2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発過程 3
2.7.1.1.2　*in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性 3
2.7.1.1.3　分析法の概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.3.1　バイオアベイラビリティ 7
2.7.1.3.2　用量比例性 7
2.7.1.3.3　食事の影響 7
2.7.1.3.4　生物学的同等性 7
2.7.1.4　付録 7
参考文献一覧 8

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
%CV	coefficient of variation (%)	変動係数 (%)
GC/MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
i.v.	intravenous	静脈内
LC-MS/MS	liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
DI	drug interaction	薬物相互作用
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PGI_2	Prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
RIA	radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
SPA	scintillation proximity assay	シンチレーション近接アッセイ
SOP	standard operation procedure	標準操作手順書

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

生物薬剤学試験及び関連する分析法の項では、肺動脈性肺高血圧症（PAH）を対象疾患として開発されたイロプロスト吸入液（Ventavis®）の承認申請の資料として、イロプロストの *in vitro* 及び *in vivo* における生物薬剤学的特性を要約し、イロプロストの濃度を測定した試験の生体試料分析法を示す。

イロプロストのヒトでの薬物動態試験は、健康被験者、並びに肺高血圧症、末梢動脈閉塞性疾患、肝機能障害及び腎機能障害患者を対象として、吸入液、経口液剤及び注射剤を用いて実施した。これらの試験は、イロプロストの単回及び反復投与による特性を明らかにするためにデザインされた。

本臨床開発計画の臨床試験で用いた吸入液はいずれの試験でも同じであったため、生物学的同等性を検討する試験は実施しなかった。異なるネブライザーを用いてイロプロストを吸入投与した時の薬物動態試験成績（試験 ME98051 及び試験 310932）は 2.7.2 に示した。また、イロプロスト吸入液の安全性を裏付ける資料として、イロプロスト注射剤を静脈内投与した際の薬物動態の検討結果も 2.7.2 に示した。

2.7.1.1.1　製剤開発過程

本臨床開発計画の臨床試験で用いたのは、いずれの試験でも市販予定製剤であるイロプロスト吸入液（Ventavis®）であった。1mL 中にイロプロスト 10μg を含有する無色～微黄色澄明の無菌溶液で、ガラスアンプルに充填して供給された（有効成分濃度：10μg/mL）。10μg/mL の吸入液 1mL 中には、注射用水にイロプロスト 0.01mg、エタノール、トロメタモール、塩化ナトリウム及び[redacted]を含有する（2.3.P.1 参照）。保存剤は含まれない。

第 I 相試験では、吸入液以外に以下に示す製剤も利用した。

- 注射剤：イロプロストの安全性を裏付ける試験で用いた。
- 放射性注射剤：マスバランスの検討を目的に 2ng/kg/min の速度で 4 時間持続静脈内投与した（^{3}H-イロプロスト、2.44μCi/kg）。
- 経口液剤及び放射性経口液剤：これらの安全性及び薬物動態成績は 2.7.6 に記載した。

2.7.1.1.2　*in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性

イロプロストは、4R 体及び 4S 体が約 [redacted]：[redacted] の比で含まれるジアステレオマーの混合物であり、油状の物質である（2.3.S.4.1 参照）。

イロプロストは、安定な合成プロスタサイクリン誘導体であり、プロスタグランジン I_2（PGI_2）と類似した一連の薬理作用を持つが、その化学的安定性は PGI_2 より優れ、半減期はより長い。

2.7.1.1.3　分析法の概観

生体試料中イロプロストの分析法の要約を表 2.7.1.1-1に示す。

イロプロストの血清中及び血漿中濃度の測定には、当初、抗体カラム抽出法を併用したガスクロマトグラフ質量分析（Antibody GC/MS）法を用いた。その後、少ない採血量で定量できるようにするために、測定感度を向上させたラジオイムノアッセイ（RIA）法が開発された。また、同じ感度で検体処理速度を上げるためにシンチレーション近接アッセイ（SPA）法が開発された。最終的には、液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が開発された。

国内でイロプロスト吸入液を用いて実施した日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 15266）及び PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15503）では、イロプロストの血漿中濃度を LC-MS/MS 法（5.3.1.4.5　R-8759 参照）により測定した。血漿中イロプロストの定量下限は 21.1pg/mL であった。測定した血漿中濃度の結果の妥当性は、ブランク血漿に既知濃度のイロプロストを添加した精度管理試料を測定し比較することで検証した。測定法は、社内 SOP 及び分析方法のバリデーションに関するガイドライン[1)]に従った。

国外でイロプロスト吸入液を用いて実施した試験では、試験の実施時期により用いた分析法が異なった。外国人肺高血圧症患者を対象としたネブライザー比較試験（試験 ME98051）では、血清中イロプロストを RIA 法（5.3.1.4.1　AM29 参照）により測定した。また、外国人健康被験者を対象としたネブライザー比較試験（試験 310932）及び外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験：QTc 評価試験（試験 C200-004）では、血漿中イロプロストの測定に LC-MS/MS 法（5.3.1.4.3　A18077 及び 5.3.4.1.1　7564-100 参照）を用いた。

国外で実施したイロプロストの注射剤を用いた臨床薬理試験では、血漿中イロプロストの測定に Antibody GC/MS 法（5.3.1.4.2　5783 参照）、及び SPA 法（5.3.1.4.4　9126 参照）を用いた。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に用いた生体試料中イロプロストの分析法の要約

Clinical Study No. (Report No.) Report Location	Type of study / Study phase	Study Area	Route of administration / iloprost dose	Matrix	Analytical Method	Sample (mL)	Calibration Range (pg/mL)	LLOQ (pg/mL)	Inter-run Precision (%CV)	Inter-run Accuracy Ratio/bias (%)	Validation Report No. (Report Location)
ME98051 (AX15) 5.3.1.2.1	PK Ⅰ/Ⅱ	Foreign	Inhalation / three single doses (5.0μg each)	Serum	RIA	0.2	9.8－10000	25	8.3－21.8	93.1－109.5 (ratio)	AM29 (5.3.1.4.1)
310932 (A36582) 5.3.1.2.2	PK Ⅰ	Foreign	Inhalation / two single doses (5.0μg each)	Plasma	LC-MS/MS	1	10.0－400	10.0	5.38－10.9	-2.83－4.40 (bias)	A18077 (5.3.1.4.3)
15266 (A56356) 5.3.3.1.1	PK Ⅰ	Japan	Inhalation / two single doses (2.5 and 5.0μg)	Plasma	LC-MS/MS	1	10.0－400	21.1	2.9－5.8	-11.6－-4.9 (bias)	R-8759 (5.3.1.4.5)
15503 (PH-37850) 5.3.5.2.1	PK/PD Ⅲ	Japan	Inhalation / 6－9 doses daily (2.5 and 5.0μg)								
C200-004 (7564-100) 5.3.4.1.1	PD (QT) Ⅰ	Foreign	Inhalation / six doses of 2.5μg (15μg) or six doses of 5＋7.5＋10＋12.5＋15＋20μg (70μg)	Plasma	HPLC-MS/MS	1	15－400 (each diastereo-isomers)	15 (each diastereo-isomers)	5.7－8.4	0.0－2.0 (bias)	7564-100 (5.3.4.1.1)
83250 (6210) 5.3.3.1.2 (6496) 5.3.4.1.2	PK/PD Ⅰ	Foreign	i.v. / two single doses (1 and 3ng/kg/min) for 45 min oral / a single dose of 1μg/kg	Plasma	Antibody/ GC/MS	1－20	0.25－1000	0.25(20mL) 5.0(1mL)	2.6 (50pg/5mL) 7.4 (50pg/1mL－50pg/5mL)	－*	5783 (5.3.1.4.2)
88038 (8432) 5.3.3.3.1	PK Ⅰ	Foreign	i.v./ a single dose of 1ng/kg/min for 60 min								
87015 (8148) 5.3.3.3.2	PK Ⅰ	Foreign	i.v. / a single dose of 1ng/kg/min for 60 min								

表 2.7.1.1-1　臨床試験に用いた生体試料中イロプロストの分析法の要約（続き）

Clinical Study No. (Report Location)	Type of study / Study phase	Study Area	Route of administration / iloprost dose	Matrix	Analytical Method	Sample (mL)	Calibration Range (pg/mL)	LLOQ (pg/mL)	Inter-run Precision (%CV)	Inter-run Accuracy Ratio/bias (%)	Validation Report No. (Report Location)
ME91029 (AD19) 5.3.3.4.4	PK (DI) Ⅱ	Foreign	i.v. / a single dose of 0.5, 1.0 and 2.0ng/kg/min for 1 hour each (total 3 hours)	Plasma	SPA	0.05－0.2	19.5－10000	20 (0.2mL)	6－21	108－114 (ratio)	9126 (5.3.1.4.4)

PK: pharmacokinetics, PD: pharmacodynamics, DI: drug interaction, i.v.; intravenous, LLOQ: lower limit of quantification, RIA: radioimmunoassay, LC-MS/MS: liquid chromatography and tandem mass spectrometry, GC/MS: gas chromatography-mass spectrometry, HPLC: high-performance liquid chromatography, SPA: scintillation proximity assay, HPLC-MS/MS: high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry

*not specified

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

イロプロストの薬物動態を検討した試験の要約については、2.7.2.2 に記載した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　バイオアベイラビリティ

同一被験者を対象としてイロプロストをクロスオーバー法により吸入投与及び静脈内投与した絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施していない。しかし、各試験における吸入投与時及び静脈内投与時における曝露量を 2.7.2.3.1.1.3 にまとめ、吸入投与時における絶対的バイオアベイラビリティを考察した。

2.7.1.3.2　用量比例性

試験 83250 において外国人健康成人男性を対象としてイロプロスト注射剤を 1 及び 3ng/kg/min の注入速度で 45 分間静脈内投与したところ、用量比例的な曝露量の増加がみられた。本試験の詳細は 2.7.2.2.6 に記載した。

また、試験 15266 において日本人及び白人健康成人男性を対象としてイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を用量漸増法にてそれぞれ吸入投与した。白人被験者では用量比例的な曝露量の増加が認められた。日本人被験者でも投与量に応じた曝露量の増加が認められたが、5.0μg 投与時において被験者間のばらつきが大きく、2.5μg 投与時と比較して増加の程度は小さかった。本試験の詳細は 2.7.2.2.2 に記載した。

2.7.1.3.3　食事の影響

市販予定製剤は吸入投与であることから、食事の影響は検討していない。

2.7.1.3.4　生物学的同等性

本承認申請で臨床試験に用いたイロプロスト吸入液は、市販予定製剤である Ventavis®のみであったため、生物学的同等性を検討する試験は実施していない。

ネブライザーの違いによるイロプロスト吸入投与後の薬物動態を試験 ME98051 及び試験 310932 で検討した。いずれの試験においてもネブライザーの違いはイロプロスト吸入投与時の曝露量に大きな影響を及ぼさないことが確認された。これらの試験の詳細は 2.7.2.2.3 及び 2.7.2.2.17 に記載した。

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM).Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 3

2.7.2.1 背景及び概観 5

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 8

2.7.2.2.1.1 ヒト血漿中での蛋白結合の検討 8

2.7.2.2.1.2 ヒト肝ミクロソーム及びリコンビナント CYP による代謝 8

2.7.2.2.1.3 ヒト肝ミクロソーム及びリコンビナント CYP に対する阻害作用 8

2.7.2.2.1.4 代謝物テトラノルイロプロストの薬理作用 8

2.7.2.2.2 日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験〔試験 15266（5.3.3.1.1 A56356）〕 8

2.7.2.2.3 外国人肺高血圧症患者を対象としたネブライザー比較試験〔試験 ME98051（5.3.1.2.1 AX15）〕 11

2.7.2.2.4 外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験：QTc 評価試験〔試験 C200-004（5.3.4.1.1 7564-100）〕 14

2.7.2.2.5 日本人肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 15503 IBUKI（5.3.5.2.1 PH-37850）〕 17

2.7.2.2.6 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験〔試験 83250（5.3.3.1.2 6210）〕 20

2.7.2.2.7 外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験〔試験 82076（5.3.3.1.3 7312）〕 21

2.7.2.2.8 外国人健康被験者を対象とした血小板機能に及ぼす影響試験〔試験 83250（5.3.4.1.2 6496）〕 22

2.7.2.2.9 外国人肺高血圧症患者を対象とした血行力学に及ぼす影響試験（1）〔試験 104-10（5.3.4.2.1 B599）〕 22

2.7.2.2.10 外国人肺高血圧症患者を対象とした血行力学に及ぼす影響試験（2）〔試験 104-06A（5.3.4.2.2 B598）〕 22

2.7.2.2.11 外国人末梢動脈閉塞性疾患患者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験〔試験 89206（5.3.3.4.1 A646）〕 23

2.7.2.2.12 外国人健康被験者を対象としたニフェジピン、硫酸メピンドロール及びペントキシフィリンとの薬物相互作用試験〔試験 87123（5.3.3.4.2 8412）〕 23

2.7.2.2.13 外国人健康被験者を対象としたカプトプリルとの薬物相互作用試験〔試験 88004（5.3.3.4.3 8168）〕 24

2.7.2.2.14 外国人健康被験者を対象としたアセチルサリチル酸との薬物相互作用試験〔試験 ME91029（5.3.3.4.4 AD19）〕 24

2.7.2.2.15 外国人肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験〔試験 88038（5.3.3.3.1 8432）〕 25

2.7.2.2.16　外国人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験〔試験87015（5.3.3.3.2　8148）〕 26
2.7.2.2.17　外国人健康被験者を対象としたネブライザー比較試験〔試験310932（5.3.1.2.2　A36582）〕 27
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.2.3.1　PK 30
2.7.2.3.1.1　吸収（血漿中濃度） 30
2.7.2.3.1.2　分布 32
2.7.2.3.1.3　代謝 33
2.7.2.3.1.4　排泄 34
2.7.2.3.2　イロプロストのPD作用 35
2.7.2.3.2.1　血行力学的作用 35
2.7.2.3.2.2　血小板凝集に対する抑制作用 36
2.7.2.3.2.3　QTc間隔への影響 37
2.7.2.3.3　薬物相互作用 41
2.7.2.3.4　イロプロストのPKに及ぼす内因性要因 41
2.7.2.3.4.1　体重 41
2.7.2.3.4.2　性別 42
2.7.2.3.4.3　年齢 43
2.7.2.3.4.4　人種 43
2.7.2.3.4.5　肝機能 44
2.7.2.3.4.6　腎機能 44
2.7.2.4　特別な試験 45
2.7.2.5　付録 46

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
CV	coefficient of variation	変動係数
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ASA	acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸
AUC	area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity	投与後 0～無期大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-8)	area under the plasma concentration vs time curve from zero to 8 hours	投与後 0～8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t_{last})	AUC from time zero to the last data point	0 時間から最終データ取得時までの AUC
AUC/D	AUC normalized by dose	用量で補正した AUC
AUCnorm	AUC normalized by dose per kg body weight	体重（kg）あたりの用量で補正したAUC
AUC_{α}	partial area under the α phase	α相の AUC
AUC_{β}	partial area under the β phase	β 相の AUC
AUC_{γ}	partial area under the γ phase	γ相の AUC
bpm	beats per minute	1 分間あたりの心拍数
C_{30}	plasma level after 30 min of infusion	投与開始 30 分後の血漿中濃度
C_{60}	plasma level after 60 min of infusion	投与開始 60 分後の血漿中濃度
cAMP	cyclic Adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	みかけのクリアランス
CL_{tot}	total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	C_{max} normalized by dose per kg body weight	体重（kg）あたりの用量で補正した C_{max}
C_{max}/D	C_{max} normalized by dose	用量で補正した C_{max}
C_{ss}	plasma drug level at stady state	定常状態の血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	electrocardiogram	心電図
GC/MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
i.v.	intravenous	静脈内（投与）
LBBB	Left Bundle Branch Block	左脚ブロック
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not applicable	該当せず
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAOD	peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患
PAPmean	mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
PD	pharmacodynamics	薬力学
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧症

略号	英語名称	日本語名称
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPH	primary pulmonary hypertension	原発性肺高血圧症
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QTc	interval from onset of QRS complex to end of T wave-corrected for rate	補正 QT 間隔
QTcB	length of the QT interval corrected for heart rate by Bazett's formula	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	length of the QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QTcI	individually corrected QTc interval	被験者ごとに補正した QT 間隔
RBBB	Right Bundle Branch Block	右脚ブロック
SD	standard daviation	標準偏差
SPH	secondary pulmonary hypertension	二次性肺高血圧症
SVR	systemic vascular resistance	全身血管抵抗
$t_{1/2}$	Half-life associated with the terminal slope	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
total AUC	AUC from time 0 to time of LLOQ	投与後 0 時間から血漿中濃度が定量下限値未満となる時点までの AUC
V_Z/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本承認申請で、イロプロストのヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に、イロプロストの薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）作用を評価した試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

イロプロストの PK 及び PD 作用を評価した試験は、吸入投与、静脈内投与及び経口投与により実施した。本承認申請は、イロプロスト吸入液の承認を得るための申請であり、吸入投与のデータに加えイロプロスト吸入液の安全性を裏付ける資料として、イロプロストを静脈内投与したときのデータも提示した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

報告書番号 添付場所	試験の種類（目的）	試験の概要
4495 5.3.2.1.1	ヒト血漿中における *in vitro* 蛋白結合	^{3}H-イロプロスト 0.03、0.3 及び 30ng/mL を添加したヒト血漿を平衡透析法により蛋白結合率を測定
A09478 5.3.2.2.1	ヒト肝ミクロソーム及びリコンビナント CYP による *in vitro* 代謝	^{3}H-イロプロストのリコンビナント CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 及びヒト肝ミクロソームによる代謝の検討
A09477 5.3.2.2.2	ヒト肝ミクロソーム及びリコンビナント CYP を用いた *in vitro* 薬物相互作用	イロプロストのヒト CYP（1A2、2A6、2C9、2D6、2E1、3A4）に対する阻害作用の検討
8172 5.3.2.3.1	ヒト多血小板血漿を用いた代謝物テトラノルイロプロストの *in vitro* 薬理作用	代謝物テトラノルイロプロストを添加したヒト多血小板血漿における血小板凝集能を測定

表 2.7.2.1-2 PK 及び PD 作用を評価した臨床薬理試験及び臨床試験一覧

試験番号 （実施国）	報告書番号 添付場所	試験の種類(目的)	イロプロスト投与	対象 被験者数 [a]
吸入投与				
15266 （国内）	A56356 5.3.3.1.1	第Ⅰ相臨床試験 日本人と白人の PK の比較	単回吸入投与×2 （約 4～10 分間） 2.5 及び 5.0μg	健康被験者 日本人 9 例 外国人 8 例
ME98051 （国外）	AX15 5.3.1.2.1	ネブライザーによる PK の比較	単回吸入投与×3 （約 9～12 分間） 各 5.0μg	PH（PPH 又は SPH）患者 12 例
310932 （国外）	A36582 5.3.1.2.2	ネブライザーによる PK の比較	単回吸入投与×2 （約 6～10 分間） 各 5.0μg	健康被験者 20 例

表 2.7.2.1-2 PK 及び PD 作用を評価した臨床薬理試験及び臨床試験一覧（続き）

試験番号 （実施国）	報告書番号 添付場所	試験の種類(目的)	イロプロスト投与	対象 被験者数[a]
吸入投与（続き）				
C200-004 （国外）	7564-100 5.3.4.1.1	QTc 間隔の評価	反復吸入投与 2.5μg×6（15μg） 又は 5＋7.5＋10＋12.5＋15＋20μg（70μg） （4～40 分間） 2 時間間隔、1 日	健康被験者 161 例
15503 （国内）	PH-37850 5.3.5.2.1	第Ⅲ相臨床試験 有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD	反復吸入投与 1 回 2.5 又は 5.0μg（約 4～10 分間） 1 日 6～9 回 主要評価期：12 週間 長期継続投与期： 40 週間又は承認まで	PAH 患者 27 例
静脈内投与				
83250 （国外）	6210 5.3.3.1.2 6496 5.3.4.1.2	第Ⅰ相臨床試験 血小板機能に及ぼす影響	単回静脈内投与×2 1 及び 3ng/kg/min （45 分間） 単回経口投与 1μg/kg	健康被験者 6 例
82076 （国外）	7312 5.3.3.1.3	マスバランス	単回静脈内投与 2ng/kg/min （4 時間） 単回経口投与×2 0.1 及び 0.48μg/kg	健康被験者 8 例
104-10 （国外）	B599 5.3.4.2.1	肺高血圧症患者での血行力学に及ぼす影響(1)	単回静脈内投与(用量漸増) 0.1～10ng/kg/min ジルチアゼム：120～600mg/日	PH（PPH 又は SPH）患者 11 例
104-06A （国外）	B598 5.3.4.2.2	肺高血圧症患者での血行力学に及ぼす影響(2)	単回静脈内投与（用量漸増）×2 0.1～10ng/kg/min ニフェジピン：139mg/日 (試験完了被験者の平均最大用量) ジルチアゼム：429mg/日 (試験完了被験者の平均最大用量)	PH（PPH 又は SPH）患者 37 例

表 2.7.2.1-2　PK 及び PD 作用を評価した臨床薬理試験及び臨床試験一覧（続き）

試験番号 （実施国）	報告書番号 添付場所	試験の種類(対象)	イロプロスト投与	対象 被験者数 [a]
薬物相互作用（外因性要因の影響）				
89206 （国外）	A646 5.3.3.4.1	ジゴキシンとの薬物相互作用	反復静脈内投与 0.5～2.0ng/kg/min （6 時間） 1 日 1 回 21 日間 ジゴキシン：0.25mg/日	PAOD 患者 7 例
87123 （国外）	8412 5.3.3.4.2	ニフェジピン、硫酸メピンドロール及びペントキシフィリンとの薬物相互作用	単回静脈内投与×4 1 及び 2ng/kg/min （各 1 時間、計 2 時間） ニフェジピン：20mg/日 硫酸メピンドロール：5mg/日 ペントキシフィリン：400mg/日	健康被験者 12 例
88004 （国外）	8168 5.3.3.4.3	カプトプリルとの薬物相互作用	単回静脈内投与×2 0.5～2ng/kg/min （2.5 時間） カプトプリル：12.5mg	健康被験者 10 例
ME91029 （国外）	AD19 5.3.3.4.4	アセチルサリチル酸との薬物相互作用	単回静脈内投与 0.5、1.0 及び 2.0ng/kg/min （各 1 時間、計 3 時間） アセチルサリチル酸：10～300mg	健康被験者 40 例
特別な集団（内因性要因の影響）				
88038 （国外）	8432 5.3.3.3.1	肝機能障害による影響	単回静脈内投与 1ng/kg/min （1 時間）	肝機能障害患者 8 例
87015 （国外）	8148 5.3.3.3.2	腎機能障害による影響	単回静脈内投与 1ng/kg/min （1 時間）	腎機能障害患者 15 例

PH：肺高血圧症、PAH：肺動脈性肺高血圧症、PPH：原発性肺高血圧症、SPH：二次性肺高血圧症、PAOD：末梢動脈閉塞性疾患

a：PK 又は PD 解析対象の被験者数（イロプロスト投与例）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 ヒト血漿中での蛋白結合の検討

^{3}H-イロプロストを 0.03、0.3 及び 30ng/mL の濃度となるようにヒト血漿に添加し、平衡透析法にて血漿蛋白結合率を検討した。ヒト血漿蛋白に対する結合率は約 60%で、検討した範囲では濃度依存性を示さなかった。結合蛋白の約 75%はアルブミンとの結合であり、約 25%はその他の蛋白であった（5.3.2.1.1 4495、2.6.4.4.1 参照）。

2.7.2.2.1.2 ヒト肝ミクロソーム及びリコンビナント CYP による代謝

In vitro において、イロプロストをヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP の cDNA 発現系ミクロソーム（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4）とインキュベートしても、2 つの代謝物がごくわずかに認められたに過ぎなかった。CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP2E1 の発現系ミクロソームでは代謝物は産生されなかった。この結果は、イロプロストの代謝において CYP 依存的代謝の役割が非常に小さいことを示すものであった（2.6.4.5.1.1 参照）。

2.7.2.2.1.3 ヒト肝ミクロソーム及びリコンビナント CYP に対する阻害作用

イロプロストのヒト CYP に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP の cDNA 発現系ミクロソームを用いて *in vitro* にて検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対しては、阻害作用を示さないか、示しても阻害作用が弱く阻害定数は計算できなかった。また、CYP2C19 及び CYP2C8 に対しては、非常に弱い阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ約 56μM 及び 195μM であったが、これらの濃度は、臨床におけるイロプロストの最高血漿中濃度より 1000 倍以上大きな値であった。したがって、イロプロストが CYP 分子種によって主に代謝される併用薬の代謝を阻害して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる（2.6.4.7 参照）。

2.7.2.2.1.4 代謝物テトラノルイロプロストの薬理作用

イロプロストのヒトにおける代謝物であるテトラノルイロプロストの血小板凝集抑制作用を、ヒト多血小板血漿を用いて *in vitro* にて検討した。ヒト多血小板血漿に、あらかじめテトラノルイロプロスト（0.1～10μg/mL）又は媒体（0.1%炭酸水素ナトリウム溶液）を添加しインキュベートした後、ADP を添加し、血小板凝集能を測定した。その結果、テトラノルイロプロストは最高濃度 10μg/mL（約 30μM）において、ヒト多血小板血漿における ADP 誘発血小板凝集をわずかに増加したが（媒体に比し最大 7%）、1μg/mL（約 3μM）まで ADP 誘発血小板凝集に影響はみられなかった（2.6.2.2.4 参照）。

2.7.2.2.2 日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験〔試験 15266（5.3.3.1.1 A56356）〕

本試験では、日本人及び白人を対象としてイロプロストを吸入投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討した。本試験は前投与期及び 2 つの投与期（第 1 期及び第 2 期）の計 3 期からなり、前投与期には、被験者は吸入装置（I-neb）を用いて生理食塩液 1mL を短時間（約 4～10 分）で吸入した。その後、各投与期にイロプロスト 1mL 又はプラセボ 1mL を短時間（約 4～10 分）で吸入した。イロプロスト群に割付けられた被験者は第 1 期及び第 2 期にそれぞれイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を、プラセボ群に割付けられた被験者はいずれの投与期にもプラセボを単回吸

