 m（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.4070）であり、「特発性間質性肺炎」および「膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患」の集団については、プラセボ群と比較して MD-711 群で大きかった一方、「気腫合併肺線維症（CPFE）」、「慢性過敏性肺炎」および「職業性肺疾患（環境性肺疾患）」の集団については、明確な群間差が認められなかった。また、「慢性過敏性肺炎」の集団の該当被験者は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 10 例および 9 例、「職業性肺疾患（環境性肺疾患）」の集団の該当被験者はそれぞれ 5 例および 1 例であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、10 例以下であったものの、変化量の中央値の両群間の差は 0 を上回らなかった。

「気腫合併肺線維症（CPFE）」、「慢性過敏性肺炎」、「職業性肺疾患（環境性肺疾患）」の集団について、より詳細な分析を以下に示した。

「気腫合併肺線維症（CPFE）」の集団

本集団の 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中央値の両群間の差に明確な群間差が認められなかった要因について、背景因子の影響や背景因子ごとの 16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離がベースラインから改善した被験者の割合について検討し、個々の被験者の背景を概観したものの、その原因は不明であり、偶発的なものだったと考えた（資料番号 1.13.3.1 参照）。

本集団における有効性の結果は以下の通りであり、MD-711 の有効性を否定する成績ではなかった。

- 主要エンドポイント
  - 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：
    Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 2.0 m［−28.0, 32.0 m］であり、0 を上回った（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.8742）。
- 副次エンドポイント
  - 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量：
    Hodges-Lehmann 法に基づく中央値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は 1.0 m［−26.0, 29.0 m］であり、0 を上回った（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.8907）。

- 16 週時における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化：
  変化量の平均値 ± 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 −585.04 ± 2543.79 pg/mL および 1084.99 ± 2769.20 pg/mL であった。
  変化倍率について、対数変換後、ANCOVA による解析を行った。変化率 [a] の ANCOVA に基づく調整済み平均値は、それぞれ−18.49 および 23.96%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 0.6576［0.4961, 0.8716］であり（ANCOVA、p=0.0041）、NT-proBNP 濃度は、プラセボ群と比較して MD-711 群で 34.24%減少した。
  a：(変化倍率 − 1) × 100

- その他（RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の RIN-PH-202 試験における成績）

- 36 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期：52 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：
  変化量の中央値（13 例）は、4.0 m で 0 を上回り、改善方向を示した。
- 48 週時（RIN-PH-201 試験を含む評価時期：64 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：
  変化量の平均値 ± 標準偏差（21 例）は、−428.85 ± 3296.92 pg/mL で 0 を下回り、改善方向を示した。

「慢性過敏性肺炎」の集団

本集団では、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 10 例中 4 例および 9 例中 4 例が 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欠測し、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離（測定値）の 0 m または LOCF 法（代入可能なデータがない場合、BOCF 法）による補完を行った。特に、0 m による補完を行った被験者の割合は、MD-711 群では 10 例中 3 例（補完後の変化量：−282.0 m、−100.0 m、−218.0 m）、プラセボ群では 9 例中 1 例（補完後の変化量：−365.0 m）であり、MD-711 群で高頻度に認められた。

非欠測例では、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改善は、MD-711 群の 6 例中 3 例（変化量：30.0 m、54.0 m、72.0 m）で認められたのに対し、プラセボ群の 5 例では認められなかった。また、欠測例を含めた全体としては、MD-711 群では 10 例中 4 例で認められたのに対し、プラセボ群では 9 例中 1 例のみで認められた。

以上を踏まえ、欠測例が複数発生したことが、本集団の 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中央値の両群間の差が 0 を上回らなかった要因であると考えられ、本集団における MD-711 の有効性を否定する成績ではなかった。

「職業性肺疾患（環境性肺疾患）」の集団

本集団は、プラセボ群の該当被験者が 1 例のみであり、本被験者において、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改善が認められた。MD-711 群については、5 例中 2 例が 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欠測し、16 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離（測定値）の 0 m または LOCF 法（代入可能なデー

タがない場合、BOCF 法）による補完を行った。また、非欠測例 3 例中 1 例（変化量 : −58.0 m）については、治験責任医師から、6 分間歩行試験に影響する状況として「骨折後の左脚の痛み」が報告された。

6 分間歩行試験に影響する状況があったと治験責任医師から報告された被験者を除く MD-711 群の非欠測例では、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改善は 2 例中 1 例（変化量：100.0 m）で認められた。

以上を踏まえ、プラセボ群の例数が 1 例と限られたこと、MD-711 群で欠測例が複数発生したこと、MD-711 群の 1 例で 6 分間歩行試験に影響する状況が発生したことが、本集団の 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中央値の両群間の差が 0 を上回らなかった要因であると考えられ、本集団における MD-711 の有効性を否定する成績ではなかった。