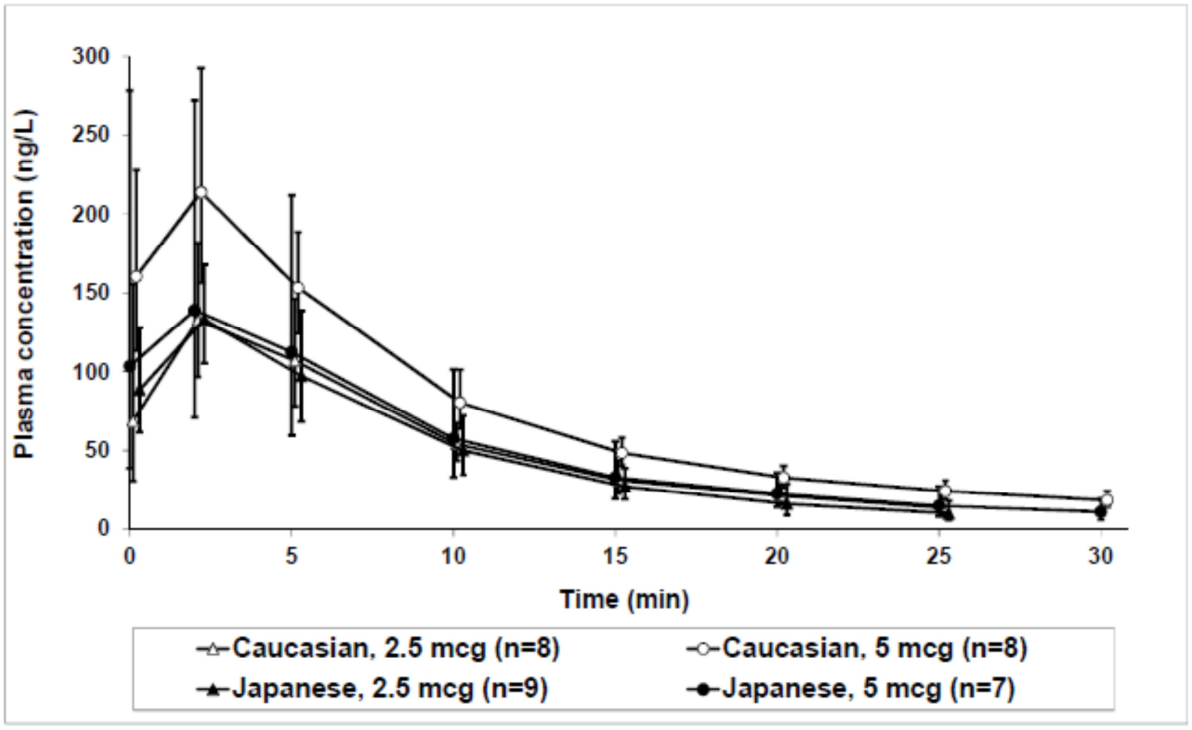
入した。各吸入は空腹条件下で行った。休薬期間は、前投与期と第 1 期の間は少なくとも 1 日、第 1 期と第 2 期の間は少なくとも 2 日間とした。

24 例（日本人 12 例、白人 12 例）を無作為割付けした。治験薬投与開始前に白人被験者 1 例が試験を中止したため、解析対象被験者数は 23 例であった。

PK

血漿中イロプロスト濃度－時間推移を図 2.7.2.2-1 に、イロプロストの PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。また、全身曝露量の比較のために、AUC の個別値分布を被験者群及び用量別に図 2.7.2.2-2 に示す。

イロプロストは吸入投与後に速やかに吸収され、t_{max} は、吸入投与終了 2 分後(中央値)にみられた。消失半減期は 0.121～0.182 時間（幾何平均値）で、速やかに血漿中から消失した。イロプロスト 2.5μg 吸入投与後の全身曝露量は日本人（AUC 25.7ng･h/L 及び C_{max} 133ng/L）と白人（AUC 27.5ng･h/L 及び C_{max} 133ng/L）で同程度であった（いずれも幾何平均値）。イロプロスト 5.0μg 吸入投与後の日本人及び白人における AUC はそれぞれ 34.1 及び 48.8ng･h/L（いずれも幾何平均値）で、白人では用量比例的な AUC の増加がみられたが、日本人では増加の程度は小さかった。これは、図 2.7.2.2-2 において赤枠で示した日本人 2 例で、イロプロスト 5.0μg 吸入投与後の AUC が顕著に低かったことによると考えられた。



引用元：5.3.3.1.1　A56356/Text Figure 4

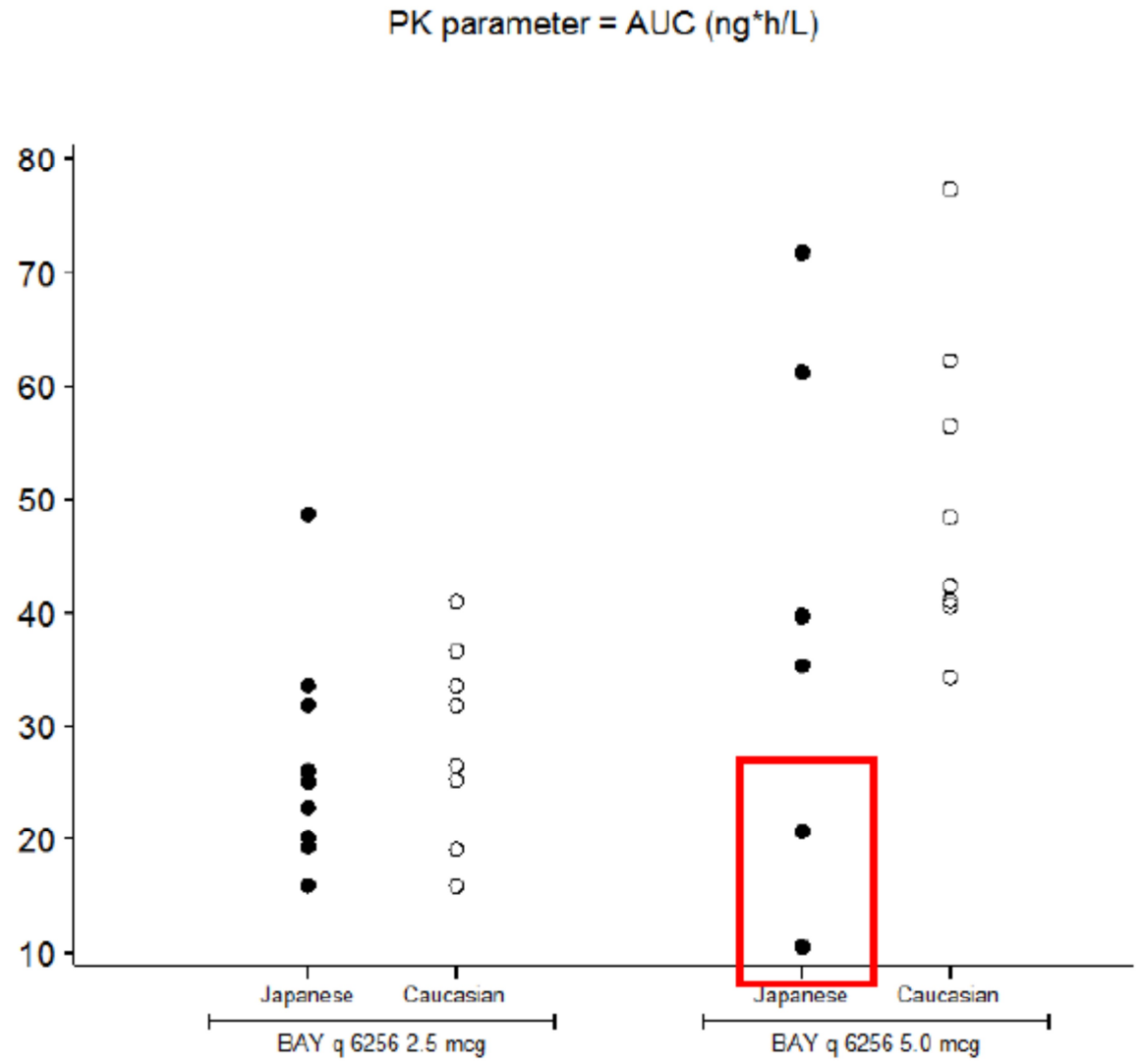
図 2.7.2.2-1　イロプロスト 2.5 及び 5.0μg 吸入投与時の血漿中イロプロスト濃度推移〔幾何平均値／幾何標準偏差（SD）〕（PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-1 イロプロスト 2.5 及び 5.0μg 吸入投与時のイロプロストの PK パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）〕（PK 解析対象集団）

Parameter	Unit	Iloprost 2.5μg		Iloprost 5.0μg	
		Japanese (n=9)	Caucasian (n=8)	Japanese (n=7)	Caucasian (n=8)
AUC	ng·h/L	25.7 / 34.7 (16.0-48.7)	27.5 / 33.5 (15.9-41.0)	34.1 / 73.2 (10.5-71.7)	48.8 / 27.2 (34.3-77.2)
$AUC(0-t_{last})$	ng·h/L	23.6 / 35.9 (14.1-44.7)	25.3 / 36.1 (13.9-38.1)	32.1 / 76.3 (9.59-69.3)	45.9 / 28.1 (32.2-73.2)
AUC/D	h/L	0.0103 / 34.7 (0.00639-0.0195)	0.0110 / 33.5 (0.00637-0.0164)	0.00682 / 73.2 (0.00210-0.0143)	0.00975 / 27.2 (0.00687-0.0155)
AUC_{norm}	kg·h/L	0.665 / 32.6 (0.431-1.22)	0.858 / 31.1 (0.508-1.25)	0.453 / 73.4 (0.145-0.941)	0.761 / 27.5 (0.589-1.23)
CL/F	L/h	97.4 / 34.7 (51.3-156)	90.9 / 33.5 (61.0-157)	147 / 73.2 (69.7-475)	103 / 27.2 (64.7-146)
C_{max}	ng/L	133 / 23.5 (96.3-180)	133 / 32.3 (76.5-198)	142 / 75.2 (44.3-289)	214 / 32.1 (135-317)
C_{max}/D	/L	0.0532 / 23.5 (0.0385-0.0720)	0.0530 / 32.3 (0.0306-0.0792)	0.0283 / 75.2 (0.00886-0.0578)	0.0428 / 32.1 (0.0270-0.0634)
$C_{max,norm}$	kg/L	3.45 / 20.0 (2.60-4.72)	4.14 / 26.7 (2.44-5.59)	1.88 / 75.8 (0.612-3.79)	3.34 / 29.2 (2.15-5.03)
MRT	h	0.209 / 25.4 (0.166-0.389)	0.220 / 16.8 (0.176-0.287)	0.260 / 21.0 (0.201-0.369)	0.281 / 21.5 (0.204-0.362)
$t_{1/2}$	h	0.121 / 41.3 (0.0795-0.310)	0.133 / 19.0 (0.0989-0.188)	0.153 / 34.6 (0.104-0.240)	0.182 / 31.9 (0.119-0.264)
t_{max} [a]	h	0.08 (0.07-0.10)	0.08 (0.07-0.08)	0.12 (0.08-0.17)	0.10 (0.08-0.15)
V_Z/F	L	17.0 / 29.3 (8.99-22.9)	17.5 / 28.8 (11.9-30.9)	32.4 / 68.5 (18.9-101)	26.9 / 25.6 (17.7-39.2)

a: 吸入開始後の時間, median (range)

引用元：5.3.3.1.1 A56356/Table 14.4/2, 14.4/3



引用元：5.3.3.1.1　A56356/Figure 14.4/4

赤枠で囲んだ日本人被験者 2 例は、2.5μg 投与時より低値を示した。

図 2.7.2.2-2　血漿中イロプロスト AUC の個別値分布（PK 解析対象集団）

2.7.2.2.3　外国人肺高血圧症患者を対象としたネブライザー比較試験〔試験 ME98051（5.3.1.2.1　AX15）〕

本試験では、原発性及び二次性肺高血圧症（PH）患者を対象として 3 種類のネブライザー（HaloLite、Ventstream、Ilo-Neb）を用いてイロプロストを吸入投与したときの安全性、忍容性、PD 作用及び PK を検討した。被験者を 6 つの投与順のいずれかに無作為割付けし、イロプロストを 5.0μg ずつ吸入投与した。吸入時間は使用するネブライザーにより異なった。3 回のイロプロスト投与は 1 日で実施し、投与間隔は 2 時間以上あけた。

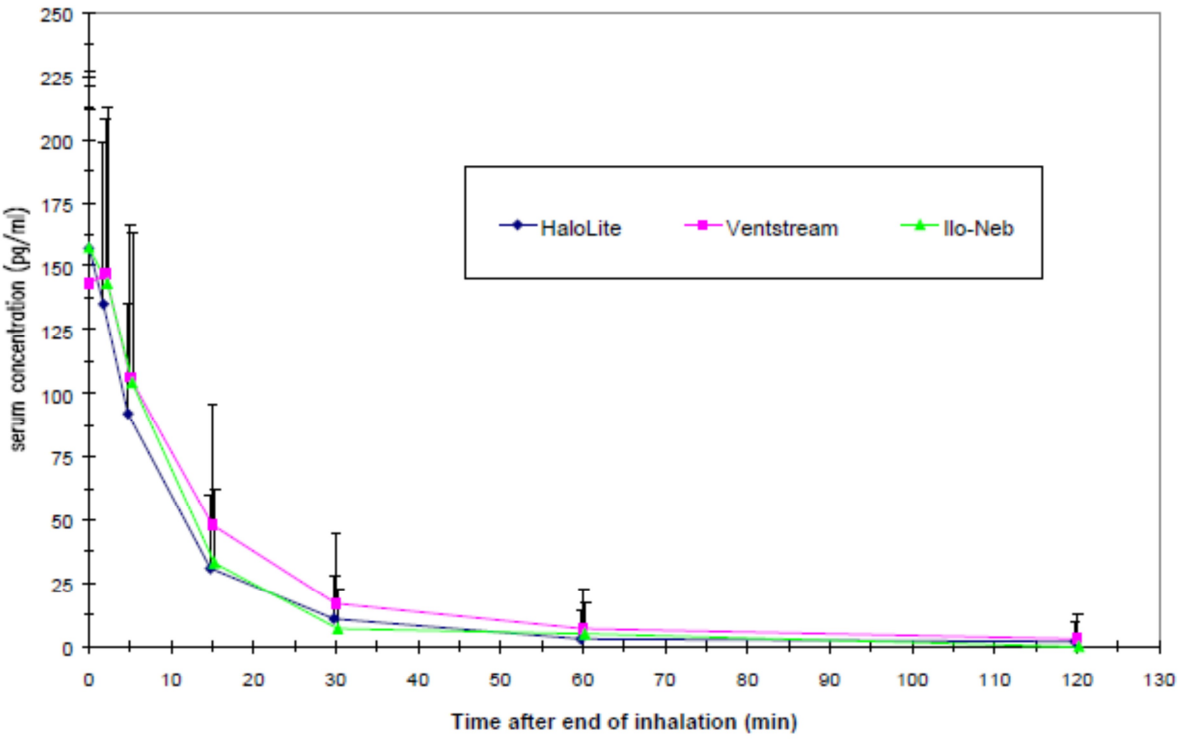
PK

血清中イロプロスト濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、血清中イロプロストの PK パラメータをネブライザー別に表 2.7.2.2-2 に示す。また、3 種類のネブライザーによるイロプロスト投与時の曝露量の比較結果を表 2.7.2.2-3 に示す。

血清中イロプロスト濃度は、いずれのネブライザーを用いた場合にも吸入投与終了時から急速に低下して定量下限（25pg/mL）未満となり、血清中イロプロスト濃度の推移はいずれの投与でも類似していた。吸入投与終了時における血清中イロプロスト濃度の平均値±SD は、HaloLite で 157±64pg/mL、Ventstream で 143±69pg/mL 及び Ilo-Neb で 157±70pg/mL であった。

C_{max} の平均値±SD は、HaloLite で 157±64pg/mL、Ventstream で 155±65pg/mL 及び Ilo-Neb で 158±70pg/mL で、t_{max} の中央値はそれぞれ吸入開始 11、10 及び 12 分後であった。また、total AUC（投与開始時点から血清中濃度が定量下限値未満となる時点までの AUC）の平均値±SD は、それぞれ 47.8±35.2、54.2±45.1 及び 49.0±34.4pg·h/mL であった。

統計学的解析の結果、イロプロストの曝露量は、3 種類のネブライザーを用いたいずれの投与でも同様であった。C_{max} 及び total AUC の平均値のネブライザー間の比は、93%～102%の範囲であり、100%に近かった。これらの比の 95%信頼区間（CI）の下限値は 67%～81%、上限値は 126%～135%の範囲であった。



引用元：5.3.1.2.1　AX15/TF 1

図 2.7.2.2-3　イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の血清中イロプロスト濃度推移（平均値／SD）（PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-2 イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の血清中イロプロストの主要 PK パラメータ（平均値±SD）（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic parameters	Unit	HaloLite (N=12)	Ventstream (N=11)	Ilo-Neb (N=12)
C_{max}	pg/mL	157±64	155±65	158±70
total AUC	pg·h/mL	47.8±35.2	54.2±45.1	49.0±34.4
AUC(0-t_{last})	pg·h/mL	42.7±35.5	48.7±45.1	42.5±30.7
AUC	pg·h/mL	52.6±36.5 [a]	76.7±52.1 [b]	52.2±31.6 [a]
$t_{1/2}$	min	7.91±3.16 [a]	11.28±6.78 [b]	7.36±2.11 [a]
t_{max}	min	11 (8－25) [c]	10 (7－15) [c]	12 (12－14) [c]

total AUC: AUC from time 0 to time of LLOQ (set to zero for evaluation)
a: n＝11
b: n＝7
c: 吸入開始後の時間, median (range)
引用元：5.3.1.2.1 AX15/Table 16, 17, 18

表 2.7.2.2-3 イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の血清中イロプロストの主要 PK パラメータの比較結果（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic variables	Treatment 1	Treatment 2	Ratio of treatment effects [Adjusted 95% CI] [a] (%)	Adjusted p-value [b]
C_{max}	HaloLite	Ilo-Neb	97.9 [76.2－125.9]	0.9753
	HaloLite	Ventstream	100.0 [77.8－128.6]	1.0000
	Ilo-Neb	Ventstream	102.1 [80.5－129.6]	0.9718
total AUC	HaloLite	Ilo-Neb	93.7 [67.9－129.1]	0.8615
	HaloLite	Ventstream	93.0 [67.4－128.2]	0.8320
	Ilo-Neb	Ventstream	99.3 [73.3－134.5]	0.9979

Analysis of variance (ANOVA) using log-transformed (base e) data.
total AUC: AUC from time 0 to time of LLOQ (set to zero for evaluation)
a: Two-sided simultaneous 95% confidence intervals for pair-wise differences of treatment effects.
b: Two-sided p-value which was adjusted for multiple comparisons according to Tukey-Kramer with significance level of 0.05.
引用元：5.3.1.2.1 AX15/TT 13

PD 作用

3 種類のネブライザーによるイロプロスト吸入投与後の肺血管抵抗（PVR）の最大変化率について、分散分析を用いた解析結果を表 2.7.2.2-4 に示す。

PVR の最大変化率のネブライザー間の差は 1%未満と小さく、3 種類のネブライザーによるイロプロスト投与の PVR の平均値に対する影響は同程度であった。

その他の肺血行力学的測定結果〔心拍出量、平均肺動脈圧（PAPmean)及び肺動脈楔入圧〕には、臨床的又は統計学的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.2.2-4 イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の PVR の最大変化率の比較結果（PD 解析対象集団）

Treatment	vs. Treatment	Estimated mean difference of maximum percentage change for PVR [Adjusted 95% CI] [a] (%)	Adjusted p-value [b]
HaloLite	Ventstream	-0.8 [-11.19－ 9.58]	0.9788
Ilo-Neb	Ventstream	-0.6 [-10.96－ 9.77]	0.9881
HaloLite	Ilo-Neb	-0.2 [-10.59－10.18]	0.9986

Analysis of variance (ANOVA) using log-transformed (base e) data.
a: Two-sided simultaneous 95% confidence intervals for pair-wise differences of treatment effects.
b: Two-sided p-value which was adjusted for multiple comparisons according to Tukey-Kramer with significance level of 0.05.
引用元：5.3.1.2.1 AX15/TT 10

2.7.2.2.4 外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験：QTc 評価試験〔試験 C200-004（5.3.4.1.1 7564-100）〕

本試験では、健康被験者を対象としてイロプロストを吸入投与したときの心電図パラメータへの影響を、被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）の変化を主要評価項目として検討した。被験者を以下の 4 つの投与群に無作為割付けし、治験薬を投与した。

- A グループ：（非盲検）モキシフロキサシン群；モキシフロキサシン経口投与 400mg（陽性対照）
- B グループ：（非盲検）イロプロスト固定用量群；イロプロスト吸入投与、2 時間ごとに固定用量を 6 回投与（2.5μg×6 回＝合計 15μg）
- C グループ：（二重盲検）イロプロスト最大耐量群；イロプロスト吸入投与、2 時間ごとに最大耐量（MTD）まで漸増用量で 6 回投与（5＋7.5＋10＋12.5＋15＋20μg＝合計 70μg）
- D グループ：（二重盲検）プラセボ群；プラセボ吸入投与（C グループの用法・用量に対応）

イロプロスト及びプラセボは、吸気作動性のネブライザー（ProDose）を用いて吸入投与した。使用したイロプロストは単一濃度の製剤であったため、用量の増加に伴い吸入時間は延長した。PK 評価のための採血は 6 回目の吸入時に継時的に実施した。ECG 測定は吸入投与前日、1～5 回目の吸入開始 5 分後及び 6 回目の吸入時に継時的に実施した。モキシフロキサシンは単回経口投与し、継時的に ECG 測定を実施した。

本試験では、161 例の被験者を組入れ、各被験者を 4 つの投与群に無作為割付けした。3 例が試験を中止し、PK 解析対象は 77 例（イロプロスト固定用量群 38 例及びイロプロスト最大耐量群 39 例）、PD 解析対象は 160 例（モキシフロキサシン群 40 例、イロプロスト固定用量群 39 例、イロプロスト最大耐量群 41 例及びプラセボ群 40 例）であった。

PK

イロプロストの PK パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。

いずれの用量でも、イロプロストの PK パラメータの個体間変動は大きかった。個体間変動が大きかった理由のひとつとして、呼吸パターンの個体差に基づく吸気あたりの吸入量の差が考えられた。全体の t_{max} の中央値が吸入開始 5～20 分後の範囲内にあったことから、イロプロストの

経肺吸収が速やかであることが示された。$t_{1/2}$ の平均値は、8.7（2.5μg 投与時）～17.1 分（20μg 投与時）の範囲であり、血漿中からのイロプロストの消失も速やかであることが示された。用量相関性については、イロプロストの中間用量でのデータ数が限定的であるため、解釈には注意を要するが、傾向として C_{max} は用量が増加しても増加しなかった。これは、用量が吸入時間に依存するためと思われる。一方、AUC(0-t_{last})はイロプロストの用量の増加に伴い増加する傾向が認められた。

表 2.7.2.2-5 イロプロスト吸入投与時のイロプロストの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Treatment [a] / Dose [b]		Statistics	Parameter (unit)				
			C_{max} (pg/mL)	t_{max} [c] (min)	AUC(0-t_{last}) (pg·min/mL)	AUC (pg·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)
B	2.5μg	n	38	35	38	1	1
		Mean	64.7	5.00	421	1073	8.70
		(SD)	(38.45)	(4.00, 11.0)	(342.0)	(NA)	(NA)
C	2.5μg	n	1	1	1	0	0
		Mean	63.0	12.0	509	NA	NA
		(SD)	(NA)	(12.0, 12.0)	(NA)	(NA)	(NA)
	5.0μg	n	1	1	1	1	1
		Mean	120	11.0	2004	2753	10.9
		(SD)	(NA)	(11.0, 11.0)	(NA)	(NA)	(NA)
	7.5μg	n	1	1	1	0	0
		Mean	78.9	7.00	560	NA	NA
		(SD)	(NA)	(7.00, 7.00)	(NA)	(NA)	(NA)
	10.0μg	n	4	4	4	3	3
		Mean	99.4	10.5	1908	2539	10.4
		(SD)	(41.16)	(10.0, 12.0)	(1061.7)	(1245.8)	(4.29)
	12.5μg	n	3	3	3	3	3
		Mean	125	12.0	3030	3731	13.7
		(SD)	(24.5)	(12.0, 12.0)	(458.4)	(952.2)	(9.41)
	20.0μg	n	29	28	29	25	25
		Mean	94.5	20.0	2892	4087	17.1
		(SD)	(35.12)	(13.0, 20.0)	(1350.4)	(1309.1)	(9.82)

SD: standard deviation, NA: not applicable
a: Treatment B = Iloprost fixed dose, Treatment C = Iloprost ascending dose to MTD.
b: For Treatment C, dose is MTD at the 6th dose.
c: For t_{max}, time after start of inhalation, median (minimum, maximum) is shown.
引用元: 5.3.4.1.1 7564-100/Table 14.2.2-1

PD 作用

心電図パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-6 に、心電図異常の要約を表 2.7.2.2-7 に示す。

イロプロストの臨床用量である 2.5μg 及び MTD である 20μg を投与したとき、QTc の変化の範囲は－2～＋3msec（95%CI＜7msec）であり、臨床的又は統計学的に意味のある変化は認められなかった。心伝導（PR 及び QRS 間隔）又は心電図波形に対する明らかな影響は認められず、心拍数に対する影響は小さかった。

表 2.7.2.2-6 心電図パラメータのベースラインからの変化量（平均値）（PD 解析対象集団）

	Moxifloxacin (N=40)	Iloprost fixed (N=39)	Iloprost MTD (N=41)	Placebo (N=40)
Heart Rate (bpm)				
Mean of all ECGs on Day 1	1.3	4.9	6.6	2.6
Mean of ECGs 6 PM-8 AM only	-1.3	2.9	5.4	2.6
PR interval (msec)				
Mean of all ECGs on Day 1	-2.7	-1.8	-0.9	-0.4
Mean of ECGs 6 PM-8 AM only	0.2	-0.8	0.2	0.3
QRS Interval (msec)				
Mean of all ECGs on Day 1	-0.8	-0.9	-0.7	-0.6
Mean of ECGs 6 PM-8 AM only	-0.9	-1.0	-0.7	-0.4
QT Interval (msec)				
Mean of all ECGs on Day 1	0.6	-11.8	-13.5	-9.8
Mean of ECGs 6 PM-8 AM only	10.0	-7.1	-10.3	-8.7
QTcI Interval (msec)				
Mean of all ECGs on Day 1	2.7	-2.0	-1.4	-3.9
Mean of ECGs 6 PM-8 AM only	5.9	-1.8	-0.7	-3.1
Maximum value on Day 1	22.6	17.3	16.8	13.6
QTcB Interval (msec)				
Mean of all ECGs on Day 1	4.2	1.5	3.7	-1.6
Mean of ECGs 6 PM-8 AM only	4.8	0.1	3.6	-0.9
Maximum value on Day 1	25.4	20.1	23.8	17.8
QTcF Interval (msec)				
Mean of all ECGs on Day 1	3.0	-3.2	-2.3	-4.4
Mean of ECGs 6 PM-8 AM only	6.5	-2.5	-1.3	-3.5
Maximum value on Day 1	23.0	17.3	17.2	15.6

Baseline values are the mean of all serial (i.e., 10x3) ECGs on Day 0 (baseline) and only includes subjects with ECGs.
All maximum values are calculated from the maximum hourly mean (i.e., 3) of ECGs at each time point for each subject.
引用元: 5.3.4.1.1 7564-100/Table 14.4.1-1, 14.4.1-2, 14.4.1-3, 14.4.1-4, 14.4.1-5, 14.4.1-6, 14.4.1-7

表 2.7.2.2-7 心電図異常の要約〔例数（%）〕（PD 解析対象集団）

	Moxifloxacin (N=40)	Iloprost fixed (N=39)	Iloprost MTD (N=41)	Placebo (N=40)
Heart Rate				
Bradycardic outliers	2 (5)	1 (3)	4 (10)	6 (15)
Tachycardic outliers	8 (20)	6 (15)	6 (15)	2 (5)
PR interval				
Outliers	1 (3)	1 (3)	0	0
QRS Interval				
Outliers	0	0	0	0
QT Interval				
New >500 msec	0	0	0	0
QTcI Interval				
New >500 msec	0	0	0	0
New >450 msec	0	0	0	0
30-60 msec increase	8 (20)	4 (10)	3 (7)	0
>60 msec increase	0	0	0	0
QTcB Interval (msec)				
New >500 msec	0	0	0	0
New >450 msec	1 (3)	0	0	0
30-60 msec increase	12 (30)	7 (18)	11 (27)	5 (13)
>60 msec increase	0	0	0	0
QTcF Interval				
New >500 msec	0	0	0	0
New >450 msec	0	0	0	0
30-60 msec increase	9 (23)	4 (10)	3 (7)	3 (8)
>60 msec increase	0	0	0	0
Other Findings				
New abnormal U waves	1 (3)	0	2 (5)	0
New ST segment elevation changes	0	0	1 (2)	0
New ST segment depression changes	2 (5)	1(3)	1 (2)	1 (3)
New T wave inverted	3 (8)	2 (5)	2 (5)	2 (5)
New Second Degree Heart Block	0	1 (3)	0	0
Third Degree Heart Block (Complete), RBBB, LBBB or MI	0	0	0	0

RBBB: Right Bundle Branch Block, LBBB: Left Bundle Branch Block, MI: Myocardial Infarction Pattern
引用元: 5.3.4.1.1 7564-100/Table 14.4.1-1, 14.4.1-2, 14.4.1-3, 14.4.1-4, 14.4.1-5, 14.4.1-6, 14.4.1-7, 14.4.2-1, 14.4.2-2, 14.4.2-3, 14.4.2-4, 14.4.2-5, 14.4.2-6, 14.4.2-7, 14.4.2-8, 14.4.2-9

2.7.2.2.5 日本人肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 15503 IBUKI (5.3.5.2.1 PH-37850)〕

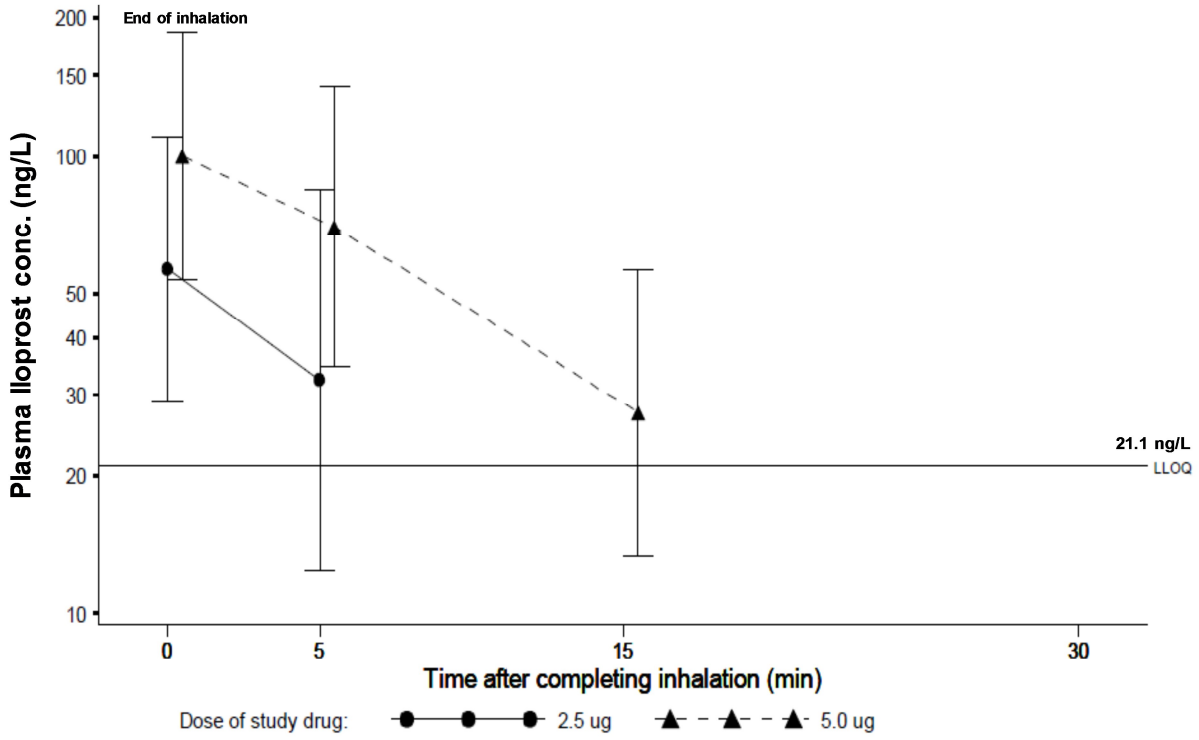
本試験では、日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としてイロプロスト吸入液をネブライザー（I-neb）を用いて 12 週間吸入投与したときの有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD 作用を検討した。1 回当たりの吸入量はイロプロスト 2.5 又は 5.0μg とし、2 時間以上の間隔をあけて 1 日当たり 6～9 回の吸入（吸入時間：約 4～10 分間）を行った。薬物動態検討のために、吸入開始前、吸入終了時点及び吸入終了 5、15、30、60、90 分後に血液検体を採取し、イロプロストの血漿中濃度を測定した。

27 例を無作為割付けした。4 例が 12 週目の主要評価期を達成できなかったため、PK 及び PD の解析対象例数は 23 例であった。

PK

血漿中イロプロスト濃度－時間推移を図 2.7.2.2-4 に、イロプロストの PK パラメータを表 2.7.2.2-8 に示す。

イロプロストは吸入投与後に速やかに吸収され、t_{max} はほとんどの被験者で吸入投与終了時点にみられた。血漿中イロプロスト濃度は速やかに LLOQ（21.1ng/L）未満に低下することから、消失半減期及び AUC が算出できたのは 2.5μg を吸入した 4 例中 2 例、及び 5.0μg を吸入した 19 例中 9 例で、消失半減期はそれぞれ 0.152 時間（9.1 分）及び 0.136 時間（8.2 分）、AUC はそれぞれ 25.0 及び 45.9ng·h/L であった（いずれも幾何平均値）。AUC(0-t_{last})及び C_{max} は、イロプロスト 2.5μg 吸入投与時でそれぞれ 12.4ng·h/L 及び 56.7ng/L、5.0μg 吸入投与時でそれぞれ 22.7ng·h/L 及び 101ng/L であった（いずれも幾何平均値）。これらは異なる被験者でのデータであり、それぞれの値では個体間変動が大きかったものの、平均値はいずれのパラメータも投与量に伴って増加した。また、用量で補正した AUC 及び C_{max}（それぞれ AUC/D 及び C_{max}/D）に 2.5μg 吸入投与時と 5.0μg 吸入投与時で大きな差はみられなかった。



引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Figure 14.4.1/1

図 2.7.2.2-4　日本人肺高血圧症患者を対象としてイロプロスト 2.5 又は 5.0μg を吸入投与したときの血漿中イロプロスト濃度推移（幾何平均値／SD）（PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-8 日本人肺高血圧症患者を対象としてイロプロスト 2.5 又は 5.0μg を吸入投与したときの血漿中イロプロストの主要 PK パラメータ〔幾何平均値／CV%（範囲）〕（PK 解析対象集団）

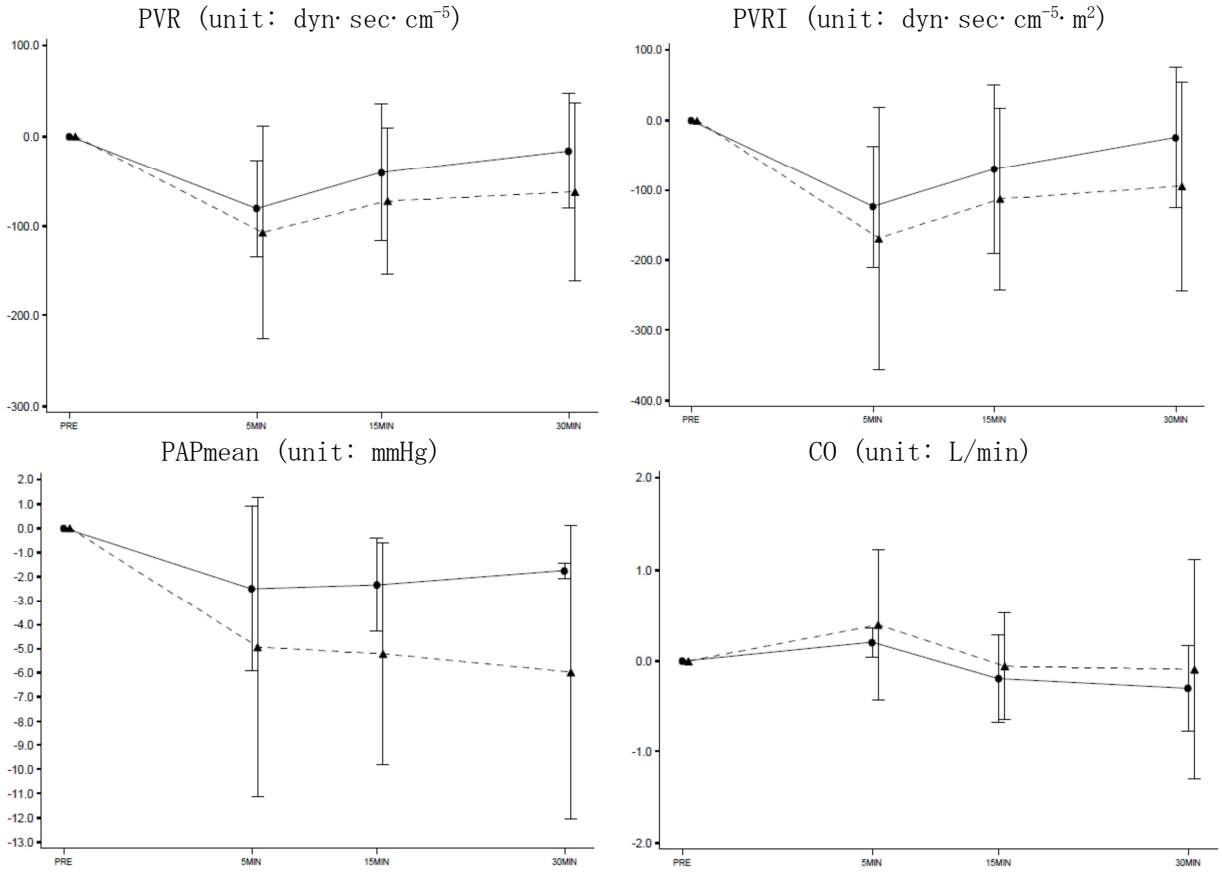
Parameter	Unit	Iloprost 2.5μg (n=4)	Iloprost 5.0μg (n=19)
AUC	ng·h/L	25.0/49.1[b]	45.9/30.5[d]
		(18.0-34.8)	(26.8-68.6)
AUC(0-t_{last})	ng·h/L	12.4/77.7[c]	22.7/69.8[e]
		(6.13-24.2)	(6.40-60.9)
AUC/D	h/L	0.0100/49.1[b]	0.00918/30.5[d]
		(0.00720-0.0139)	(0.00537-0.0137)
AUC_{norm}	kg·h/L	0.477/102[b]	0.474/39.3[d]
		(0.263-0.865)	(0.256-0.768)
C_{max}	ng/L	56.7/74.8	101/68.5
		(28.7-113)	(28.5-327)
C_{max}/D	/L	0.0227/74.8	0.0201/68.5
		(0.0115-0.0452)	(0.00570-0.0654)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.22/71.0	1.07/69.3
		(0.607-2.81)	(0.285-4.64)
$t_{1/2}$	h	0.152/9.58[b]	0.136/37.3[d]
		(0.142-0.163)	(0.0619-0.207)
t_{max} [a]	h	0.092	0.150
		(0.05-0.23)	(0.10-0.22)

a: 吸入開始後の時間, median (range), b: n=2, c: n=3, d: n=9, e: n=18

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.4.1/2, Table 14.4.1/3

PD 作用

各種血行力学的パラメータにおける、イロプロスト吸入前後の変化量－時間推移を図 2.7.2.2-5 に示す。PVR、肺血管抵抗係数（PVRI）及び PAPmean の平均値に用量依存的な低下がみられた。より詳細な PD 作用成績は、2.7.3.2.1 にまとめた。



—●—: 2.5 μg (n=4),　- - ▲ - - : 5.0 μg (n=19)　横軸：吸入開始前、吸入終了 5、15、30 分後

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Figure 14.4.2/1, 14.4.2/2, 14.4.2/3, 14.4.2/4

図 2.7.2.2-5　日本人肺高血圧症患者を対象としてイロプロスト 2.5 又は 5.0μg を吸入投与したときの各種血行力学的パラメータ推移（算術平均値±SD）

2.7.2.2.6　外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験〔試験 83250（5.3.3.1.2 6210）〕

本試験では、健康男性被験者を対象としてイロプロストを静脈内投与及び経口投与したときの PK を比較した。本試験は 3 つの投与期からなり、最初にイロプロスト 1ng/kg/min を 45 分間静脈内投与した。その 1 週間後に 3ng/kg/min を 45 分間静脈内投与し、更にその 1 週間後に 1 μg/kg を経口投与した。イロプロストの各投与は朝の空腹時に実施した。血液検体は、投与 240 分後まで採取し、抗体カラムで抽出後、GC/MS により血漿中イロプロスト濃度を定量した。PK パラメータは、ノンコンパートメント法を用いた。

6 例の被験者を組入れ、全例を PK 解析対象とした。

PK

イロプロストを 1 及び 3ng/kg/min で 45 分間静脈内投与後のイロプロストの定常状態の血漿中濃度（C_{ss}、平均値±SD）は、それぞれ 46±8 及び 135±24pg/mL であった。個体間変動はいずれの投与でも小さく、変動係数（CV）はそれぞれ 17%及び 18%であった。静脈内投与終了後の血漿中イロプロストの消失は二相性であり、α相及びβ相の $t_{1/2}$ は 1ng/kg/min 静脈内投与時でそ

れぞれ 3.8±1.6 及び 20.1±7.2 分、3ng/kg/min 静脈内投与時でそれぞれ 2.8±1.6 及び 26.0±7.2 分であった。AUC は、それぞれ 2.19±0.36 及び 7.14±2.05ng·min/mL であった。クリアランス（CL）は両投与後で同程度であり、それぞれ 21.0±2.98 及び 20.1±5.18mL/min/kg であった（いずれも平均値±SD）。経口投与後のイロプロストの吸収は速やかで、投与 10±6 分後にピーク（t_{max}）に達し、そのときの血漿中濃度（C_{max}）は 251±32pg/mL であった。絶対的バイオアベイラビリティは 16%であった。

2.7.2.2.7 外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験〔試験 82076（5.3.3.1.3 7312）〕

本試験では、50 歳以上の健康被験者を対象として ^{3}H で放射性標識したイロプロスト（^{3}H-イロプロスト）を経口又は静脈内投与したときの PK 及び PD 作用を主に検討した。本試験は 3 つの投与期からなり、最初に ^{3}H-イロプロスト（0.48μg/kg）を 2ng/kg/min で 4 時間静脈内投与した。その 2 週間後に、0.1μg/kg を経口投与し、更に 9 ヵ月後に 0.48μg/kg を経口投与した。各用量に対応する投与放射能量は、それぞれ 2.44、0.24 及び 1.27μCi/kg であった。^{3}H-イロプロストの各投与は朝の空腹時に実施した。PK 及び PD 測定のため、血液検体を投与 24 時間後まで経時的に採取した。尿検体は投与 7 日後まで採取した。血漿中及び尿中 ^{3}H-イロプロスト濃度は、radio-HPLC を用いて測定した。血小板凝集抑制作用は、多血小板血漿を使用して、アデノシン二リン酸（ADP）刺激による凝集能を血小板凝集装置を用いて測定した。

PK

静脈内投与後の血漿中放射能の C_{max} は、408±79pg-eq/mL（平均値±SD）であった。血漿中放射能の消失は三相性であり、α相、β相及びγ相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 24±11 分、1.7±0.2 時間（平均値±SD）及び 4～6 時間（範囲）であった。CL は 3.9±0.9mL/min/kg（平均値±SD）であった。

静脈内投与終了時の血漿中イロプロスト濃度は 81±35pg/mL であった。最初の測定時点（投与終了後 15 分）には、血漿中濃度は定常状態に達し、α相及びβ相の $t_{1/2}$ は、それぞれ 6±4 及び 31±10 分であった。CL は 24±9mL/min/kg であった（いずれも平均値±SD）。

代謝及び排泄

血漿中放射能は主に尿中に排泄された。静脈内投与後 7 日間に回収された総放射能は用量の 80.7%であり、その内訳は尿中に 68.3%及び糞中に 12.4%であった。尿中に未変化体は排泄されなかった。イロプロストの主な代謝経路はβ酸化と考えられた。尿及び血漿中の主代謝物は、HPLC クロマトグラム上でテトラノル体と同じ保持時間を示した。この代謝物は、グルクロン酸抱合体としても検出された。経口投与後の血漿及び尿中には、ダイノル体も認められた（表 2.7.2.2-9）。

表 2.7.2.2-9 ^{3}H-イロプロストを健康成人男女被験者に単回投与後の尿及び糞中排泄

Route/time	Dose	Gender	% of dose		
			Urine	Feces	Recovery
i.v./0-7day	0.48μg/kg	M/F	68.3±5.6	12.4±2.6	80.7±6.2
p.o./0-7day	0.1μg/kg		74.1±17.2	16.9±6.1	91.2±19.2
	0.48μg/kg		53.2±13.8	15.6±4.0	69.1±14.5

Mean±SD

引用元：5.3.3.1.3 7312/Table 9, 10, 11

PD 作用

血小板凝集に対する抑制作用は、^{3}H-イロプロスト静脈内投与開始 1 及び 4 時間後において最大 60%の減少を示し、投与終了 1 時間後には 27%の減少となった。0.1μg/kg 経口投与後では、血小板凝集に対する抑制作用は認められなかった。^{3}H-イロプロスト 0.48μg/kg 経口投与 15 分後では、凝集抑制作用は静脈内投与時と同程度（60%の減少）であり、投与 1 及び 3 時間後でも低値（約 38%の減少）を示した。

全血中の血小板数は、静脈内持続投与開始 1 時間後に投与前値と比較して 16%減少したが、持続投与終了時点及び投与終了 20 時間後には投与前値に復した。血小板数は、0.1 及び 0.48μg/kg 経口投与時においても同様の挙動を示し、投与 15 分後では、投与前値の 52%に減少し、その後徐々に回復し、投与 1 時間後にはそれぞれ 86%及び 81%になり、投与 3 時間後に投与前値に復した。血小板数の変化にはイロプロストの用量の影響は認められなかった。

2.7.2.2.8 外国人健康被験者を対象とした血小板機能に及ぼす影響試験〔試験 83250（5.3.4.1.2 6496）〕

本試験では、健康男性被験者を対象としてイロプロストを静脈内投与及び経口投与したときの血小板機能に対するイロプロストの影響を検討した。試験計画及び PK の結果については、2.7.2.2.6 に記載した。

PD 作用

イロプロスト静脈内投与及び経口投与後に血小板凝集に対する抑制効果が認められた。イロプロスト静脈内投与時（1 及び 3ng/kg/min）では、用量に相関した血小板凝集に対する抑制効果が認められた。血小板凝集に対する抑制効果は、静脈内投与終了 45 分後及び経口投与 2 時間後まで継続した。イロプロスト投与により血小板中の cAMP は増加した。血小板凝集抑制の *in vitro* 感受性に対して、イロプロスト前投与の影響はみられなかった。

2.7.2.2.9 外国人肺高血圧症患者を対象とした血行力学に及ぼす影響試験（1）〔試験 104-10（5.3.4.2.1 B599）〕

本試験では、カルシウム拮抗薬の投与を受けている原発性及び二次性 PH 患者を対象としてイロプロストを単回静脈内投与したときの安全性及び血行力学的影響を検討した。イロプロストの開始用量は 0.1ng/kg/min とし、忍容性に問題がない限り 5～10 分間隔で 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 及び 10.0ng/kg/min まで増量することとし、MTD を求めた。MTD では 15 分間投与を持続した。

PD 作用

イロプロストの MTD（平均値 4.82ng/kg/min、範囲 3～8ng/kg/min）では、全身血管抵抗（SVR）は 30.5%低下し、PVR は 40.0%低下し、心拍出量は 36.2%増加した（変化率の平均値）。

2.7.2.2.10 外国人肺高血圧症患者を対象とした血行力学に及ぼす影響試験（2）〔試験 104-06A（5.3.4.2.2 B598）〕

本試験では、原発性及び二次性 PH 患者を対象としてカルシウム拮抗薬（ニフェジピン又はジルチアゼム）の長期投与が及ぼすイロプロストの静脈内投与時の安全性及び血行力学的影響を検討した。イロプロストは 2 回実施した右心カテーテル検査時に投与した。1 回目の右心カテーテル検査時にイロプロストの静脈内投与を開始した。開始用量は 0.1ng/kg/min とし、忍容性に問

題がない限り 5～10 分間隔で 0.5、0.1、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 及び 10.0ng/kg/min まで漸増することとし、MTD を求めた。MTD では 15 分間投与を持続した。1 回目の右心カテーテル検査終了後にカルシウム拮抗薬を漸増法により MTD を求め、MTD で 1 日 1 回 8 週間反復経口投与した。カルシウム拮抗薬の 8 週間投与後、2 回目の右心カテーテル検査実施時に、1 回目と同様の方法でイロプロストの MTD を求め、その用量で 15 分間持続投与した。1 回目と 2 回目のイロプロスト投与後の血行力学的影響及び血小板機能への影響を比較した。37 例の被験者を組入れ、全例を PD 解析対象とした。

PD 作用

37 例全例が 1 回目の右心カテーテル検査時にイロプロストの投与を受けた。2 回目の投与を実施した被験者は 5 例であった。イロプロストの MTD の平均値は、1 回目は 4.92ng/kg/min（範囲 2.0～8.0ng/kg/min）であり、2 回目は 5.40ng/kg/min（範囲 3.0～8.0ng/kg/min）であった。カルシウム拮抗薬の長期投与により、イロプロスト投与後に PVR が SVR と比較してより低下することが予想されたが、低下率の平均値はそれぞれ 19%及び 18%で、同程度であった。PAPmean の低下率は約 6%、平均動脈圧の低下率は約 13%であった。

2.7.2.2.11 外国人末梢動脈閉塞性疾患患者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験〔試験 89206（5.3.3.4.1 A646）〕

本試験では、末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）患者を対象としてイロプロストを反復静脈内投与したときのジゴキシンの PK に対する影響を検討した。ジゴキシンは、第 1～第 31 日まで 0.25mg を 1 日 1 回経口投与した。イロプロストは第 8～第 28 日に 1 日 6 時間静脈内持続投与した。イロプロストは 0.5ng/kg/min から投与を開始し、忍容性に問題ない場合は最大 2ng/kg/min まで、30 分ごとに 0.5ng/kg/min ずつ増量した。最初の 3 日間に、被験者ごとの MTD を決定し、第 11～第 28 日には決定したイロプロストの MTD を 1 日 6 時間静脈内持続投与した。ジゴキシンの濃度測定用の血液検体は、第 3、5、10、17、25、29～31 日の朝 8 時に 1 回ずつ、並びに第 4 及び第 24 日の朝 8 時～午後 6 時まで 8 回ずつ採取した。PAOD 患者 11 例を組入れたが、3 例は治験実施計画書からの逸脱により、1 例は血液検体の取扱いの誤りのため解析から除外した。

PK

反復投与期間中のジゴキシンの血漿中濃度に、日間変動はみられず、イロプロストの投与前後（第 4 及び第 24 日）で測定したジゴキシン血漿中濃度－時間推移にも違いは認められなかった。また、ジゴキシンの PK パラメータにも、イロプロストの投与による影響は認められなかった。

2.7.2.2.12 外国人健康被験者を対象としたニフェジピン、硫酸メピンドロール及びペントキシフィリンとの薬物相互作用試験〔試験 87123（5.3.3.4.2 8412）〕

本試験では、健康男性被験者を対象としてイロプロスト静脈内投与とニフェジピン、硫酸メピンドロール又はペントキシフィリン（いずれも経口投与）を単回併用投与して薬力学的薬物相互作用を検討した。被験者を 4 つの投与順グループに無作為割付けし、初めに通常の臨床用量でいずれかの経口薬（ニフェジピン 20mg、硫酸メピンドロール 5mg、ペントキシフィリン 400mg 又はプラセボ）を投与し、1 時間後に生理食塩液を 1 時間静脈内持続投与した。その後、イロプロスト 1ng/kg/min を 1 時間静脈内持続投与し、更に 2ng/kg/min に増量して 1 時間投与を持続した。1 週間休薬後、次の投与を実施した。試験の期間中、血行力学的検査及び血小板機能について検討した。PD 解析対象は 12 例であった。

PD 作用

イロプロスト（静脈内投与）とニフェジピン、硫酸メピンドロール又はペントキシフィリン（いずれも経口投与）を併用投与したとき、血行力学的パラメータ（血圧、心拍数、起立反応及び末梢循環）に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

コラーゲン及び ADP 誘導による血小板凝集には、イロプロストの用量に依存する抑制効果が認められたが、併用薬の影響は認められなかった。ニフェジピン及び硫酸メピンドロール投与後に、高濃度 ADP による血小板凝集においてイロプロストによる凝集解離の抑制がみられたことを除き、イロプロストと併用薬の併用による血小板凝集能への影響は認められなかった。

2.7.2.2.13 外国人健康被験者を対象としたカプトプリルとの薬物相互作用試験〔試験 88004（5.3.3.4.3 8168）〕

本試験では、健康男性被験者を対象としてイロプロスト静脈内投与とカプトプリル経口投与を単回併用投与したときの薬力学的薬物相互作用を検討した。被験者を 2 つの投与順に無作為割付けし、静脈内投与開始の 1 時間前にカプトプリル 12.5mg 又はプラセボ錠を経口投与した。静脈内投与は生理食塩液の 30 分間投与から開始し、イロプロスト 0.5、1.0、1.5 及び 2.0ng/kg/min を 30 分間ずつ投与した（合計 2.5 時間）。治験薬投与は朝の空腹時（10 時間以上の絶食後）に実施した。投与間隔は 1 週間あけた。PD パラメータとして血行力学及び末梢血流測定を実施した。10 例の被験者を組入れ、全例を PD 解析対象とした。

PD 作用

プラセボ及びカプトプリルの投与後に収縮期血圧は約 10%低下したが、イロプロスト投与による更なる血圧の低下は認められなかった。拡張期血圧はカプトプリル及びイロプロスト投与による変化はみられなかった。心拍数はカプトプリル及びプラセボ投与により約 10%低下したが、イロプロスト投与による更なる変動はみられなかった。

投与前値の末梢血流量は、16.2～21.4mL/100mL tissue/min であった。カプトプリル及びプラセボ投与後に末梢血流量は変動しなかった。更に、イロプロスト併用投与期間中においても末梢血流量に変化はみられなかった。

2.7.2.2.14 外国人健康被験者を対象としたアセチルサリチル酸との薬物相互作用試験〔試験 ME91029（5.3.3.4.4 AD19）〕

本試験では、健康被験者を対象としてイロプロスト静脈内投与とアセチルサリチル酸経口投与の併用投与時の薬物相互作用を検討した。被験者をプラセボ若しくはアセチルサリチル酸 10、30、100 又は 300mg のいずれかに無作為割付けし、1 日 1 回 8 日間経口投与した。第 8 日の経口投与 1 時間後にイロプロスト静脈内投与を開始し、0.5、1.0 及び 2.0ng/kg/min をそれぞれ 1 時間持続投与し、各投与の最終時点で血液検体を採取した。40 例の被験者（各群 8 例）を組入れ、全例を PK 解析対象とした。

PK

イロプロストの CL をアセチルサリチル酸の用量別に表 2.7.2.2-10 に示す。

血漿中イロプロスト濃度に用量比例性が認められ、CL の平均値は 3 時間の静脈内投与中に変化はなかった。また、アセチルサリチル酸は 10～300mg/day の用量範囲においてイロプロストの CL に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-10 プラセボ又はアセチルサリチル酸の経口投与後にイロプロスト 0.5、1.0 及び 2.0ng/kg/min を各 1 時間静脈内投与したときの血漿中イロプロストの CL（平均値±SD、単位：mL/min/kg）（PK 解析対象集団）

iloprost infusion rate (ng/kg/min)	Placebo	acetylsalicylic acid dose			
		10mg	30mg	100mg	300mg
0.5	16.8±5.4	21.5±0.5	14.6±5.2	14.9±2.8	16.0±6.5
1.0	17.3±4.6	16.4±6.9	11.7±4.4	13.9±7.6	16.9±6.0
2.0	14.4±3.6	15.1±4.4	18.8±16.9	12.0±3.2	14.8±3.2

引用元：5.3.3.4.4 AD19/Table 2, 7, 8

2.7.2.2.15 外国人肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験〔試験 88038（5.3.3.3.1 8432）〕

本試験では、肝機能障害患者を対象としてイロプロストを単回静脈内投与したときの PK を検討した。イロプロストは 1ng/kg/min を 60 分間、静脈内持続投与した。

8 例の被験者を組入れた。肝機能障害の重症度は、Child-Pugh 分類で A が 1 例、B が 5 例及び C が 2 例であった。7 例の被験者はアルコール性肝硬変であり、1 例は特発性肝硬変であった。8 例全例が治験薬の投与を受け、すべての被験者を PK 解析対象とした。

PK

イロプロストを 1ng/kg/min で 60 分間、静脈内持続投与したときの投与終了時点での血漿中イロプロスト濃度 C_{ss} は、93±31pg/mL（平均値±SD）であった。投与終了後、血漿中イロプロスト濃度の消失半減期は 28±24 分（$t_{1/2\beta}$ の平均値±SD）であった。AUC 及び CL は、それぞれ 126±60.4pg·min/mL 及び 9.8±4.8mL/min/kg であった（いずれも平均値±SD）。

健康被験者(試験 83250 及び 82076)と肝機能障害患者にイロプロストを静脈内投与したときの PK パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-11 に示す。年齢でマッチングした健康被験者と比較すると、イロプロストの CL は肝機能障害により減少した。そのため、定常状態の血漿中イロプロスト濃度は、健康被験者と比較すると約 2 倍であった。肝機能障害の重症度とイロプロストの CL には明確な相関はみられなかった。終末相の消失半減期に変化はなかった。

表 2.7.2.2-11 健康被験者及び肝機能障害患者にイロプロスト静脈内投与後の PK パラメータの比較（平均値）

Subjects	Normal		Normal	Cirrhotic patient
No. of subjects	6		8	8
Age (years)[a]	30±8		59±5	56±9
Dose (ng/kg/min)	1	3	2	1
C_{SS} (pg/mL)	46	135	81	93
CL_{tot} (mL/min/kg)	21	20	24	10
$t_{1/2}$ (min)	20	26	31	28

a: mean±SD

引用元：5.3.3.3.1 8432/Table 4

2.7.2.2.16 外国人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験〔試験 87015（5.3.3.3.2 8148）〕

本試験では、腎機能障害患者を対象としてイロプロストを単回静脈内投与したときの PK を検討した。イロプロストは 1ng/kg/min で 60 分間、静脈内持続投与した。

21 例の被験者を組入れた。被験者は血液透析の有無で 2 つの部分集団（非透析群及び透析群）に分類した。治験実施計画書からの逸脱等により、PK 解析対象は最終的に 15 例（非透析群 7 例、透析群 8 例）であった。

PK

腎機能障害患者の血漿中イロプロストの PK パラメータ及び群間比較の結果を表 2.7.2.2-12 に示す。

非透析群の血漿中イロプロスト濃度は、投与開始 30 分後（C_{30}）で 13～110pg/mL、投与開始 60 分後（C_{60}）で 36～70pg/mL の範囲であった。消失はすべての被験者で二相性であり、$t_{1/2}$ はα相及びβ相でそれぞれ 0.05～0.08 時間及び 0.37～1.3 時間の範囲であった。AUC は 13.3～75.8pg·h/mL であり、α相での AUC（AUC_{α}）は 13.2～66.0pg·h/mL（AUC の 55%～99.3%に相当）であり、β相での AUC（AUC_{β}）は 0.1～30.3pg·h/mL（AUC の 0.7%～45%）であった。CL は 13.2～25.8mL/min/kg であった。

透析群の血漿中イロプロスト濃度は、投与開始 30 分後（C_{30}）で 62～320pg/mL、投与開始 60 分後（C_{60}）で 114～320pg/mL の範囲であった。8 例中 6 例において消失は二相性であり、2 例は三相性であった。$t_{1/2}$ はα相で 0.05～0.06 時間、β相で 0.47～0.94 時間、γ相で 8.2 及び 5.7 時間であった。AUC は 126～380pg·h/mL であり、α相における AUC_{α}は 78～314pg·h/mL（AUC の 53.9%～99.3%）であり、β相における AUC_{β}は 1～78pg·h/mL（AUC の 0.5%～46.1%）、γ相における AUC_{γ}は 115 及び 21pg·h/mL（AUC の 35.1%及び 6.1%）であった。CL は 2.6～8.0mL/min/kg であった。

透析群では、血漿中からのイロプロストの CL が非透析群の約 1/3 に低下し、血漿中イロプロスト濃度が高く、AUC が大きかった。透析群と非透析群の間で統計学的有意差が認められた PK パラメータは、C_{30}、C_{60}、AUC 及び CL であった。$t_{1/2}$ には統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.2.2-12 腎機能障害患者を対象としてイロプロスト 1ng/kg/min 60 分間静脈内持続投与時の血漿中イロプロストの PK パラメータ及び群間比較の結果
〔上段：平均値±SD、下段：中央値（範囲）〕（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic parameters	Unit	Non-dialysis patients (N=7)	Dialysis patients (N=8)	difference statistically significant [a]
C_{60}	pg/mL	51±11	193±77	
		48.5 (36－70)	157(114－320)	p<0.01
$t_{1/2}$ (α phase)	h	0.06±0.01	0.055±0.005	
		0.06 (0.05－0.08)	0.055 (0.05－0.06)	N.S.
$t_{1/2}$ (β phase)	h	0.64±0.35	0.59±0.16	
		0.47 (0.37－1.3)	0.53 (0.47－0.94)	N.S.
$t_{1/2}$ (γ phase)	h	－	－	
		－	－ (5.7, 8.2) [b]	
CL	mL/min/kg	17.0±5.0	5.2±2.2	
		14.8 (13.2－25.8)	5.1 (2.6－8.0)	p<0.01
AUC	pg·h/mL	53.7±22.4	230±103	
		66.5 (13.3－75.8)	197 (126－380)	p<0.01
AUC_{α}	pg·h/mL	42.1±16.7	170±95	
		39.2 (13.2－66.0)	135 (78－314)	p<0.01
AUC_{β}	pg·h/mL	11.6±14.4	43 ± 36	
		1 (0.1－30.3)	56 (1－78)	p<0.05

－: not determined or not calculated
a: Statistical comparisons were carried out on the median parameter by Kruskal-Wallis-testing.
N.S.: not significant
b: n=2, individual values
引用元：5.3.3.3.2 8148/Table 1, 5, 6

2.7.2.2.17 外国人健康被験者を対象としたネブライザー比較試験〔試験 310932 (5.3.1.2.2 A36582)〕

本試験では、非喫煙の健康男性被験者を対象として 2 種類のネブライザーを用いてイロプロストを吸入投与したときの PK、安全性及び忍容性を検討した。本試験は、スクリーニング、2 つの投与期（単回吸入投与、各投与期ごとに約 6 時間）、及び後観察期の計 4 期からなり、後観察は PK 用検体の最後の採取から 1 週間以内に実施した。被験者を 2 種類のネブライザー（I-neb 及び ProDose）による 2 つの投与順に無作為割付けし、イロプロスト 5.0μg を短時間（約 6～10 分間）で各被験者にクロスオーバー法にて 2 回単回吸入投与した。2 回の投与間隔は 24 時間以上あけた。20 例の被験者を組入れ、全例を PK 解析対象とした。

PK

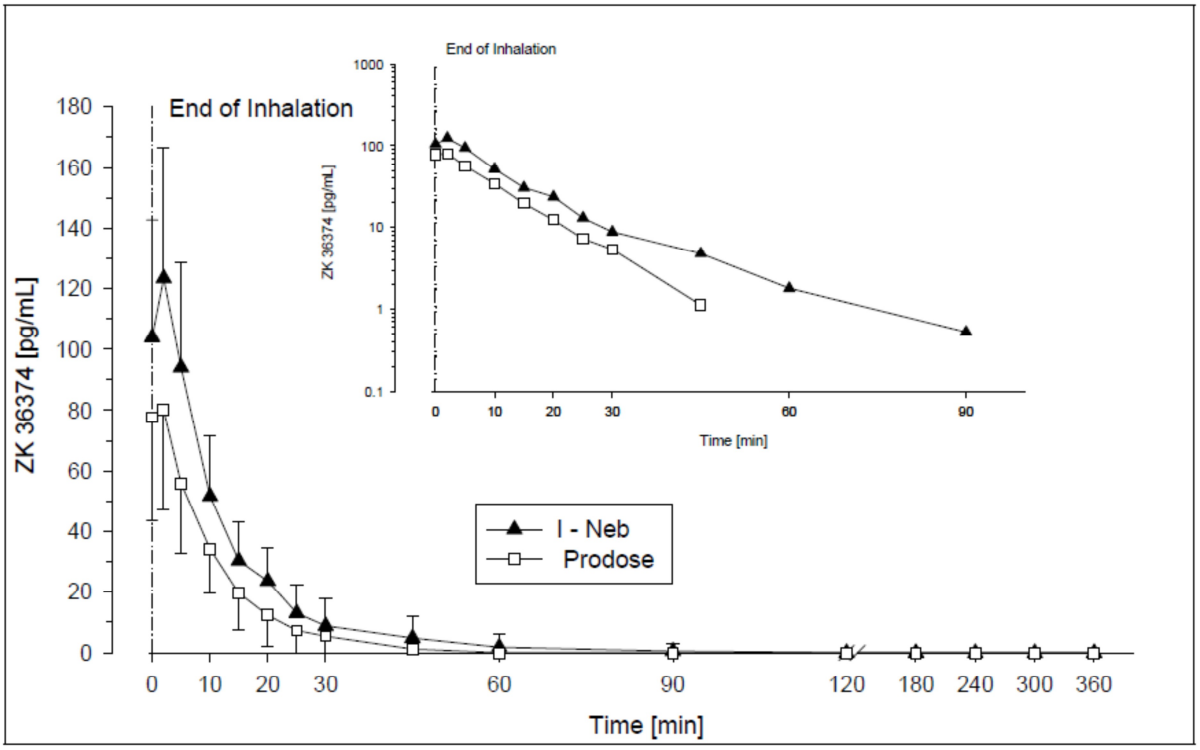
血漿中イロプロスト濃度推移を図 2.7.2.2-6 に、血漿中イロプロストの PK パラメータをネブライザー別に表 2.7.2.2-13 に示す。また、2 種類のネブライザーの投与による血漿中イロプロストの主要 PK パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-14 に示す。

ProDose を用いてイロプロスト 5.0μg を吸入投与したときには、血漿中イロプロスト濃度は吸入投与開始 0.183 時間後（t_{max} の中央値、範囲 0.133～0.279 時間）に C_{max} に達した。C_{max} の幾何平均値（CV）は 80.0pg/mL（46.7%）であった。AUC($0\text{-}t_{last}$)の幾何平均値（CV）は 18.7pg·

h/mL（50.5%）であった。AUC 及び $t_{1/2}$ は 20 例中 11 例で算出可能であった。幾何平均値（CV）はそれぞれ 26.2pg·h/mL（28.4%）及び 0.135 時間（25.6%）であった。

I-neb を用いてイロプロスト 5.0μg の吸入投与したときには、血漿中イロプロスト濃度は吸入投与開始 0.147 時間後（t_{max} の中央値、範囲 0.086～0.268 時間）に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の幾何平均値（CV）は、それぞれ 119pg/mL（41.2%）及び 28.9pg·h/mL（47.4%）であり、いずれのパラメータも ProDose を用いて投与した場合と比較して大きかった。AUC 及び $t_{1/2}$ は 20 例中 12 例で算出可能で、幾何平均値（CV）はそれぞれ 29.1pg·h/mL（31.4%）及び 0.121 時間（22.7%）であった。

統計学的解析の結果、ProDose 使用時に対する I-neb 使用時のイロプロストの C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の幾何平均値の比及びその 90%CI は、いずれも 100%を超えていた。この結果は、ProDose ネブライザーの特性、すなわち I-neb に比べて ProDose でのエアロゾルの発生量が低いことに起因すると考えられる。



ZK 36374: iloprost

引用元：5.3.1.2.2　A36582/Text Figure 2

図 2.7.2.2-6　イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の血漿中イロプロスト濃度推移（平均値／SD）（PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-13 イロプロスト5.0μg吸入投与時のネブライザー別の血漿中イロプロストのPKパラメータ〔幾何平均値（CV%）〕（PK解析対象集団）

Pharmacokinetic parameters	Unit	ProDose (N=20)	I-neb (N=20)
C_{max}	pg/mL	80.0 (46.7)	119 (41.2)
AUC(0-t_{last})	pg·h/mL	18.7 (50.5)	28.9 (47.4)
AUC	pg·h/mL	26.2 (28.4) [a]	29.1 (31.4) [b]
t_{max}	h	0.183 (0.133－0.279) [c]	0.147 (0.0864－0.268) [c]
$t_{1/2}$	h	0.135 (25.6) [a]	0.121 (22.7) [b]

a: n＝11
b: n＝12
c: For t_{max}, time after start of inhalation, the median and the range (in parentheses) are provided.
引用元：5.3.1.2.2 A36582/Table 100, 101

表 2.7.2.2-14 イロプロスト5.0μg吸入投与時のネブライザー別の血漿中イロプロストの主要PKパラメータの比較結果（PK解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Device	Number of volunteers	Mean ratio [90% CI] (%)
C_{max}	I-neb vs. ProDose	20	148.51 [127.55－172.90]
AUC(0-t_{last})	I-neb vs. ProDose	20	154.43 [133.96－178.02]

Analysis of variance (ANOVA)
引用元：5.3.1.2.2 A36582/Table 105, 109

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 PK

2.7.2.3.1.1 吸収（血漿中濃度）

2.7.2.3.1.1.1 静脈内投与

健康被験者を対象としてイロプロストを 1 及び 3ng/kg/min で 45 分間静脈内投与したとき（試験 83250）、血漿中イロプロストの PK は線形で、C_{max} 及び AUC は用量比例性を示した。イロプロストの消失は二相性であり、1 及び 3ng/kg/min 投与時の消失半減期は、α相ではそれぞれ 3.8 及び 2.8 分であり、終末相では 20.1 及び 26.0 分であった（$t_{1/2}$ の平均値）。イロプロストの CL の平均値は、それぞれ 21.0 及び 20.1mL/min/kg であった（2.7.2.2.6 参照）。

2.7.2.3.1.1.2 吸入投与

市販予定製剤であるイロプロスト吸入液は、専用のネブライザー（I-neb）を用いて吸入投与する。イロプロストを I-neb を用いて吸入投与したときの PK は、日本人及び外国人健康男性被験者を対象とした単回吸入投与試験（試験 15266）、外国人健康男性被験者を対象としたネブライザー比較試験（試験 310932）及び日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験 15503）で検討した。これらの試験における被験者背景及び PK パラメータを表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に示す。試験 15266 及び試験 310932 の採血時点は吸入開始前、吸入終了時点、吸入終了 2、5、10、15、20、25、30、45 分及び 1、1.5、2、3、4、5、6 時間後で、試験 15503 では吸入開始前、吸入終了時点、吸入終了 5、15、30 分及び 1、1.5 時間後であった。血漿中イロプロスト濃度はいずれの試験でも LC-MS/MS 法により測定された。

表 2.7.2.3-1 試験 310932、15266 及び 15503 における被験者背景（平均値±SD）（PK 解析対象集団）

Study No.	Subject	Number of subject	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
310932	Non-Japanese healthy adult	20 (male:20)	36.9±5.8	179.3±5.9	77.5±6.8
15266	Non-Japanese healthy adult	11 (male:11)	28.0±5.8	178.7±6.2	74.8±10.8
	Japanese healthy adult	12 (male:12)	27.4±6.5	173.0±4.7	64.2±6.8
15503	Japanese PAH patient	27 (male:1, female:26)	46.4±15.5	158.3±5.8	56.7±12.4

引用元：5.3.1.2.2 A36582/Text Table 14, 5.3.3.1.1 A56356/Text Table 6, 7, 5.3.5.2.1 PH-37850/Table 8-4

表 2.7.2.3-2 試験 310932、15266 及び 15503 における PK パラメータ（幾何平均値／CV%）（PK 解析対象集団）

Study No.	Dose	Subject (n)	C_{max} (ng/L)[a]	t_{max}[b] (h)	AUC(0-t_{last}) (ng·h/L)[a]	AUC (ng·h/L)[a]	$t_{1/2}$ (h)
310932	5.0μg	Non-Japanese healthy adult (20)	119/41.2	0.15 (0.09–0.27)	28.9/47.4	29.1/31.4	0.121/22.7[c]
15266	5.0μg	Non-Japanese healthy adult (8)	214/32.1	0.10 (0.08–0.15)	45.9/28.1	48.8/27.2	0.182/31.9
		Japanese healthy adult (7)	142/75.2	0.12 (0.08–0.17)	32.1/76.3	34.1/73.2	0.153/34.6
	2.5μg	Non-Japanese healthy adult (8)	133/32.3	0.08 (0.07–0.08)	25.3/36.1	27.5/33.5	0.133/19.0
		Japanese healthy adult (9)	133/23.5	0.08 (0.07–0.10)	23.6/35.9	25.7/34.7	0.121/41.3
15503	2.5μg	Japanese PAH patient (4)	56.7/74.8	0.09 (0.05–0.23)	12.4/77.7[d]	25.0/49.1[e]	0.152/9.58[e]
	5.0μg	Japanese PAH patient (19)	101/68.5	0.15 (0.10–0.22)	22.7/69.8[f]	45.9/30.5[g]	0.136/37.3[g]

a: In Study 310932, C_{max} = pg/mL, AUC(0-t_{last}) and AUC = pg·h/mL
b: median (range)
c: n=12, d: n=3, e: n=2, f: n=18, g: n=9
引用元：5.3.1.2.2 A36582/Text Table 18, 5.3.3.1.1 A56356/Text Table 8, 5.3.5.2.1 PH-37850/Text Table 11-1

日本人健康成人被験者（試験 15266）にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したとき、血漿中イロプロスト濃度は吸入投与 0.08～0.12 時間後に、外国人健康被験者（試験 15266 及び 310932）では 0.08～0.15 時間後に、それぞれ C_{max} に達し、いずれの試験においてもイロプロスト吸入投与時の吸収は速やかであった。また、日本人被験者では 0.12～0.15 時間、外国人被験者では 0.12～0.18 時間の消失半減期で血漿中から速やかに消失した。吸入投与後の血漿中曝露量（AUC）は、ほぼ用量比例的に増加したので、PK は線形であると考えられる。

日本人 PAH 患者（試験 15503）にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したときの吸収は速やかで、吸入開始 0.09～0.15 時間後（中央値の範囲）で C_{max} に達し、その後、0.14～0.15 時間の消失半減期で血漿中から速やかに消失した。各用量で被験者が異なっており、それぞれの値では個体間変動が大きかったものの、AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の平均値は用量に伴って増加し、AUC/D 及び C_{max}/D に 2.5μg 吸入投与時と 5.0μg 吸入投与時で大きな差はみられなかった（表 2.7.2.2-8）。

2.7.2.3.1.1.3 吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ

同一被験者を対象としたクロスオーバー法による絶対的バイオアベイラビリティ試験は、実施されていない。絶対的バイオアベイラビリティの目安として、被験者は異なるものの、同一のネブライザー（I-neb）を使用した外国人健康成人男性被験者におけるイロプロスト吸入投与時（試験 15266 及び 310932）と静脈内投与時（試験 83250）の AUC を比較した。

試験 83250 では、イロプロストが 1 及び 3ng/kg/min で 45 分間静脈内投与されており、被験者ごとに総用量が異なったため、比較には用量で補正した AUC（AUC/D）を用いることにした。AUC/D の算出時には、AUC の単位換算も併せて行った。

試験 83250 の AUC/D の個別値を表 2.7.2.3-3 に示す。1 及び 3ng/kg/min 投与ステップにおける AUC/D の幾何平均値はそれぞれ 11.7 及び 12.4h/L×10^{-3} であった。

表 2.7.2.3-3 試験 83250 で外国人被験者にイロプロストを静脈内投与したときの AUC/D（PK 解析対象集団）

Iloprost dose		Subject No.	1	2	3	4	5	6	Geometric mean
		Body weight (kg)	74	74	73	63	67	62	
1ng/kg/min x 45min.	Dose	μg	3.33	3.33	3.29	2.84	3.02	2.79	
	AUC	ng·min/mL	2.88	1.95	1.87	2.10	2.08	2.24	
		ng·h/L	48.0	32.5	31.2	35.0	34.7	37.3	
	AUC/D	h/L×10^{-3}	14.4	9.8	9.5	12.3	11.5	13.4	11.7
3ng/kg/min x 45min.	Dose	μg	9.99	9.99	9.86	8.51	9.05	8.37	
	AUC	ng·min/mL	9.50	9.91	5.44	5.24	6.43	6.31	
		ng·h/L	158	165	90.7	87.3	107	105	
	AUC/D	h/L×10^{-3}	15.8	16.5	9.2	10.3	11.8	12.6	12.4

引用元：5.3.3.1.2 6210/Table 2, 3

一方、吸入投与時における AUC/D の幾何平均値は試験 310932 で 5.82h/L×10^{-3}、試験 15266 で 9.76～11.0h/L×10^{-3} であった（表 2.7.2.3-4）。したがって、試験 15266 の場合は、静脈内投与時と比較して吸入投与時では 79%～94%と良好なバイオアベイラビリティが推定されたが、試験 310932 では 47%～50%と大きなばらつきがみられた。これらの絶対的バイオアベイラビリティは、異なる被験者による異なる試験での吸入投与時及び静脈内投与時の血漿中濃度のデータに基づいて推定されたものである点に留意する必要がある。

表 2.7.2.3-4 試験 310932 及び 15266 で外国人被験者にイロプロストを吸入投与したときの AUC/D（PK 解析対象集団）

		Study 310932[a]	Study 15266[b]	
Dose	μg	5	5	2.5
AUC	ng·h/L	29.1	48.8	27.5
AUC/D	h/L×10^{-3}	5.82	9.76	11.0

Geometric mean, a: N=12, b: N=8

引用元：5.3.1.2.2 A36582/Text Table 18, 5.3.3.1.1 A56356/Text Table 8

2.7.2.3.1.2 分布

イロプロストは、30～30000pg/mL の範囲でヒト血漿蛋白に対して約 60%の結合率を示し、結合率に濃度依存性はみられなかった。結合蛋白の約 75%はアルブミンとの結合であり、約 25%はその他の蛋白であった（2.7.2.2.1.1 参照）。

日本人健康成人被験者（試験 15266）にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したときのみかけの分布容積（V_z/F）はそれぞれ 17.0 及び 32.4L で、外国人被験者ではそれぞれ 17.5 及び 26.9L であった（いずれも幾何平均値、2.7.2.2.2 参照）。2.5μg 投与時と 5.0μg 投与時で

V_z/F に差がみられたが、2.5μg 投与時には 5.0μg 投与時と比較して少ないポイント数で消失相を評価していることから、日本人及び外国人のいずれの被験者においても 2.5μg 投与時には V_z/F が過少評価されている可能性が考えられた。

2.7.2.3.1.3 代謝

イロプロストを *in vitro* でヒト肝ミクロソーム又は cDNA 発現ヒトチトクローム P450（CYP）酵素（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4）とインキュベートしたとき、2 種の微量代謝物が生成した。CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP2E1 では、代謝物は生成しなかった。この結果から、イロプロストの代謝において CYP 酵素の役割が非常に小さいことが示された（2.7.2.2.1.2 参照）。

イロプロストの CYP 酵素に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソーム及び cDNA 発現ヒト CYP 酵素を用いて *in vitro* にて検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対してはほとんど阻害作用を示さず、CYP2C19 及び CYP2C8 への阻害作用は非常に弱いことが示された。したがって、イロプロストと CYP 酵素により代謝される薬剤との併用投与において、CYP 酵素を介在する薬物動態学的薬物相互作用の可能性は低いと考えられる（2.7.2.2.1.3 参照）。

イロプロストはヒト *in vivo* において主にカルボキシル側鎖のβ酸化により代謝された（図 2.7.2.3-1）。尿中に未変化体は排泄されなかった。主要代謝物はテトラノル体及びそのグルクロン酸抱合体であった（2.7.2.2.7 参照）。テトラノル体（2.7.2.2.1.4 参照）及びそのグルクロン酸抱合体に薬理活性はなく、これら代謝物はイロプロストの薬効発現には関与していないと考えられる。

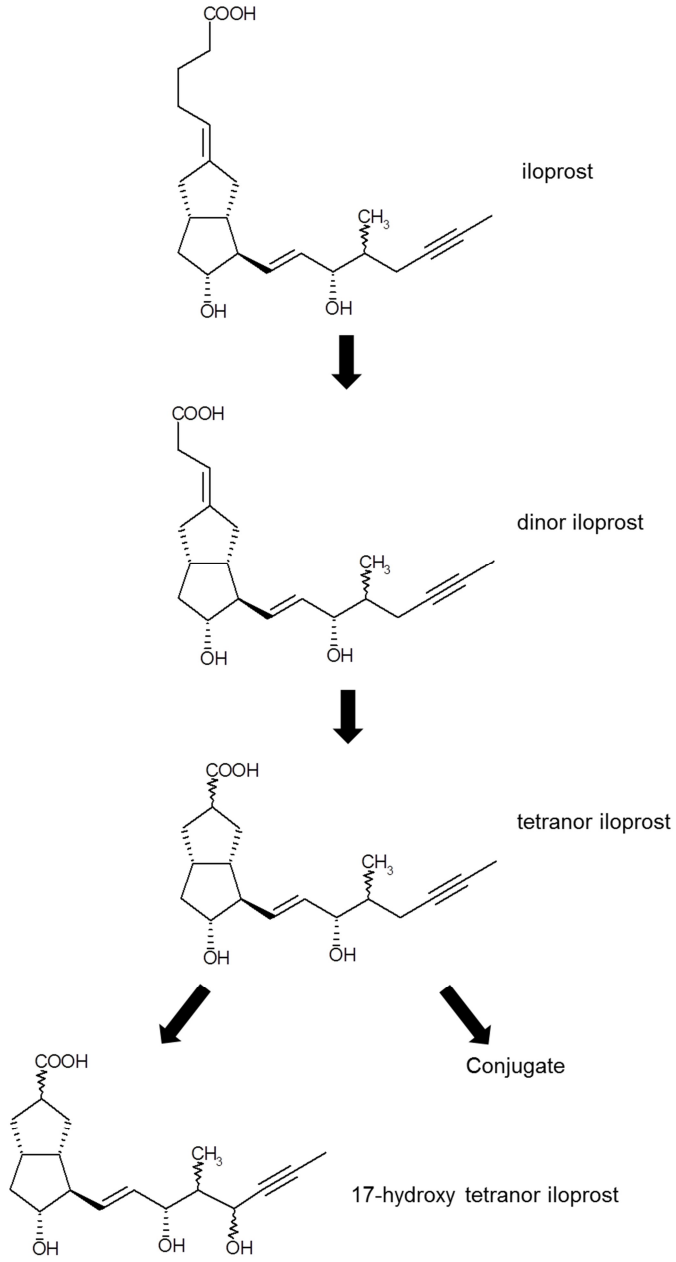


図 2.7.2.3-1 イロプロストの *in vivo* における推定代謝経路

2.7.2.3.1.4 排泄

静脈内投与による検討の結果、イロプロストの CL は肝機能障害患者では健康被験者の約 1/2 に（試験 88038）、腎機能障害（透析）患者では非透析患者及び健康被験者の約 1/3 に（試験 87015）、それぞれ低下することが明らかとなった（2.7.2.2.15 及び 2.7.2.2.16 参照）。

投与されたイロプロストは主に尿中に代謝物として排泄された。外国人健康被験者を対象として ^{3}H-イロプロストを 2ng/kg/min で 4 時間静脈内投与したとき（試験 82076）、投与後 7 日間で尿中及び糞中から回収された総放射能は投与量の約 81%であり、その内訳は尿中に 68.3%及び

糞中に 12.4%であった（2.7.2.2.7 参照）。尿中の放射能のほとんどは投与 24 時間後までに回収された（投与量の 64.7%）。

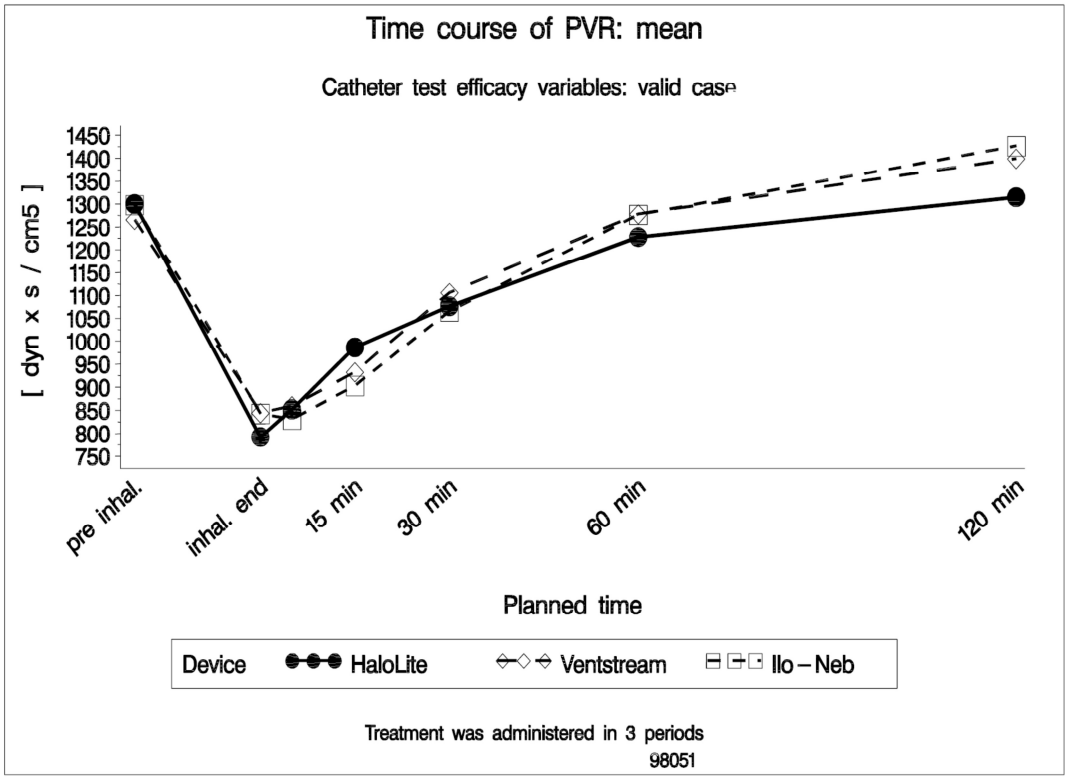
2.7.2.3.2　イロプロストの PD 作用

2.7.2.3.2.1　血行力学的作用

3 種類のネブライザー（HaloLite、Ventstream、Ilo-Neb）を比較した試験（試験 ME98051）において、イロプロスト吸入投与後の血行力学的影響について検討した（2.7.2.2.3 参照）。PH 患者にイロプロスト 5.0μg を吸入投与したときの PVR に対する影響を図 2.7.2.3-2 に示す。また、PAP 及び心拍出量の平均推移をそれぞれ表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示す。

PVR は吸入開始時から大きく低下し、吸入投与終了時に最小値を示し、その後徐々に上昇し投与 120 分後までに投与前値に復した。PVR は投与前から 37%低下したが、これは PAP が低下し、心拍出量が増加したためであった。SVR は投与前から 19%低下した。

血清中イロプロスト濃度は、PD 作用の消失と比較してより速く消失した。このことは、イロプロスト吸入投与後の全身循環血中濃度が肺での PD 作用を直接反映せず、肺での局所的な血管拡張作用がより長く持続していることを示唆している。分散分析の結果から、PVR のネブライザーによる差は非常に小さく、臨床的にも統計学的にも有意な差は認められなかった。表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示すように、いずれのネブライザーを用いても、イロプロストの血行力学的作用（PAPmean 及び心拍出量）は同程度であった（2.7.2.2.3 参照）。



引用元：5.3.1.2.1　AX15/Figure 1

図 2.7.2.3-2　イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の PVR に対するイロプロストの影響（PD 解析対象集団）

表 2.7.2.3-5 イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の PAPmean の推移（平均値±SD、mmHg）（PD 解析対象集団）

Timepoint	HaloLite (N=12)	Ventstream (N=12)	Ilo-Neb (N=12)
Pre-inhalation	58.92±12.16	57.25±11.13	57.08± 9.51
End of inhalation	47.92± 9.35	48.58± 8.96	46.33± 9.30
5 min	48.25± 9.46	47.83± 9.42	46.08± 9.38
15 min	49.83± 8.93	48.08± 8.21	46.25± 8.51
30 min	52.83±11.00	53.58±12.50	50.92±11.33
60 min	57.00±12.75	56.67±11.13	54.50±15.16
120 min	59.00±10.52	59.33±11.33	59.75±11.23

引用元：5.3.1.2.1 AX15/Table 6

表 2.7.2.3-6 イロプロスト 5.0μg 吸入投与時のネブライザー別の心拍出量の推移（平均値±SD、L/min）（PD 解析対象集団）

Timepoint	HaloLite (N=12)	Ventstream (N=12)	Ilo-Neb (N=12)
Pre-inhalation	3.37±0.71	3.27±0.61	3.37±1.05
End of inhalation	4.45±1.08	4.12±0.76	3.90±0.86
5 min	4.12±0.77	4.02±0.86	4.00±0.84
15 min	3.77±0.96	3.74±0.61	3.65±0.57
30 min	3.58±0.77	3.53±0.69	3.50±0.69
60 min	3.35±0.58	3.28±0.81	3.09±0.56
120 min	3.39±0.98	3.06±0.62 [a]	3.13±0.56

a: n=11

引用元：5.3.1.2.1 AX15/Table 5

外国人 PH 患者（試験 104-10 及び 104-06A）において、イロプロストを静脈内投与したときの血行力学に及ぼす影響を検討した（2.7.2.2.9 及び 2.7.2.2.10 参照）。イロプロストを MTD（平均 4.82ng/kg/min）まで投与したとき、試験 104-10 では PVR が 40.0%低下し、健康被験者に 5.0μg を吸入投与したとき（試験 ME98051）と同程度の低下（37%）であった。試験 104-10 での SVR の低下は、30.5%であった。一方、試験 104-06A での MTD 投与時（平均 4.92～5.04ng/kg/min）の PVR は 19%の低下であったが、SVR の低下（18%）も同程度であった（いずれも低下率の平均値）。したがって、イロプロストを吸入投与した場合は、PVR に対するより高い治療効果、すなわち SVR の低下に比べより大きな PVR の低下が得られると考えられる。

日本人 PAH 患者（試験 15503）にイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したとき、PVR、PVRI 及び PAPmean の血行力学パラメータに用量依存的な低下がみられた（2.7.2.2.5 参照）。より詳細な PD 作用成績は、2.7.3.2.1 にまとめた。

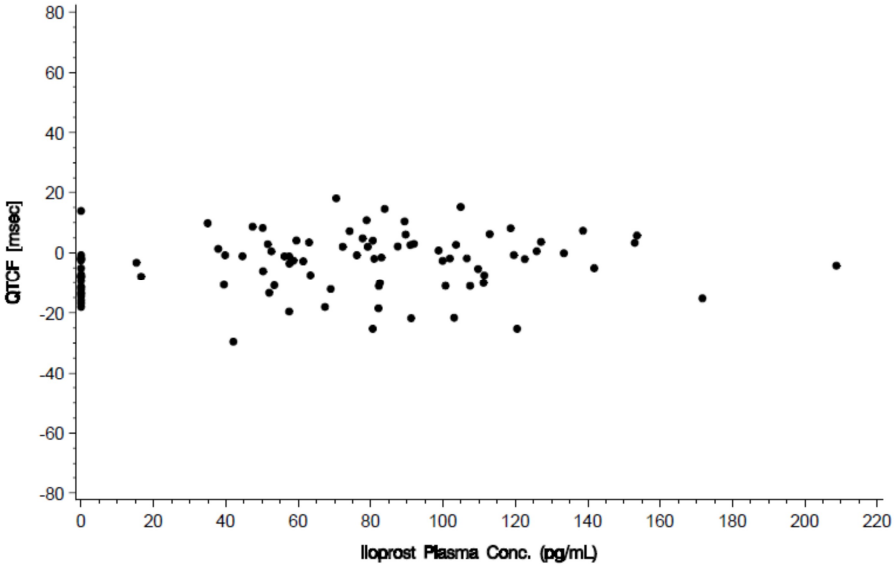
2.7.2.3.2.2 血小板凝集に対する抑制作用

外国人健康被験者にイロプロストを静脈内投与したとき（試験 83250 及び 82076）、ADP 誘導血小板凝集に対する用量依存的な抑制効果が認められた。^{3}H-イロプロストを 2ng/kg/min で 4 時間静脈内投与したとき、血小板凝集に対する抑制作用は、イロプロスト静脈内投与開始 1 及び 4 時間後において最大で 60%の減少を示し、投与終了 1 時間後には 27%の減少となった。イロプ

ロスト静脈内投与時（1 及び 3ng/kg/min）では、用量に相関した血小板凝集に対する抑制効果が認められ、血小板凝集抑制効果は、静脈内投与終了 45 分後まで継続した。血小板凝集抑制の *in vitro* 感受性に対して、イロプロスト前投与の影響はみられなかった（2.7.2.2.7 及び 2.7.2.2.8 参照）。

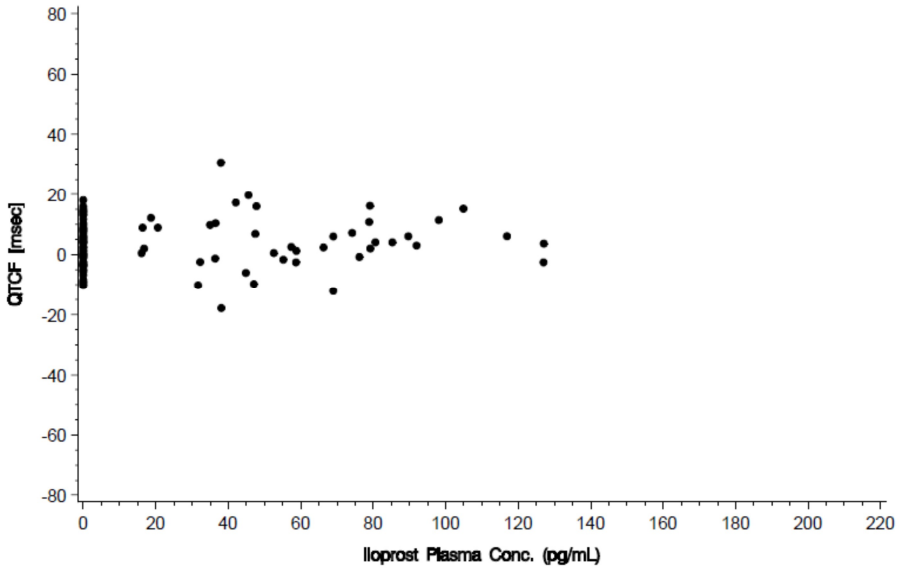
2.7.2.3.2.3　　QTc 間隔への影響

外国人健康被験者を対象とした QTc 評価試験（試験 C200-004）の結果から、イロプロストの臨床用量である 2.5μg 及び漸増法により MTD 20μg までの用量を吸入投与したときに、QTc の変化の範囲は－2～＋3msec で、臨床的又は統計学的に有意な変化は認められなかった。心伝導（PR 及び QRS 間隔）又は心電図波形に対する明らかな影響は認められず、心拍数に対する影響は小さかった（2.7.2.2.4 参照）。また、イロプロスト 2.5～20μg を反復吸入投与したときのデータから、QTcF は血中イロプロスト濃度によらずほぼ一定であることが示された（図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4）。したがって、イロプロスト投与は QT 間隔に対して影響を及ぼさないと考えられる。



引用元: 5.3.4.1.1　7564-100/Figure 14.4.3-5

図 2.7.2.3-3　試験 C200-004 における各被験者の C_{max} での QTcF（msec）の変化量（Day 1、投与終了 60 分後まで）



引用元: 5.3.4.1.1　7564-100/Figure 14.4.3-6

図 2.7.2.3-4　試験 C200-004 における各被験者の QTcF（msec）の最大変化量及び同時測定した血中イロプロスト濃度（Day 1、投与終了 60 分後まで）

日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 15266）において、イロプロスト 2.5 又は 5.0μg をそれぞれ単回投与した後の QTcF をカテゴリー分析した（表 2.7.2.3-7 及び表 2.7.2.3-8）。イロプロスト 2.5μg を単回投与したとき、白人被験者の 1 例で投与前値から 30msec を超える変化が認められたが、450msec を超える QTcF を示した被験者はいなかった。イロプロスト 5.0μg を単回投与したとき、日本人被験者の 1 例で QTcF が 450msec を超えたが（投与 5 分後：458msec）、450msec をわずかに上回る程度であった。

表 2.7.2.3-7　試験 15266 におけるイロプロスト 2.5μg 投与時（第 1 期）の QTcF（msec）の概要

Criteria	Japanese		Caucasian		Total
	Iloprost 2.5μg (N=9) n/N (%)	Placebo (N=3) n/N (%)	Iloprost 2.5μg (N=8) n/N (%)	Placebo (N=3) n/N (%)	(N=23) n/N (%)
Any outlier	0/9	0/3	1/8 (12.5)	1/3 (33.3)	2/23 (8.7)
QTc > 450 (not present at baseline)	0/9	0/3	0/8	0/3	0/23
QTc > 480 (not present at baseline)	0/9	0/3	0/8	0/3	0/23
QTc > 500 (not present at baseline)	0/9	0/3	0/8	0/3	0/23
Change from baseline of QTc > 30	0/9	0/3	1/8 (12.5)	1/3 (33.3)	2/23 (8.7)
Change from baseline of QTc > 60	0/9	0/3	0/8	0/3	0/23

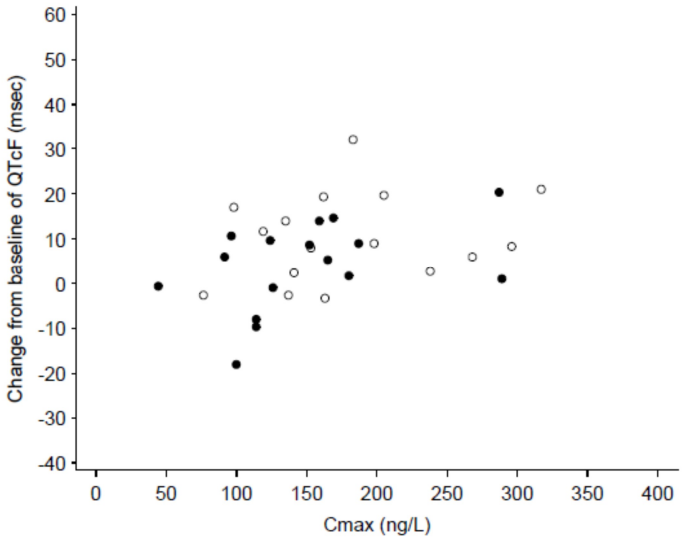
引用元：5.3.3.1.1　A56356/Table 14.3.5/12

表 2.7.2.3-8　試験 15266 におけるイロプロスト 5.0μg 投与時（第 2 期）の QTcF（msec）の概要

Criteria	Japanese		Caucasian		Total
	Iloprost 5.0μg (N=9) n/N (%)	Placebo (N=3) n/N (%)	Iloprost 5.0μg (N=8) n/N (%)	Placebo (N=3) n/N (%)	(N=23) n/N (%)
Any outlier	1/7 (14.3)	1/3 (33.3)	0/8	1/3 (33.3)	3/21 (14.3)
QTc > 450 (not present at baseline)	1/7 (14.3)	0/3	0/8	0/3	1/21 (4.8)
QTc > 480 (not present at baseline)	0/7	0/3	0/8	0/3	0/21
QTc > 500 (not present at baseline)	0/7	0/3	0/8	0/3	0/21
Change from baseline of QTc > 30	0/7	1/3 (33.3)	0/8	1/3 (33.3)	2/21 (9.5)
Change from baseline of QTc > 60	0/7	0/3	0/8	0/3	0/21

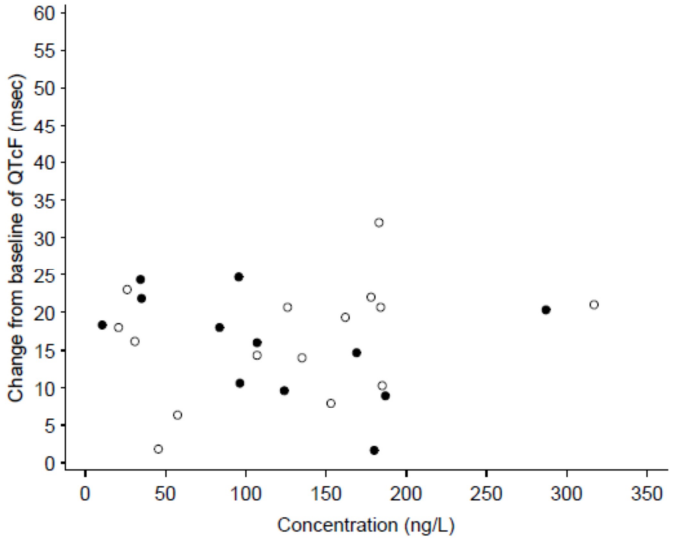
引用元：5.3.3.1.1　A56356/Table 14.3.5/12

試験 15266 において、イロプロスト 2.5 又は 5.0μg をそれぞれ単回投与したときの C_{max} と QTcF の変化量、及び血中濃度と QTcF の最大変化量との関連について検討した結果、血中濃度と QTcF の関係はほぼ一定であった（図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-6）。



●：Japanese (Iloprost 2.5 and 5.0 μg), ○：Caucasian (Iloprost 2.5 and 5.0 μg)
Baseline during Treatment period 1: 02d-00h30m, Baseline during Treatment period 2: 04d-00h30m
In case where the closest time of measurement of QTc to t_{max} is not unique, the largest QTc will be utilized.
引用元：5.3.3.1.1　A56356/Figure 14.3.5/9

図 2.7.2.3-5　試験 15266 における各被験者の C_{max} での QTcF（msec）の変化量（SAF）



●：Japanese (Iloprost 2.5 and 5.0 μg), ○：Caucasian (Iloprost 2.5 and 5.0 μg)
Baseline during Treatment period 1: 02d-00h30m, Baseline during Treatment period 2: 04d-00h30m
In case where the closest time of measurement of QTc to t_{max} is not unique, the largest QTc will be utilized.
引用元：5.3.3.1.1　A56356/Figure 14.3.5/10

図 2.7.2.3-6　試験 15266 における各被験者の QTcF（msec）の最大変化量及び同時測定した血中イロプロスト濃度（SAF）

日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15503）において、イロプロスト 2.5 又は 5.0 μg を 1 日 6～9 回、12 週間吸入したときの QTcF をカテゴリー分析した（表 2.7.2.3-9）。第 12 週において、QTcF 間隔がベースラインから 30msec を超えて延長した被験者はいなかった。450msec を超える QTcF を示した被験者は 4 例（17.4%）であったが、ベースライン時の QTcF が 450msec を超えていた被験者は 7 例（26.9%）であり、主要投与期中に QTcF が 450msec を超える被験者の割合に上昇傾向はみられなかった。

表 2.7.2.3-9　試験 15503 における QTcF（msec）の概要（SAF）

Criteria	Iloprost	
	Baseline (N=26)	Week 12 (N=23)
	n (%)	n (%)
No high value/increase	19 (73.1)	19 (82.6)
QTc > 450 msec	7 (26.9)	4 (17.4)
QTc > 480 msec	2 (7.7)	1 (4.3)
QTc > 500 msec	0	0
Increase QTc > 30 msec from baseline	—	0
Increase QTc > 60 msec from baseline	—	0

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.3/9

以上より、ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」に基づく、イロプロストの QT/QTc 評価試験の結果は陰性であることが示された。これは、イロプロストの臨床開始用量 2.5μg から MTD 20μg までを吸入投与したときに得られた結果であり、イロプロストは QT 間隔延長及び催不整脈のリ

スクに対して広い安全域を有すると考えられる。また、試験 15266 及び試験 310932 の結果から日本人と白人においてイロプロストの薬物動態に明らかな差がないことが示されており（2.7.2.3.4.4 参照）、国外で実施した QTc 評価試験（試験 C200-004）の成績により日本人でのリスクを評価することは妥当である考えられる。更に、日本人及び白人健康被験者にイロプロストを投与したときの心電図パラメータに臨床的に意味のある変化はみられず、日本人 PAH 患者を対象とした試験でも QTc 間隔延長のリスクを示唆するデータは得られなかった。

結論として、国外で実施した QTc 評価試験の結果は陰性であり、日本人患者にイロプロストを投与したときの QT 間隔延長のリスクは低いと考えられる。

2.7.2.3.3 薬物相互作用

イロプロストの薬力学的薬物相互作用は、イロプロスト静脈内投与による試験の結果から評価した。

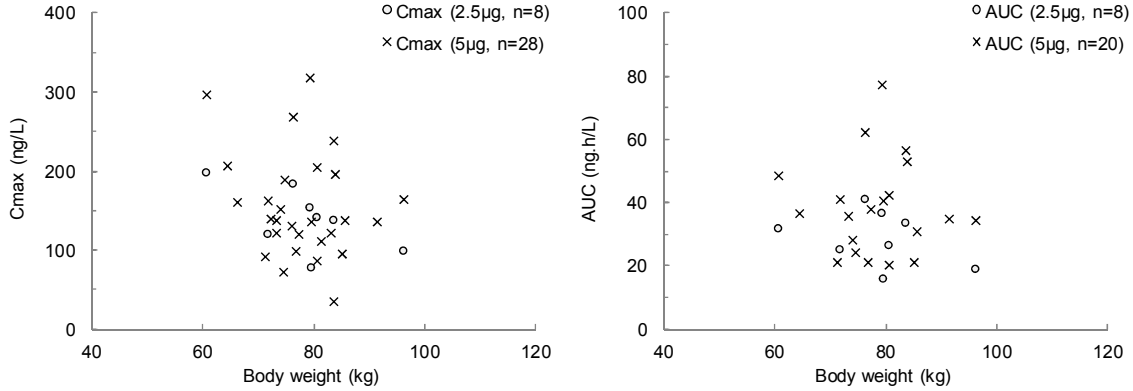
PAOD 患者を対象とした試験（試験 89206）では、ジゴキシンの PK にイロプロスト投与による影響は認められなかった。健康被験者を対象としたニフェジピン（カルシウム拮抗薬）、硫酸メピンドロール（βブロッカー）及びペントキシフィリン（ホスホジエステラーゼ阻害薬）との併用（試験 87123）では、血行力学的パラメータ（血圧、心拍数、起立反応及び末梢血流）への影響は認められなかった。カプトプリルとの併用（試験 88004）では、心拍数、血圧及び末梢血流に対する影響は認められなかった。また、PH 患者を対象とした試験でも、ニフェジピン又はジルチアゼム（カルシウム拮抗薬）との併用（試験 104-10 及び 104-06A）では、PD 作用は認められなかった。カプトプリルとの併用（試験 88004）では、イロプロスト投与後による血圧の低下は認められなかった。心拍数もイロプロスト投与による変動はみられなかった（2.7.2.2.9、2.7.2.2.10、2.7.2.2.11、2.7.2.2.12 及び 2.7.2.2.13 参照）。

反復経口投与したアセチルサリチル酸（10、30、100 及び 300mg/day）は、イロプロスト静脈内投与後の PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.14 参照）。薬物動態学的薬物相互作用については、吸入投与では用量が極めて少量で全身循環血中濃度が低いこと及びイロプロストの主代謝経路がβ酸化であることを考慮すると、他の薬剤の PK にイロプロスト投与が影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.4 イロプロストの PK に及ぼす内因性要因

2.7.2.3.4.1 体重

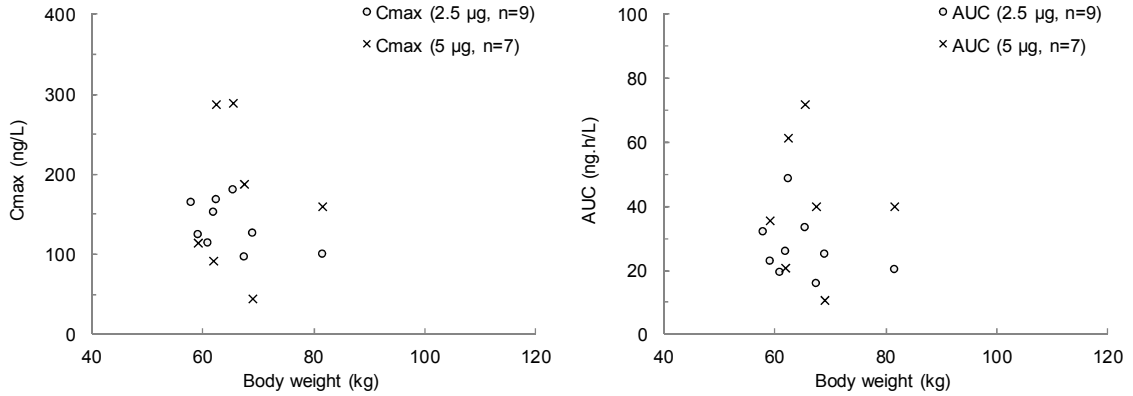
外国人健康被験者を対象としてイロプロストを吸入投与した試験 15266 及び試験 310932 の結果から、イロプロストの PK に及ぼす体重の影響を用量ごとに検討したところ、個体間変動が大きく、いずれの用量においても体重と曝露量との間に明らかな関連性はみられなかった（図 2.7.2.3-7）。



引用元：5.3.1.2.2 A36582/Table 100, Listing 16.2.4.1, 5.3.3.1.1 A56356/Table 14.4/4, Listing 16.2.4/3

図 2.7.2.3-7 外国人被験者におけるイロプロスト 2.5 及び 5.0μg 吸入投与時の C_{max} 及び AUC と体重の個別値分布（PK 解析対象集団）

日本人健康被験者（試験 15266）の場合も、大きな個体間変動に加えて、被験者数が少なく、体重範囲も狭かったことから、体重と曝露量の関係は明確ではなかった（図 2.7.2.3-8）。



引用元：5.3.3.1.1 A56356/Table 14.4/4, Listing 16.2.4/3

図 2.7.2.3-8 日本人被験者におけるイロプロスト 2.5 及び 5.0μg 吸入投与時の C_{max} 及び AUC と体重の個別値分布（PK 解析対象集団）

2.7.2.3.4.2 性別

イロプロスト吸入投与時の PK について、性別による差を検討した試験は実施していない。

外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験（試験 82076）において、50 歳以上の健康男性及び女性被験者にイロプロストを静脈内投与したとき、PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC 及び CL）に男女で差は認められなかった（表 2.7.2.3-10）。

表 2.7.2.3-10 ^{3}H-イロプロストを 2ng/kg/min で 4 時間静脈内投与したときの男女別の血漿中イロプロストの PK パラメータ（平均値±SD）（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic parameters	Unit	Iloprost i.v. 2ng/kg/min	
		Male (N=4)	Female (N=4)
C_{max}	pg/mL	85 ± 52 [a]	76 ± 17 [a]
t_{max}	min	240	240
$t_{1/2}$	min	28 ± 10	34 ± 11
AUC	pg·h/mL	328 ± 188 [a]	303 ± 43 [a]
CL	mL/min/kg	24 ± 11	23 ± 7

i.v.: intravenous infusion
a: N=3
引用元：5.3.3.1.3 7312/Table 8

2.7.2.3.4.3 年齢

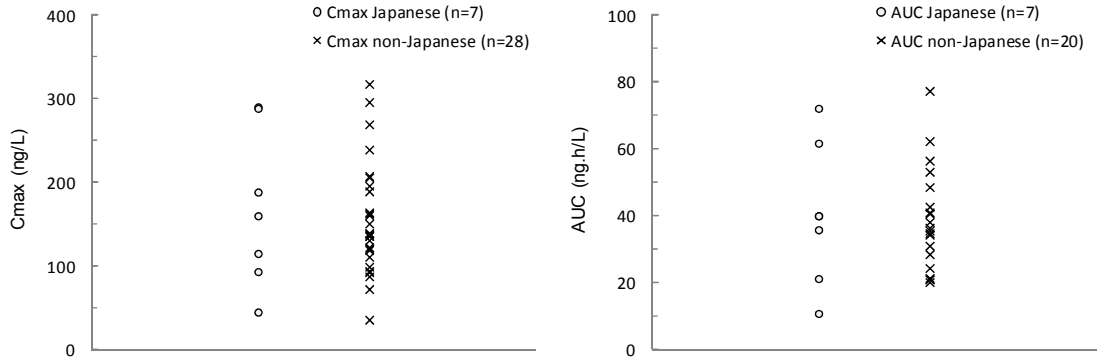
イロプロストを健康被験者に吸入投与した試験はいずれも非高齢被験者を対象としていたことから、直接的に PK に及ぼす年齢の影響を検討する試験は、実施していない。そこで、以下の静脈内投与試験 2 試験の結果を用いてイロプロストの PK に及ぼす年齢の影響を検討した。外国人健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（試験 83250）では 20～39 歳（平均年齢 30 歳）、外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験（試験 82076）では、51～66 歳（平均年齢 59 歳）の健康被験者を組入れた。

その結果、平均年齢 30 歳の被験者（試験 83250）でのイロプロストの $t_{1/2}$ は、1 及び 3ng/kg/min でそれぞれ 20.1 及び 26.0 分、CL はそれぞれ 21.0 及び 20.1mL/min/kg であり、平均年齢 59 歳の被験者（試験 82076）での $t_{1/2}$ 及び CL は、それぞれ 31 分及び 23.7mL/min/kg であった。これら 2 試験でのイロプロストの PK パラメータは同程度であり、年齢による差は認められなかった（2.7.2.2.6 及び 2.7.2.2.7 参照）。

2.7.2.3.4.4 人種

日本人及び外国人（白人）健康被験者を対象としてイロプロストを吸入投与した試験 15266 及び外国人を対象とした試験 310932 の結果から、イロプロストの PK に及ぼす民族差の影響を検討した。

イロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与したとき、日本人及び外国人のいずれの被験者もイロプロストの吸収及び消失は速やかであった（t_{max}：吸入投与終了 2 分後、$t_{1/2}$：約 7～11 分）。イロプロスト 2.5μg を吸入投与後の全身曝露量は、日本人及び外国人で同程度であった。日本人被験者及び外国人被験者にイロプロスト 5.0μg を吸入投与したときの C_{max} 及び AUC の個別値を図 2.7.2.3-9 に示す。個体間変動は大きかったが、日本人及び外国人のいずれのパラメータも個別値はほぼ同じ範囲に分布していた。したがって、イロプロストを吸入投与したときの曝露量に民族差はないものと推察された（2.7.2.2.2、2.7.2.2.17 参照）。



引用元：5.3.1.2.2 A36582/Table 100, 5.3.3.1.1 A56356/Table 14.4/4

図 2.7.2.3-9 イロプロスト 5.0μg 吸入投与時の C_{max} 及び AUC の個別値分布（PK 解析対象集団）

前述したように、イロプロスト吸入投与後の PK には線形性が示されていること、吸入投与後のバイオアベイラビリティが高いこと、作用部位である肺に直接投与されること、並びに薬物間相互作用、食事の影響及び病態の影響を受けにくいことが考えられる。更に、イロプロストは民族差の問題が報告されていないβ酸化により代謝されること及びイロプロストの蛋白結合率が高くない（60%）ことから、イロプロストは「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて（医薬発第 739 号）」に記載された民族的要因による影響を受けにくい医薬品に該当すると考えられる。

2.7.2.3.4.5 肝機能

肝機能障害患者を対象にイロプロスト吸入投与時の PK を評価した試験は実施していない。

外国人肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A が 1 例、B が 5 例、C が 1 例）を対象としてイロプロストを静脈内投与した試験（試験 88038）において検討した。健康被験者に比べ、静脈内投与後の消失半減期は同様で、CL はおよそ 2 分の 1 の 10mL/min/kg であった。肝機能障害の重症度とイロプロストの CL には明確な相関はみられなかった。肝機能障害によりイロプロストの全身クリアランスは低下し、定常状態の血漿中イロプロスト濃度は、健康被験者（試験 83250）と比較して肝機能障害患者で約 2 倍高くなった（2.7.2.2.15 及び 2.7.2.2.6 参照）。

2.7.2.3.4.6 腎機能

腎機能障害患者を対象にイロプロスト吸入投与時の PK を評価した試験は実施していない。

外国人腎機能障害患者を対象としてイロプロストを静脈内投与した試験（試験 87015）の結果から、腎機能障害患者のうち非透析患者の PK プロファイルは、健康被験者と同様であることが示された。すなわち、イロプロストの CL は、健康被験者に 1ng/kg/min 投与時で 21.0±2.98mL/min/kg、3ng/kg/min 投与時で 20.1±5.2mL/min/kg（試験 83250）、2ng/kg/min 投与時で 23.7±8.6mL/min/kg（試験 82076）であった（2.7.2.2.6、2.7.2.2.7 参照）。非透析患者で 13.2～25.8mL/min/kg であったことから、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者と健康被験者の PK は類似していた。一方、透析患者の全身クリアランスは、非透析患者及び健康被験者の約 1/3 であった。高度の腎機能障害を有する患者では、血漿中からのイロプロストの CL が低下し、血漿中イロプロスト濃度が高く、AUC が大きくなった。（2.7.2.2.16 参照）。

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Mean Parameters ± SD					
					Study Group	C_{max}	t_{max} median	AUC	$t_{1/2}$	CL [CL/F]
15266 * (A56356)	Phase I clinical study	Single-center, randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study	Two single inhalations of Iloprost 2.5 and 5.0 µg [03578]	Healthy adult males 12 Japanese 11 Caucasians Age: J: 28 (20-39) C: 28 (20-29)	Japanese	(ng/L)	(h)	(ng·h/L)	(h)	(L/h)
					2.5 µg (n=9)	133±1.26	0.08	25.7±1.4	0.12±1.49	97.4±1.40
5.3.3.1.1	Comparison of PK between Japanese and Caucasian				5.0 µg (n=7)	142±1.95	0.12	34.1±1.9	0.15±1.40	146.7±1.93
					Caucasian					
					2.5 µg (n=8)	133±1.37	0.08	27.5±1.4	0.13±1.21	90.9±1.39
					5.0 µg (n=8)	214±1.37	0.10	48.8±1.3	0.18±1.36	102.5±1.31
ME98051 (AX15)	PK, PD	Randomized, open-label, multicenter, crossover trial; single dose Iloprost from 3 different nebulizers	5.0 µg at mouthpiece; Inhaled via 3 nebulizer devices: A=HaloLite B=Ventstream C=Ilo-Neb [F13401]	Subjects with PPH (13 enrolled, 12 completed: 4M/8F) or SPH (1F) ; Age: 46 (26-71)				[total AUC]		
						(pg/mL)	(min)	(pg·h/mL)	(min)	
5.3.1.2.1	Crossover study via inhalation from 3 devices in PH patients				A	157±64	12±5	47.8±35.2	7.91±3.16	NA
					B	155±65	11±2	54.2±45.1	11.28±6.78	NA
					C	158±70	12±1	49.0±34.4	7.36±2.11	NA
								[AUC] (pg·h/mL)		
								52.6±36.5		
								76.7±52.1		
								52.2±31.6		

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（続き）

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Mean Parameters ± SD					
					Study Group	C_{max}	t_{max}	AUC	$t_{1/2}$	CL
C200-004 (7564-100)	PK, QT, PD	Single-center, randomized, partial double-blind, parallel group, positive and placebo-controlled, fixed and rising inhalation dose, safety, tolerance, and PK study	Group A: oral moxifloxacin 400 mg	Healthy volunteers (161; 80M/81F)			median			
	Phase I study for effects of inhaled Iloprost on ECG parameters (with a focus on QTc interval prolongation)		Group B: Inhaled iloprost (fixed dose) 2.5 µg x 6/2 h (total 15 µg)	Age: 25 (18-47)		(pg/mL)	(min)	(pg·h/mL)	(min)	
5.3.4.1.1					Group B (2.5 µg)	64.7±38.45 (n=38)	5.00 (n=35)	1073 (n=1)	8.70 (n=1)	NA
			Group C: Inhaled iloprost (ascending dose) 5-20 µg/2 h (total 70 µg) [41022]		Group C (20 µg)	94.5±35.12 (n=29)	20.0 (n=28)	4087±1309.1 (n=25)	17.1±9.82 (n=25)	NA
			Group D: Inhaled placebo							

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（続き）

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Mean Parameters ± SD					
					Study Group	C_{max}	t_{max}	AUC	$t_{1/2}$	CL
15503 (PH-37850)	Phase Ⅲ	Multicenter, non-randomized, open label, single-arm study	2.5 or 5.0 μg x 6-9 times daily Inhaled Iloprost via nebulizer device (I-neb)	Subjects with PAH n=27		(ng/L)	median (h)	(ng·h/L)	(h)	
5.3.5.2.1	Efficacy, safety, and PK of Iloprost inhalation therapy in Japanese PAH patients				2.5 μg (n=4)	66.5±40.7	0.092	26.4±11.8	0.152± 0.0145	NA
					5.0 μg (n=19)	120±77.1	0.150	47.7±13.4	0.143± 0.0438	NA
83250 (6210)	Phase I clinical PK study	Open-label, single center trial	1 ng/kg/min i.v. for 45 min on week 1; 3 ng/kg/min i.v. for 45 min on week 2; 1 μg/kg, oral on week 3 [32051]	Healthy males (6) Age: 30 (20-39)		C_{ss} (ng/mL)	(min)	(ng·min/mL)	(min)	(mL/min/kg)
5.3.3.1.2	PK of Iloprost after iv and oral administration in healthy subjects				i.v. 1 ng/kg/min	46±8	NA	2.19±0.36	20.1±7.2	21.0±2.98
					i.v. 3 ng/kg/min	C_{ss} 135±24	NA	7.14±2.05	26.0±7.2	20.1±5.18
					oral 1μg/kg	251±32	10±6	8.65±3.49 BA=16±4%	28.8±7.8	NA
82076 (7312)	PK, PD	Open-label, single center trial	2 ng/kg/min i.v. for 4 hours 0.1 μg/kg oral 0.48 μg/kg oral [2862291183]	Healthy elderly n=8 (4M/4F) Age: 59 (51-66)	i.v. 2 ng/kg/min	(pg/mL)	(h)	(pg·h/mL)	(h)	(mL/min/kg)
	Mass balance study (^{3}H-label)				M (n=3)	85±52	4	328±188	28±10	24±11
5.3.3.1.3	PK and biotransformation of Iloprost				F (n=3)	76±17	4	303±43	34±11	23±7
					Oral 0.48μg		(min)			
					M (n=4)	101	7.5	51.9 BA=13%	35	
					F (n=4)	135	7.5	66.9 BA=19%		

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（続き）

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Results
83250 (6496) 5.3.4.1.2	Phase I clinical pharmacology study Effects of iloprost on platelet function in relation to the dose	Single-center, open-label, crossover study	1 ng/kg/min i.v. for 45 min 3 ng/kg/min i.v. for 45 min 1 µg/kg oral [32051]	Healthy male volunteers (6) Age: 30 (20-39)	- Iloprost in healthy volunteers inhibited platelet aggregation. - Magnitude and duration corresponded roughly to plasma levels of iloprost. - Hemodynamic effects were insiginificant.
104-10 (B599) 5.3.4.2.1	Clinical pharmacology study Hemodynamic effects and safety in PH patients of calcium channel blocker therapy	Single-center, open-label, prospective clinical trial	Iloprost 0.1 ng/kg/min [64131] increased to 0.5-10.0 ng/kg/min for 5-10 min. At the maximum tolerated dose, iloprost was infused for 15 min to measure hemodynamic effects.	11 (M:3/F:8) patients with primary (9) or secondary (2) PH Age: 38 (28-64)	At the maximum tolerated dosage of iloprost: - Mean SVR decreased by 30.5% - Mean PVR decreased by 40.0% - Mean cardiac output increased by 36.2% The hemodynamic parameters returned to baseline values after discontinuation of iloprost except for PVR. Arterial blood gas analyses: - PaO_2 increased by 13% - $PaCO_2$ decreased by 10%
104-06A (B598) 5.3.4.2.2	Clinical PD study Hemodynamic interaction of iloprost with calcium blockers in PH patients	Single-center, open-label, prospective clinical trial	Iloprost 0.1 ng/kg/min [64131] increased to 0.5-10.0 ng/kg/min for 5-10 min. At the maximum tolerated dose, iloprost was infused for 15 min. The second iloprost was i.v. infused after calcium blockers administration for 8 weeks.	37 (M:8/F:29) patients with PPH (17) and SPH(20) Age: 44.9 (15-71)	The second Iroprost infusion after 8-week calcium blocker resulted in: - Mean SVR decreased by 19% - Mean PVR decreased by 18% - Mean pulmonary pressure decreased by 6% - Mean systemic arterial pressure decreased by 13% - Systolic blood pressure did not fall to < 90 mmHg in the majority of patients - PVR did not decrease more than SVR with chronic calcium blocker treatment.

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（続き）

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Results
89206 (A646) 5.3.3.4.1	Drug Interaction study Effects of iloprost treatment on digoxin PK in PAOD patients	Single center, open-label	Digoxin 0.25 mg/day from Day 1-31. On Day 8-10, intravenous iloprost was titrated from 0.5 to 2.0 ng/kg/min every 30 min. On Day 11-28, iloprost was infused for 6 hr at the maximum tolerated dose. [52101 and 82183]	8 (M:4/F:4) patients with PAOD stage III and IV according to Fontaine Age: 66 (40-82)	- Time course of digoxin plasma concentration on Days 4 (without iloprost) and 24 (with iloprost) were not statistically different. - Digoxin PK did not change during co-administration of iloprost.
87123 (8412) 5.3.3.4.2	Drug Interaction study Effect of betablockers, calcium-antagonists, and phosphodiesterase inhibitors on iloprost PD	Placebo-controlled, Single-blind, cross-over study	Oral administration of nifedipine, mepindolol, pentoxifylline, or placebo. At 1 h after oral administration, NaCl 0.9% was infused for 1 h, followed by iloprost 1 ng/kg/min and 2 ng/kg/min infusion for 1 h each. [52101]	12 healthy male volunteers Age 20-37	- Heart rate was slightly increased with iloprost infusion, but decreased with mepindolol by 11 beats/min. - Blood pressure did not change significantly by iloprost after oral drug administration. - Induced platelet aggregation was inhibited by iloprost but no further effects by any of the oral drugs. - The combination of iloprost and the oral drugs caused no clinically relevant PD interactions.

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（続き）

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Results
88004 (8168) 5.3.3.4.3	Drug Interaction study PD interaction of iloprost with captopril	Double-blind, cross-over comparison of iloprost + captopril vs. iloprost + placebo	i.v. iloprost (step-wise dose increasing from 0 to 2 ng/kg/min every 30 min [64141], 1 h after oral administration of 12.5 mg captopril or placebo.	10 healthy male volunteers Age: 26 (21-36)	Blood Pressure and Heart Rate: - SBP and heart rate decreased after captopril or placebo administration. - No further decrease was observed with co-administration of iloprost. - Peripheral blood flow, 16.2-21.4 mL/100mL tissue/min was not changed with administration of captopril and iloprost.
ME91029 (AD19) 5.3.3.4.4	Drug Interaction study Effect of repeated ASA administration on iloprost PK after i.v. administration	Single center, randomized, group comparison	ASA 0-300 mg/day administered over 8 days. On Day 8, subjects received 1 h iloprost [91191] infusion at 0.5-2.0 ng/kg/min totally for 3 h.	40 healthy, male volunteers (8/group) Age: 18-45	- Plasma levels of iloprost increased dose-propotionally. - Iloprost CL of 14-17 mL/min/kg was not affected by ASA pretreatments. - No pharmacokinetic drug-drug interaction between i.v. iloprost and oral ASA (up to 300 mg/day) was found.

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（続き）

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Mean Parameters ± SD					
					Study Group	C_{max} / C_{ss}	t_{max}	AUC	$t_{1/2}$	CL
88038 (8432) 5.3.3.3.1	Clinical pharmacology study Iloprost PK in patients with hepatic dysfunction	Open-label, single center, uncontrolled trial	1 ng/kg/min i.v. for 1 h. [62121]	Patients with liver cirrhosis, Child-Pugh A (1), B(5), C(2) n=8 (M:5/F:3); Age: 56 (43-68)		(C_{ss}) (pg/mL)		(pg·h/mL)	(min)	(mL/min/kg)
						93±31	NA	125.7±60.4	28±24	9.8±4.8
					Results					
					In patients with hepatic dysfunction: - CL of iloprost was half of that in age-matched healthy subjects. - C_{ss} was approximately 2-fold higher than healthy subjects. - $t_{1/2}$ of iloprost remained unchanged.					
87015 (8148) 5.3.3.3.2	PK after i.v. infusion in patients with renal insufficiency	Open-label, single center, uncontrolled trial	1 ng/kg/min i.v. for 1 h. [52101]	Patients with renal insufficiency, n=21(M:11/F:10); Age: 53 (23-74) Group 1: non-dialysis Group 2: dialysis		(C_{60}) (pg/mL)		(pg·h/mL)	(h)	(mL/min/kg)
					Group 1 (n=7)	51±11	NA	53.7±22.4	0.64±0.35	17.0±5.0
					Group 2 (n=8)	193±77	NA	230±103	0.59±0.16	5.2±2.2
					Results					
					Group 1 (non-dialysis): - The PK profile was similar to healthy subjects. Group 2 (dialysis) - CL was approximately 1/3 of non-dialysis patients.					

付表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（続き）

Study Ref. No. (Report No.)	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Subjects (No. (M/F) Type Age: mean (range)	Mean Parameters ± SD					
					Study Group	C_{max}	t_{max}	AUC	$t_{1/2}$	CL
310932 * (A36582)	PK	Single-center, randomized,	5.0 µg iloprost inhaled via 2	Healthy males (20)			median			
						(pg/mL)	(h)	(pg·h/mL)	(h)	(mL/min/kg)
	comparison of 2	open-label,	nebulizers:	Age: 36.9 (27-45)	A: I-neb	119±1.49	0.147	29.1±1.4	0.121±1.25	NA
5.3.1.2.2	nebulizers	crossover study; single dose iloprost	A=I-neb B=ProDose [P044/62195A]		B: ProDose	80±1.56	0.183	26.2±1.3	0.135±1.29	NA

*: In studies 15266 and 310932 the mean and SD values are “geometric mean ± geometric SD”.

NA: not available

2.7.3 臨床的有効性の目次

2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　背景 7
2.7.3.1.2　有効性を評価した臨床試験 8
2.7.3.1.3　試験方法の概観 10
2.7.3.1.3.1　PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503） 10
2.7.3.1.3.1.1　試験方法 10
2.7.3.1.3.1.2　試験対象集団 10
2.7.3.1.3.1.3　試験評価項目 11
2.7.3.1.3.1.4　有効性解析の統計手法 11
2.7.3.1.3.2　PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218） 12
2.7.3.1.3.2.1　試験方法 12
2.7.3.1.3.2.2　試験対象集団 13
2.7.3.1.3.2.3　試験評価項目 14
2.7.3.1.3.2.4　有効性解析の統計手法 14
2.7.3.1.3.3　PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008） 15
2.7.3.1.3.3.1　試験方法 15
2.7.3.1.3.3.2　試験対象集団 16
2.7.3.1.3.3.3　試験評価項目 17
2.7.3.1.3.3.4　有効性解析の統計手法 17
2.7.3.1.3.4　PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045） 17
2.7.3.1.3.4.1　試験方法 17
2.7.3.1.3.4.2　試験対象集団 18
2.7.3.1.3.4.3　試験評価項目 18
2.7.3.1.3.4.4　有効性解析の統計手法 18
2.7.3.1.3.5　PAH 患者を対象とした国外製造販売後第Ⅱ相二重盲検比較試験（試験 C200-002） 18
2.7.3.1.3.5.1　試験方法 18
2.7.3.1.3.5.2　試験対象集団 19
2.7.3.1.3.5.3　試験評価項目 19
2.7.3.1.3.5.4　有効性解析の統計手法 19
2.7.3.1.4　第Ⅲ相試験で用いる用量の設定根拠 20

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503） 24
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳 24
2.7.3.2.1.2 被験者背景 25
2.7.3.2.1.3 前治療薬及び併用薬 29
2.7.3.2.1.4 投与期間及び投与量 30
2.7.3.2.1.5 主要投与期における有効性の結果 30
2.7.3.2.1.5.1 主要評価項目（PVR） 30
2.7.3.2.1.5.2 有効性副次評価項目 31
2.7.3.2.1.5.3 部分集団解析 35
2.7.3.2.1.6 長期投与（52 週間）における有効性の結果 43
2.7.3.2.1.7 結論 45
2.7.3.2.2 PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218） 47
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳 47
2.7.3.2.2.2 被験者背景 49
2.7.3.2.2.3 前治療薬及び併用薬 52
2.7.3.2.2.4 投与期間及び投与量 52
2.7.3.2.2.5 有効性の結果 53
2.7.3.2.2.5.1 有効性主要評価項目 53
2.7.3.2.2.5.2 有効性副次評価項目 54
2.7.3.2.2.5.3 部分集団解析 63
2.7.3.2.2.6 結論 68
2.7.3.2.3 PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008） 70
2.7.3.2.3.1 被験者の内訳 70
2.7.3.2.3.2 被験者背景 73
2.7.3.2.3.3 前治療薬及び併用薬 75
2.7.3.2.3.4 投与期間及び投与量 75
2.7.3.2.3.5 主要投与期における有効性の結果 75
2.7.3.2.3.5.1 運動耐容能 75
2.7.3.2.3.5.2 死亡 76
2.7.3.2.3.5.3 複合エンドポイント 76
2.7.3.2.3.5.4 血行力学的パラメータ 77
2.7.3.2.3.5.5 QOL 78
2.7.3.2.3.6 長期継続投与期における有効性の結果 78
2.7.3.2.3.6.1 運動耐容能 78
2.7.3.2.3.6.2 死亡 80

2.7.3.2.3.6.3　複合エンドポイント 80
2.7.3.2.3.6.4　血行力学的パラメータ 80
2.7.3.2.3.6.5　QOL 81
2.7.3.2.3.7　結論 81
2.7.3.2.4　PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045） 83
2.7.3.2.4.1　被験者の内訳 83
2.7.3.2.4.2　被験者背景 84
2.7.3.2.4.3　前治療薬及び併用薬 85
2.7.3.2.4.4　投与期間及び投与量 86
2.7.3.2.4.5　有効性の結果 86
2.7.3.2.4.5.1　NYHA/WHO 機能分類 86
2.7.3.2.4.5.2　生存率 86
2.7.3.2.4.5.3　臨床的悪化 88
2.7.3.2.4.5.4　複合エンドポイント 88
2.7.3.2.4.5.5　6 分間歩行距離 89
2.7.3.2.4.5.6　QOL 91
2.7.3.2.4.6　結論 91
2.7.3.2.5　PAH 患者を対象とした製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002） 93
2.7.3.2.5.1　被験者の内訳 93
2.7.3.2.5.2　被験者背景 95
2.7.3.2.5.3　投与期間及び投与量 97
2.7.3.2.5.4　主要投与期における有効性の結果 97
2.7.3.2.5.4.1　6 分間歩行距離 97
2.7.3.2.5.4.2　血行力学的パラメータ 98
2.7.3.2.5.4.3　NYHA/WHO 機能分類 102
2.7.3.2.5.4.4　臨床的悪化 102
2.7.3.2.5.4.5　Borg スコア（Borg dyspnea score） 102
2.7.3.2.5.4.6　複合エンドポイント 102
2.7.3.2.5.4.7　試験結果のまとめ 102
2.7.3.2.5.5　長期継続治療期における有効性の結果 103
2.7.3.2.5.5.1　6 分間歩行距離 103
2.7.3.2.5.5.2　NYHA/WHO 機能分類 104
2.7.3.2.5.5.3　臨床的悪化 104
2.7.3.2.5.5.4　Borg スコア（Borg dyspnea score） 105
2.7.3.2.5.5.5　試験結果のまとめ 105

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 106
2.7.3.3.1　試験対象集団 108
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 112
2.7.3.3.2.1　短期試験における有効性の結果の比較 112
2.7.3.3.2.2　長期継続投与試験における有効性の結果の比較 117
2.7.3.3.3　国内データと国外データとの一貫性 119
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 121
2.7.3.4.1　推奨用法・用量 121
2.7.3.4.2　間歇投与による効果 122
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 124
参考文献一覧 126

略号一覧

略号	英語名称	日本語名称
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
ACCP	American College of Chest Physician	アメリカ胸部専門医学会
APAH	associated pulmonary arterial hypertension	各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
ASD	atrial septal defect	心房中隔欠損症
CI	confidence interval	信頼区間
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CVP	central venous pressure	中心静脈圧
EQ-5D	European quality of life 5-dimensions instrument	－
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPAH	familial pulmonary arterial hypertension	家族性肺動脈性肺高血圧症
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	intention-to-treat	－
LOCF	last observation carried forward	－
LPH	Living with Pulmonary Hypertension	－
L-SAF	long-term safety analysis set	長期投与（52 週間）の解析における SAF
MITT	modified intention-to-treat	－
MMAD	mass median aerodynamic diameter	空気動力学的質量中央径
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAP	pulmonary artery pressure	肺動脈圧
PAPmean	mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PDE5	phosphodiesterase 5	ホスホジエステラーゼ 5
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧症
PPH	primary pulmonary hypertension	原発性肺高血圧症
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
RAPm	mean right atrial pressure	平均右心房圧
RVEF	right ventricular ejection fraction	右室駆出率
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SPH	secondary pulmonary hypertension	二次性肺高血圧症

略号	英語名称	日本語名称
SVO_2	mixed venous oxygen saturation	混合中心静脈血酸素飽和度
SVR	systemic vascular resistance	全身血管抵抗
SVRI	systemic vascular resistance index	全身血管抵抗係数
VSD	ventricular septal defect	心室中隔欠損症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

肺高血圧症（PH）は、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、一般には安静臥位での平均肺動脈圧（PAPmean）が 25mmHg を超える場合に PH と診断される。その自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などが挙げられるが、いずれも初期の段階ではみられることは少ない。症状が出現した時には既に高度の病態を呈していることが多く、進行性の予後不良な疾患である。肺動脈圧上昇の原因は様々であり、肺高血圧を主徴とする疾患としては、原発性肺高血圧症（PPH）や Eisenmenger 症候群などが有名であるが、肺疾患、結合組織病など他の多くの疾患や病態にも合併する。

PH に関する最新の臨床分類（再改訂版肺高血圧症臨床分類、第 5 回肺高血圧症ワールド・シンポジウム、2013 年）では、1.肺動脈性肺高血圧症（PAH）、2.左心系心疾患に伴う PH、3.肺疾患又は低酸素血症に伴う PH、4.慢性血栓塞栓性 PH、5.詳細不明な多因子のメカニズムに伴う PH の 5 つに分類される。

このうち、PAH は、治療法のない進行性の生命予後が極めて悪い希少疾病として認識されてきた。PAH は、特定疾患治療研究事業対象疾患に指定され、「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、2012 年度における登録患者数は 2,299 名であり[1]、日本における患者数は年々増加傾向にある。

イロプロストは、化学的に安定した合成プロスタサイクリン誘導体であり、その化学的安定性はプロスタサイクリンより高く、半減期はより長い。イロプロストは、プロスタサイクリン受容体に結合すると、アデニル酸シクラーゼが活性化し、細胞内の環状アデノシン 3',5'-一リン酸産生が促進されることにより、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を発現する（2.6.2.2 参照）。

このような薬理作用から PH に対する有用性が期待されたため、国外では 1998 年からイロプロスト吸入製剤の臨床開発を開始し、2003 年 9 月に欧州連合で PPH を、2004 年 12 月に米国で PAH を適応症として承認された（販売名：Ventavis）。現在、世界 70 以上の国又は地域で承認を取得している。また、米国の 2007 年 ACCP ガイドライン及び欧州の 2009 年 ESC/ERS ガイドライン[2]において、NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣの PAH に対して、イロプロストの使用が推奨されているが、本邦では未承認である。

イロプロストは吸入薬であるが、バイオアベイラビリティは約 80%と高く、携帯用ネブライザー（I-neb）を用いて患者自身による吸入が可能であるため、エポプロステノールの持続静注より投与が簡便で、侵襲性が低い。また、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）のような肝機能への影響も認められていない。更に、ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬でみられる他剤との相互作用もないことから、本邦においても新しい治療選択肢を提供するのみならず、重症例に対する併用療法において重要な役割を果たす有用な薬剤になり得るものと考える。

2.7.3.1.2　有効性を評価した臨床試験

イロプロストの PAH に対する有効性は、以下の国内外臨床試験 5 試験の成績により評価した。このうち、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、主要投与期 12 週間及び長期継続投与期 40 週間の合計 52 週間での長期有効性、国外第Ⅲ相長期継続投与試験（試験 303045）及び国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では最長 5 年間の投与における長期有効性についても評価した。

- 国内第Ⅲ相試験〔試験 15503：主要投与期及び長期継続投与期（第 52 週まで）〕
- 国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）
- 国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）
- 国外第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045：試験 ME97218 からの長期継続投与試験）
- 国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）

イロプロストの有効性を評価した臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性を評価した臨床試験一覧

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象疾患	投与例数（対象集団）	イロプロストの投与量／ネブライザー	投与期間
Ⅲ	15503（IBUKI 試験）／PH-37850、PH-38026（国内試験）／5.3.5.2.1、5.3.5.2.7、2.7.6.20	評価	非盲検、非対照、ERA 又は PDE5 阻害薬治療下若しくは PAH 特異的治療薬未治療下	PAH 患者（NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ）	イロプロスト：主要投与期（FAS）；21 長期継続投与期（第 52 週まで）（L-SAF）；22	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6～9 回吸入／I-neb	12 週間＋長期継続投与期（40 週間）[c]
Ⅲ	ME97218（AIR 試験）／A02997（国外試験）／5.3.5.1.5、2.7.6.17	評価	無作為化、二重盲検、プラセボ比較（PAH 特異的治療薬未治療下）	PPH 又は SPH 患者（NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ）	イロプロスト：101 プラセボ：102 （ITT）	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 又は 9 回吸入／HaloLite	12 週間
Ⅲ	303045／A31289（国外試験）／5.3.5.2.2、2.7.6.21	評価	非盲検、非対照、長期継続投与	（ME97218 から移行）	イロプロスト：71（イロプロスト群から：40、プラセボ群から：31）（FAS）	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 又は 9 回吸入／HaloLite	最長 260 週間（60 ヵ月）
Ⅱ	ME98008／A02237／5.3.5.1.1、2.7.6.16	評価	無作為化、非盲検、一般的治療との比較（PAH 特異的治療薬未治療下）	PPH 又は SPH 患者（NYHA/WHO 機能分類　クラスⅡ、Ⅲ、Ⅳ）	イロプロスト：30[b] 一般的治療のみ：33 （ITT）	マウスピース位置で換算した投与量で約 10～45μg/日、1 日 6～9 回（最大 12 回）吸入／Ilo-Neb	12 週間
			非盲検、非対照、長期継続投与		イロプロスト：52（イロプロスト群から：22、対照群から：30）（ITT）		21 ヵ月
Ⅱ	C200-002[a]（STEP 試験）／C200-002（国外試験）／5.3.5.1.8、2.7.6.18	参考	無作為化、二重盲検、プラセボ比較、ボセンタン治療下	PAH 患者（NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ）	イロプロスト：32 プラセボ：33 （MITT）	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6～9 回吸入／Prodose	12 週間
	C200-002（STEP 試験）Open-label extension[a]／C200-002ext（国外試験）／5.3.5.2.5、2.7.6.22	参考	非盲検、非対照、長期継続投与	〔C200-002 主要投与期（二重盲検期）から移行〕	イロプロスト：60（イロプロスト群から：30、プラセボ群から：30）（ITT）		最長 52 週間

FAS: full analysis set, ITT: intention-to-treat, L-SAF: long-term safety analysis set, MITT: modified intention-to-treat, PAH：肺動脈性肺高血圧症、PPH：原発性肺高血圧症、SPH：二次性肺高血圧症

a：CoTherix 社（現 Actelion Pharmaceuticals 社）が実施した試験、b：治験薬投与前に死亡した 1 例を含む。

c：試験継続中。合計 52 週の投与が終了した後、被験者が継続投与を希望する場合は本剤が市販及び保険償還されるまで試験を継続する。

2.7.3.1.3 試験方法の概観

2.7.3.1.3.1 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

参照項目：2.7.6.20

2.7.3.1.3.1.1 試験方法

試験 15503 は、PAH 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、イロプロストの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。本試験には国内の 18 施設が参加した。

本試験は主要投与期及び長期継続投与期からなり、投与開始後の 12 週間を主要投与期とした。主要投与期の初日（第 1 日）に、イロプロストの吸入を開始した。初回投与では、1 回 2.5μg を吸入し、忍容性を確認した。2.5μg で被験者の忍容性に問題がない場合、2 時間の間隔を空けた 2 回目の吸入において 1 回 5.0μg に増量し、その後 2～3 時間の間隔を空けて吸入投与した。1 回 5.0μg で忍容性に問題が認められた場合には 1 回 2.5μg に減量することとした。1 回 2.5μg の吸入投与に対して忍容性に問題がある場合には投与を中止した。決定された 1 回用量での複数回の吸入において、安全性に問題がないか確認するため、第 1 日から翌朝（第 2 日）まで入院下にて被験者を観察することとした。

適切な 1 回用量（2.5 又は 5.0μg）が決定された後の吸入回数は、起床時、入眠前、その間 2～3 時間の間隔を空けて 4 回、すなわち、1 日に計 6 回とした。なお、1 日 3 回までの追加吸入を可能とした（1 日に最大 9 回）。

12 週間の主要投与期を完了した被験者は、同意の撤回がない限り、40 週間の長期継続投与期に移行した。合計 52 週の投与が終了した後、被験者が継続投与を希望する場合は本剤が市販及び保険償還されるまで試験を継続することとした。

2.7.3.1.3.1.2 試験対象集団

被験者は症候性の PAH（ダナポイント分類 1））と診断され、かつ以下のいずれかに分類されるものとした。

a) 特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）
b) 遺伝性肺動脈性高血圧症（HPAH）
c) 薬物又は毒性に伴う PAH
d) 結合組織病に伴う PAH
e) スクリーニング来院前 1 年以前に外科的修復術が施行されている先天性心疾患に伴う PAH

また、被験者は 18～75 歳の男性又は女性で、NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢ又はⅣ、スクリーニング来院の右心カテーテル検査で以下の基準に合致する PAH 患者とした。

a) 安静時 PAPmean 25mmHg 超

b) 肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧 15mmHg 以下

c) 肺血管抵抗（PVR）240dyn･sec･cm^{-5}以上
（ただし、ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている場合、400dyn･sec･cm^{-5}以上とする）

本試験では、スクリーニング来院における 6 分間歩行距離が 100m 未満、又は 500m より長いものは試験の対象から除外した。臨床的に高度の PAH 患者では、スクリーニング来院前 4 週間以内に、以下の基準の 2 つ以上に該当する場合には本試験の対象から除外した。

- 心係数 1.5L/min/m^{2}未満
- 中心静脈圧（CVP）20mmHg 超
- （酸素療法を行っているにもかかわらず）混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）50%未満

2.7.3.1.3.1.3 試験評価項目

主要評価項目

第 12 週（吸入後）における PVR のベースラインからの変化量

副次評価項目

第 12 週の以下の項目のベースラインからの変化又は変化量

肺血管抵抗係数（PVRI）

右心カテーテルでの血行力学的パラメータ

6 分間歩行距離

Borg CR 10 スケール

NYHA/WHO 機能分類

NT-proBNP

QOL スコア〔European quality of life 5-dimensions instrument（EQ-5D）及び Living with Pulmonary Hypertension（LPH）質問票〕

臨床的悪化

死亡

肺又は心肺移植の必要性

2.7.3.1.3.1.4 有効性解析の統計手法

有効性の主要変数に対する主解析として、第 12 週（吸入後）の PVR におけるベースラインからの変化量に対して、1 標本 t 統計量を用いて平均値の 95%信頼区間を推定した。第 12 週の

PVR が欠測の場合は、last observation carried forward (LOCF) 法を用いてその被験者の吸入後の最終の値で補完した。本試験は探索的であるため、有効性については記述的に要約した。いずれの有効性の変数についても、各時点でのデータに加え、ベースラインからの変化量についても要約統計量を示した。

2.7.3.1.3.2 PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218）

参照項目：2.7.6.17

2.7.3.1.3.2.1 試験方法

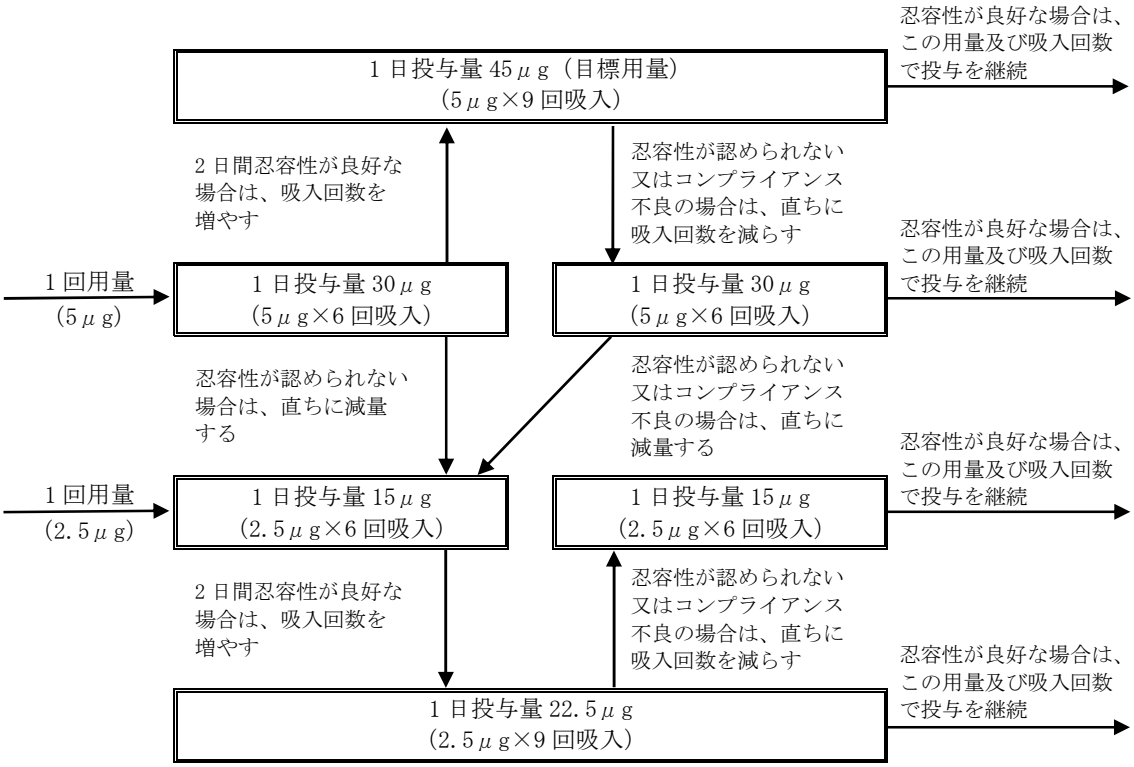
試験 ME97218 は、PPH 又は SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、イロプロストの有効性、安全性及び忍容性を評価した。本試験は 11 ヵ国の 37 施設で実施した。

本試験は、12 週間の投与期（二重盲検）及び 4 週間のフォローアップ期からなる試験であった。PAH 特異的治療薬に未治療の被験者を対象とし、それまでの一般的治療に加えて、イロプロスト又はプラセボを 12 週間投与した。イロプロスト群では、被験者ごとに設定された適切な 1 日投与量を 6 回又は 9 回に等分割し、ネブライザー（HaloLite™）を用いてイロプロストを吸入した。プラセボ群では、イロプロスト群と同じ条件で同様の用法・用量に対応するプラセボをネブライザーで吸入した。毎日の吸入時間は、1 日投与量及び 6 回又は 9 回に等分割した 1 回用量が維持される限り、変更を可とした。ただし、これらの吸入時間は最低でも 2 時間の間隔を空けることとした。日中に吸入する被験者の臨床状況に応じて、吸入間隔の延長を可とした。毎日の吸入は朝に開始し、通常は夜間の吸入は行わなかった。

各被験者における第 1 日のイロプロストの開始用量及び用量の調整を図 2.7.3.1-1に示す。

スクリーニング及びベースラインでの評価の後、投与期の最初の 7 日間は被験者をより注意深く観察した。この間、各被験者はネブライザーの使用方法のトレーニングを実施すると共に、各被験者での至適忍容用量及び 1 日あたりの吸入回数を決定した。各被験者のイロプロストの 1 日投与量は、投与期の最初の 7 日間の間に 15、22.5、30 又は 45μg のいずれかに決定された。

本試験の第 1 日に、各被験者の忍容用量としてイロプロストの 1 回用量を 2.5 又は 5μg のいずれかに設定することとした。すべての被験者において、1 回用量 2.5μg を約 4.5 分間かけて吸入することで本剤の投与を開始した。この用量で忍容性が良好であった場合、次回の 1 回用量を 5μg とし、約 9 分間かけて吸入することとした。5μg で忍容性が認められなかった場合は、1 回用量を 2.5μg に減量することとした。2.5μg で再度忍容性が認められないと治験責任（分担）医師が判断した場合には、本剤の投与を中止した。投与期の最初の 7 日間で、被験者ごとに忍容用量（2.5 又は 5μg）及び吸入回数（6 又は 9 回）が決定され、投与期の残りの 11 週間ではこの用量及び投与回数を維持することとした。



引用元：5.3.5.1.5　A02997/TF 1

図 2.7.3.1-1　各被験者における第 1 日のイロプロストの開始用量及び用量の調整

2.7.3.1.3.2.2　　試験対象集団

被験者は PPH 又は SPH を有する 18～70 歳の男性又は女性で、組入れ時の NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢ又はⅣ、また一般的治療により安静時の PAPmean が 30mmHg 以上のものとした。SPH 患者では、発症原因が以下のいずれかの場合のみ組入れを可とした。

a)　解剖学的に手術不能な慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
b)　結合組織病患者のうち PH 又は間質性肺疾患を合併するもの
c)　薬物誘発性 PH

本試験では、臨床的に高度の PH 患者では、ベースライン前 2 週間以内に、以下の基準の 2 つ以上に該当する場合には試験の対象から除外した。

- CVP が 20mmHg 以上
- 6 分間歩行距離が 50m 以下、又は寝たきりの患者
- （酸素療法を行っているにもかかわらず）SVO_2 が 50%以下

なお、本試験の対象集団は試験が実施された時点における PH 分類に基づいているため、本試験の SPH には現在の PH 分類では PAH に属さない CTEPH が含まれている。

2.7.3.1.3.2.3 試験評価項目

主要評価項目

主要評価項目は以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者（複合エンドポイントに基づいたレスポンダー）の割合とした

- 第 12 週の 6 分間歩行距離が投与開始前（ベースライン）と比較して 10%以上改善
- 第 12 週の NYHA/WHO 機能分類が投与開始前（ベースライン）と比較して 1 クラス以上改善
- 第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められない

副次評価項目

6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ、NYHA/WHO 機能分類、呼吸困難指標、PH の臨床的悪化、死亡率、臓器移植の必要性、QOL

2.7.3.1.3.2.4 有効性解析の統計手法

本試験の有効性主要評価項目に関する仮説は以下のとおりであった。

帰無仮説：複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は 2 群間で等しい
対立仮説：複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は 2 群間で異なる

有効性主要評価項目は、PH の分類（PPH 又は SPH）及び NYHA/WHO 機能分類（クラスⅢ又はⅣ）を層とした Mantel-Haenszel 検定により両側 5%の有意水準で両群を比較した。試験期間中、あらかじめ規定した PH の臨床的悪化のため、又は許容されないプロスタサイクリン系薬剤併用投与により、治験薬の投与を中止した被験者はノンレスポンダーとして集計することとし、主要評価項目データが欠測であった被験者についても、ノンレスポンダーとして集計することとした。

ベースラインの運動耐容能（6 分間歩行距離）が 0m であった被験者が、第 12 週に改善を示した場合は、1 つ目の複合エンドポイント（10%以上改善）を達成したものと判定することとした。なお、ベースラインの 6 分間歩行距離が 0m であった被験者はいなかった。

なお、本試験の SPH 集団には CTEPH 患者が含まれていることから、CTEPH 患者を除き、PH に関する近年の臨床分類に基づいた PAH に合致する部分集団を対象とした追加解析を本申請のために実施した。

2.7.3.1.3.3　PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008）

参照項目：2.7.6.16

2.7.3.1.3.3.1　試験方法

試験 ME98008 は、PPH 又は SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験であり、イロプロストの安全性、忍容性及び臨床的有効性、並びにイロプロスト吸入療法による被験者の QOL への影響及び死亡率に対する影響について評価した。

本試験は 3 ヵ月間の主要投与期及び 21 ヵ月間の長期継続投与期からなる試験であった。主要投与期には、臨床的に安定状態にある被験者をイロプロスト群又は対照群に無作為割付けした。主要投与期（3 ヵ月間）において、イロプロスト群では一般的治療に加えてイロプロストの投与を、対照群では一般的治療のみを行った。一般的治療には被験者ごとに適切な一般的薬剤（プロスタサイクリン系薬剤及びβ遮断薬を除く）を用いた。一般的治療には、抗凝固療法、利尿薬、ジギタリス、カルシウム拮抗薬、酸素療法等を含めた。すべての被験者はいずれも一般的治療を受けていたが、PAH 特異的治療薬には未治療であった。長期継続投与期では、すべての被験者に非盲検、非対照でイロプロストを投与した。

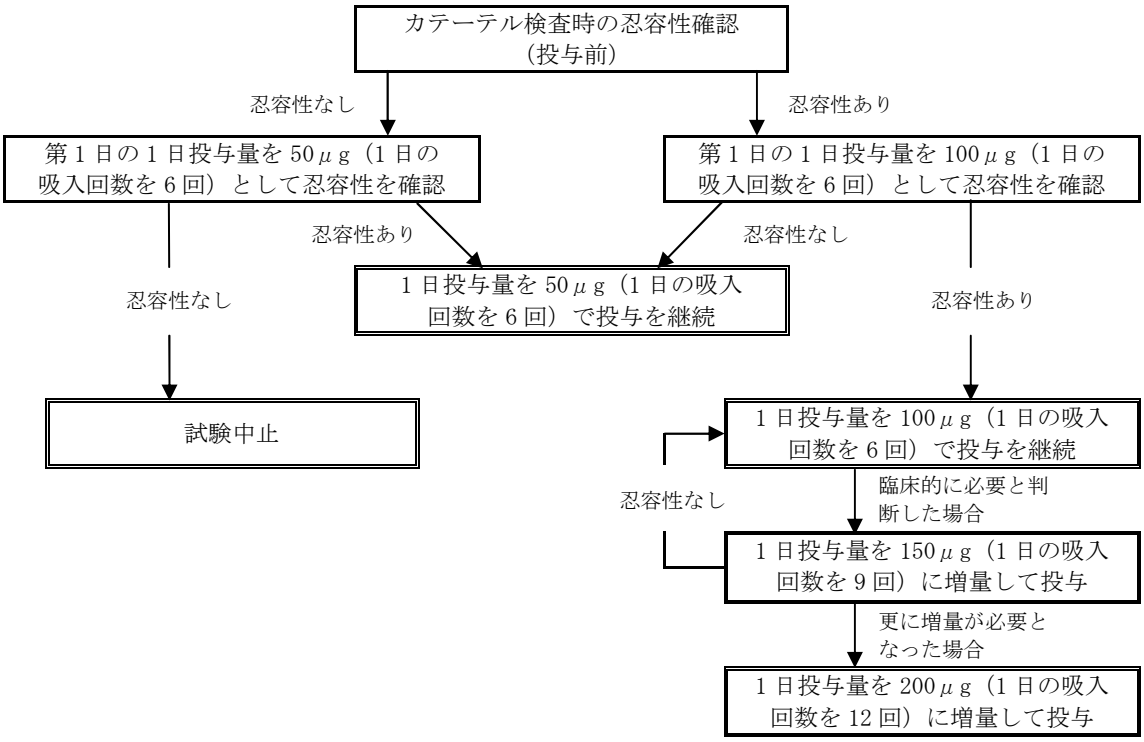
目標用量は名目上（ネブライザーに充填した量）100μg/日（範囲 50～200μg/日、マウスピース位置で換算した投与量では約 10～45μg/日）とし、6 回（範囲 6～12 回）に分けて吸入投与した。

各被験者における第 1 日のイロプロストの開始用量及び用量の調整を図 2.7.3.1-2に示す。

イロプロスト群に無作為割付けされた被験者は、一般的治療に加え、3 ヵ月間イロプロストを投与することとした。スクリーニング及びベースラインでの評価の後、最初の 3 日間は被験者をより注意深く観察した。この間に各被験者に適切なトレーニングを実施し、各被験者での至適忍容用量及び 1 日あたりの吸入回数を決定した。投与前に実施したカテーテル検査時の忍容用量に基づいて、各被験者の 1 日投与量が（名目上）50～150μg に決められ、最初の 3 日間で確認した。主要投与期中は最初の 3 日間で決定した 1 日投与量及び 1 日当たりの吸入回数を維持することとした。吸入を行う時間は、1 日投与量及び 6～9 回に等分割した 1 回用量が維持される限り、変更を可とした。吸入間隔は 2～3 時間の範囲で被験者の状態に応じて変更した。毎日の吸入は朝開始し、通常は夜間の吸入は行わなかった。

カテーテル検査でイロプロストの安全性に問題がなかった場合には、第 1 日のイロプロストの開始用量を（名目上）100μg（1 日投与量）とした。カテーテル検査時の忍容性が認められなかった場合には、開始用量を（名目上）50μg（1 日投与量）とした。また、1 日投与量（名目上）100μg で開始し、忍容性が認められなかった場合には、1 日投与量（名目上）を 50μg とすることを可とした。

その後、臨床的に必要と判断した場合、1 日あたりの吸入回数を 9 回とし、1 日投与量（名目上）を 150μg とすることも可とした。1 日投与量（名目上）150μg で忍容性が認められなかった場合には、1 日投与量（名目上）を 100μg に減量することを可とした。また、被験者の状態により、1 日投与量（名目上）を 200μg まで、1 日あたりの吸入回数を 12 回まで増やすこと、また吸入間隔の変更も可とした。各被験者における 1 日投与量、吸入回数及び吸入間隔については治験責任（分担）医師が判断した後であれば、いつでも変更できることとした。



1日投与量：名目上の用量
引用元：5.3.5.1.1　A02237/Section 9.4.5

図 2.7.3.1-2　各被験者における第1日のイロプロストの開始用量及び用量の調整

2.7.3.1.3.3.2　　試験対象集団

被験者はPPH又はSPHを有する18～70歳の男性又は女性で、適切な一般的治療において、安静時のPAPmeanが30mmHg以上のもの（血栓塞栓症を有し、心臓、肺、肝臓、その他臓器の障害に由来して二次性に発症したSPH被験者の場合、安静時のPAPmeanが40mmHg以上のもの）とした。なお、以下の基準に該当する場合は本試験の対象から除外した。

- ベースライン時に臨床的に不安定な状態にあるもの
- PCWPが12mmHg超又は静脈性閉塞疾患の既往がある肺静脈閉塞症患者
- 高度な呼吸不全（$PaCO_2$が44mmHg超）を有するもの
- 重症の内因性気管支喘息を有するもの
- 症候性冠動脈疾患を有するもの
- 生命を脅かす不整脈を有するもの
- 潜在的な出血リスクを有するもの
- 重度の肝不全を有するもの
- 腎不全を有するもの

- 悪性疾患を有するもの
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性のもの

2.7.3.1.3.3.3 試験評価項目

主要投与期及び長期継続投与期では以下の項目について評価した。

運動耐容能：NYHA 機能分類（再評価法）、Mahler 呼吸困難指標、6 分間歩行距離、死亡及び肺／心肺移植、複合エンドポイント（追加解析として実施した）

以下の基準をすべて満たす被験者をレスポンダーとした。

- NYHA 機能分類（再評価法）の 1 クラス以上の改善
- 6 分間歩行距離がベースラインに対して 10%以上改善
- それぞれの評価時点において被験者が生存していること

血行力学的パラメータ：PAPmean、全身動脈圧（SAP）、PVR、全身血管抵抗（SVR）、心係数、心拍数、混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）、CVP、右室駆出率（RVEF）

QOL：EuroQOL EQ-5D、Karnofsky 一般全身状態、Borg スコア（Borg scale）

なお、NYHA 機能分類（再評価法）の詳細については 2.7.6.16.2.1.3 参照。

2.7.3.1.3.3.4 有効性解析の統計手法

計量値は、測定数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値及び最大値を用いて要約した。計数値は、度数分布表を用いて各カテゴリーに該当する被験者数及び割合（%）を要約した。また、吸入開始前又はベースラインの値からの変化については、適宜、シフトテーブルを示した。更に、Kaplan-Meier 法によりイベント発現までの時間を要約した。

全般的に、統計解析は特に規定しない限り、実測値に基づいて実施した。また、LOCF 法も補助的に実施した。統計的検定は有意水準を両側 5%としたが、本試験での統計的検定は記述的なものであるため、第 1 種の過誤に対する調整は行わなかった。

2.7.3.1.3.4 PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045）

参照項目：2.7.6.21

2.7.3.1.3.4.1 試験方法

試験 303045 は試験 ME97218 に続く長期継続投与試験であり、試験 ME97218 を完了した被験者を対象として実施した。各被験者でのイロプロストの 1 日投与量及び 1 日あたりの吸入回数は、先行試験である試験 ME97218 で用いた用量範囲（1 回用量：2.5 又は 5μg）及び吸入回数（吸入回数：6 又は 9 回）を考慮し、治験責任（分担）医師が決定した。なお、イロプロストの 1 日投与量、1 日あたりの吸入回数、又は 1 日における吸入時間などの用法・用量については、被験者の忍容性に応じて、治験責任（分担）医師の判断により随時、調整を可とした。また、安全性に

関する懸念が生じ、投与量の減量によってもコントロールできない場合には、イロプロストの投与を中止した。

イロプロストは、被験者が先行試験（試験 ME97218）に参加した後、24 ヵ月間（若しくは PH 治療薬として承認される又は薬価収載されるまで）投与された。イロプロストは、被験者の臨床状態に応じ、入院又は外来のいずれかで投与した。

2.7.3.1.3.4.2 試験対象集団

先行試験（試験 ME97218）で 12 週間の投与を完了した被験者のうち、治験責任（分担）医師により本試験への参加が適格と判断されたもの。

2.7.3.1.3.4.3 試験評価項目

試験 303045 の目的は、イロプロストを長期投与したときの安全性及び忍容性を評価することであり、特定の有効性主要評価項目は設定しなかった。本試験における有効性評価項目を以下に示す。

NYHA/WHO 機能分類、生存率、臨床的悪化、複合エンドポイント、6 分間歩行距離（任意）、QOL（任意）

2.7.3.1.3.4.4 有効性解析の統計手法

本試験では、有効性について特定の主要評価項目を設定しなかったため、全般的に第 1 種の過誤確率及び検出力を定義しなかった。解析結果はいずれも記述的な要約であり、統計学的な仮説の検証は行わなかった。生存率などの推定値は 95%信頼区間も示した。本試験では、すべての被験者にイロプロストが投与されたが、先行試験（試験 ME97218）で無作為割付けされた投与群に基づいて、イロプロスト群、プラセボ群、及び両投与群を合わせた全体集団の 3 つのグループ別に要約した。更に、被験者を PPH グループと SPH グループに分けて要約した。すべての解析は、本試験に組入れられたすべての被験者からなる集団を対象に実施した。全生存率又は無イベント生存率は Kaplan-Meier 法により算出した。本試験では SPH 集団には CTEPH 患者が含まれていることから、CTEPH 患者を除き、PH に関する近年の臨床分類に基づいた PAH に合致する部分集団を対象とした追加解析を本申請のために実施した。

2.7.3.1.3.5 PAH 患者を対象とした国外製造販売後第Ⅱ相二重盲検比較試験（試験 C200-002）

参照項目：2.7.6.18、2.7.6.22

2.7.3.1.3.5.1 試験方法

試験 C200-002 は、PAH を有する被験者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、一般的治療に加えてボセンタンを併用する被験者に対してイロプロストの吸入治療を追加したときの安全性を評価した。本試験は米国の 17 施設で実施した。

本試験は 12 週間の主要投与期（二重盲検）及び 12 ヵ月間の長期継続投与期（非盲検）からなる試験であった。すべての組入れ基準に合致した被験者をイロプロスト群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けし、一般的治療（ボセンタン投与を含む）に加え、イロプロスト又はプラセボを 1 日あたりの吸入回数を 6～9 回として 12 週間投与した。治験薬の投与量は被験者ごとに調整した。第 1 日における初回投与量は 2.5μg とした。2.5μg で忍容性が良好な場合には、約 2 時間後に 5μg を投与した。5μg で忍容性が認められなかった場合には、投与量は 2.5μg に減量した。

主要投与期の 12 週間投与を完了した被験者は、非盲検下でイロプロストを 1 年間投与する長期継続投与期に移行する機会が与えられた。主要投与期の 12 週間の治験薬投与を完了する前に中止した場合でも、被験者は非盲検下の長期継続投与期に移行できるものとした。移行に際しての適格性は、治験薬を 4 週間以上投与された後、治験責任（分担）医師により当該被験者は PAH に対する治療が今後も必要であると判断された場合とした。

2.7.3.1.3.5.2　試験対象集団

被験者は 12～75 歳の男性又は女性で、（1）PPH（IPAH）又は（2）SPH（各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症：APAH）のいずれかに該当する症候性の PAH と診断されたものとした。なお、（2）の場合には、以下を対象とした。

- 軽度の肺実質疾患及び強皮症、全身性エリテマトーデス（SLE）、混合性結合組織病に伴う SPH、又はこれらの疾患を有さない SPH
- 心房中隔欠損症（ASD）、心室中隔欠損症（VSD）、又は動脈管開存症に伴う SPH では、スクリーニング前に術後 1 年以上が経過していること
- HIV 感染に伴う SPH
- 食欲抑制剤（フェンフルラミン、フェンテルミン）の使用に伴う SPH

また、被験者は NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣで、ベースラインの 6 分間歩行距離が 100～425m のものとした。

2.7.3.1.3.5.3　試験評価項目

本試験における有効性評価項目は、6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ、NYHA/WHO 機能分類、臨床的悪化、Borg スコア、複合エンドポイントであった。

2.7.3.1.3.5.4　有効性解析の統計手法

有効性の評価は本試験では副次目的であった。有効性の評価項目として主に第 12 週（主要投与期の最終評価時点）の吸入後に測定した 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を要約した。また、第 4 週、第 8 週、及び第 12 週の吸入前に測定した 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量も要約した。NYHA/WHO 機能分類は、ベースライン時のクラスで層別し要約した。臨床的悪化までの時間は、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。呼吸困難に関する Borg スコアや血行力学的パラメータについても、ベースラインからの変化を記述統計量で示した。

2.7.3.1.4 第Ⅲ相試験で用いる用量の設定根拠

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）で用いた用量の設定根拠

用量及び臨床効果に関連して、PH 患者に対してプロスタサイクリン系薬剤を持続静脈投与した場合、良好な忍容性が得られる上限域など、個々の患者で用量調節を行う必要があることが知られている。

一方、イロプロストの吸入用量の根拠は、イロプロスト静脈内投与経験[3,4]、及びイロプロストの吸入投与による初回使用経験[5]と言った公表文献及び社内報告書に基づいたものである。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）では、ネブライザーチャンバーに充填する量として 1 日 50～200 μg の範囲（マウスピース位置で換算した 1 日投与量は約 10～45μg）で実施した。この試験において、患者ごとの忍容性に基づき用量調節を行うことは患者の医療ニーズの観点から、適切かつ必要な手法であることが示されている。

国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 ME98051、ネブライザー比較試験）では、PAH 患者がイロプロスト 5.0μg を吸入した場合、吸入終了後 5 分以内に最高血清中濃度に達し、その後、イロプロストの血清中濃度は速やかに測定限界（25 pg/mL）以下となり、半減期は約 5～25 分であった。1 回の吸入による肺血管の拡張作用は、吸入後 1～2 時間まで持続し、約 2～3 時間とする吸入間隔は適切であると考えられた。また、2～3 時間の吸入間隔を維持しながら 1 日 9 回を超える吸入回数を継続することは、被験者の睡眠時間に吸入が必要となる可能性が高く、被験者が疲弊し、コンプライアンスが不良となる可能性が高いと考えられた。なお、3 種類の異なるネブライザーによるマウスピースからのイロプロストの吸入量が同程度であることが確認されている。

以上の背景から、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、用法・用量を 1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 回又は 9 回の吸入（1 日投与量：15～45μg）として実施した（表 2.7.3.1-2）。

なお、この用法･用量により、イロプロストは個々の患者における薬力学的反応の持続性に応じて 9～13.5 時間にわたり肺循環を改善すると考えられる。更に、間歇投与は、例えばプロスタサイクリン受容体のダウンレギュレーションによるタキフィラキシーの発現を回避する意味でも有用であると考えられる。

表 2.7.3.1-2 国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）での用量

Phase II study (Study ME98008)
Nebulizer: Ilo-Neb

Nominal dose per day	No. of daily inhalations	Delivered dose at the mouthpiece per inhalation*	Daily dose delivered at the mouthpiece
50μg iloprost	6	1.4 to 2.9μg iloprost; average: 2μg	12μg iloprost
100μg iloprost	6	2.8 to 5.8μg iloprost; average: 4μg	24μg iloprost
150μg iloprost	9	2.8 to 6.7μg iloprost; average: 5μg	45μg iloprost

Phase III study (Study ME97218)
Nebulizer: HaloLite

Nominal dose per day	No. of daily inhalations	Delivered dose at the mouthpiece per inhalation**	Daily dose delivered at the mouthpiece
120μg (6×2.0 ml)	6	2.5μg iloprost	15μg iloprost
180μg (9×2.0 ml)	9	2.5μg iloprost	22.5μg iloprost
120μg (6×2.0 ml)	6	5μg iloprost	30μg iloprost
180μg (9×2.0 ml)	9	5μg iloprost	45μg iloprost

* Ilo-Neb を用いた場合、イロプロストは 1 日以上ネブライザーチャンバーに残り、希釈剤の蒸発によりイロプロストが濃縮される。

** 吸入時間の調整により投与量が決まる。

投与量は *in vitro* での特性に基づいて設定した。

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）で用いた用量の設定根拠

国内第Ⅲ相試験（試験 15503）は、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）が実施され、欧米での承認を取得した後、約 10 年経過して、開発要請を受けて実施された試験である。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、用法・用量を 1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 回又は 9 回の吸入（1 日投与量：15～45μg）として実施し、有効性及び安全性が確認された。当該試験では、1 回用量として被験者の 90.7%で 5.0μg が、被験者の 8.2%で 2.5μg が投与されており、1 日の吸入回数の平均値は 7.3 回（範囲 5～9 回）であった。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）等の成績から、本剤は国内第Ⅲ相試験（試験 15503）開始時に、欧州、米国、並びに中国、韓国及び台湾などのアジア諸国などで、1 回 2.5 又は 5.0μg（1 日 6 回から 9 回吸入投与）の用法・用量で承認、販売されていた。国外で承認された本剤の用法・用量は、個々の患者の有効性、安全性、及び生活環境に合わせて、比較的広い範囲で、1 回用量及び 1 日吸入回数を調整できるものであると考えられる。

また、白人健康成人を対象とした QT 試験（試験 C200-004）において、ほとんどの被験者で、少なくとも 1 回 10μg までの忍容性が示されている（2.7.6.12 参照）。

更に、日本で実施した国内第Ⅰ相試験（試験 15266）では、日本人及び白人の健康成人男性におけるイロプロスト吸入投与による曝露量は同程度であった。イロプロスト 2.5μg 又は 5.0μg の吸入は、日本人被験者、白人被験者のいずれにおいても、安全で忍容性は良好であった（2.7.6.3 参照）。

以上の理由から、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）における用法・用量は、国外において承認されている用法・用量である「1 回 2.5μｇ 又は 5.0μｇ、1 日 6～9 回の吸入（1 日投与量：15～45μg）」とし、日本人 PAH 患者に対してイロプロストを投与することとした。

ネブライザーの特性

肺に沈着する物質の沈着部位及び量はその物質の粒径により決まることから、吸入薬の治療効果は、吸入エアロゾルの総質量及び質量分布対粒径分布に依存する。空気動力学的質量中央径（MMAD）が 8μｍ 超の液滴の場合には、主に口腔咽頭領域に沈着すると考えられるが、3μｍ 未満の液滴は肺胞まで到達する可能性が高い。2～4μｍ の液滴で肺胞沈着が最大となると考えられていることから、液滴の MMAD は 5μｍ 以下にする必要がある[6,7]。

イロプロストエアロゾルの臨床開発の過程で様々なネブライザーを検討した。これら装置の特性を表 2.7.3.1-3に要約する。なお、国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 ME98051、ネブライザー比較試験）では、3 種類の異なるネブライザーでの薬物動態及び薬理作用に差は認められなかった（2.7.6.1 参照）。

表 2.7.3.1-3　臨床開発の過程で検討したネブライザーの特性

	Ilo-Neb	Halolite	Ventstream
MMAD*	3.5 μｍ	4.3 μｍ	4.0 μｍ
Output rate	70 μL/min	250 μL in approx. 5 min	130 μL/min
Delivery at the mouthpiece	40%	100%	50%
iloprost dose per inhalation cycle at the mouthpiece (10 μg iloprost/mL inhalation solution)	2.8 μg/10 min	5 μg/10 min	5 μg/8 min
Usage in clinical studies (study ID)	98051 300341/98008	98051 300180/97218 302980 303045	98051

*Corresponds to the 50% value of the cumulative aerosol mass.[8,9]

MMAD＝Mass median aerodynamic diameter.

HaloLite、Prodose 及び I-neb AAD ネブライザー

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では HaloLite（Profile Therapeutics plc 社、Bognor Regis、英国）が使用された。しかし、HaloLite は国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）終了以後に生産が中止され、その代わりに改良された 2 種類の次世代ネブライザー、Prodose AAD システム（現在は製造中止）と I-neb AAD システム（いずれも Profile Therapeutics 社製）が使用されることになった。Prodose は HaloLite の改良型であり、I-neb はポケットサイズのバッテリー式装置である。Prodose 及び I-neb は、イロプロスト吸入製剤投与用に米国食品医薬品局（FDA）が承認した唯一の機種である。3 つの機種は全て AAD 技術を用いたものである。AAD 技術は、電子機器とセンサを用いて患者の呼吸パターンを常時モニタリングし、それに合わせて各吸気の初期にのみ薬剤をパルス発生させることにより肺胞への薬剤送達効率を改善している。予め設定した用量が送達されると、装置は電源を切り、ブザーが投与終了を知らせる。呼吸作動型肺送達システムは、エアロゾル化用量と粒径分布に関して非常に一貫している。Prodose は、2.5 又は 5.0μｇ 用量が送達されるよう予めプログラムされており、また I-neb によって放出される 2.5 又は 5.0μｇ 用量は、別の薬液チャンバーによってコントロールされている。Prodose 及び I-neb

のエアロゾル特性を HaloLite と比較した結果を表 2.7.3.1-4に示す。これらの次世代ネブライザーについては、マウスピースから HaloLite と同じ用量のイロプロストが得られることが、*in vitro* 試験により確認されている（表 2.7.3.1-4）。

なお、製造販売後臨床試験の試験 C200-002 では Prodose が、試験 C200-006 では I-neb が使用された。

表 2.7.3.1-4　Prodose 及び I-neb のエアロゾル特性の HaloLite との比較

Criteria	Device		
	HaloLite	Prodose	I-neb
MMAD (GSD)	1.4μm (2.1)	1.7μm (2.6)	2.1μm (2.2)
Dose at mouthpiece			
2.5μg target	2.8μg	2.9μg	2.8μg
5.0μg target	4.8μg	5.2μg	4.9μg
Treatment time (min:sec)			
2.5μg dose	4:32	2:08	3:58
5.0μg dose	8:42	6:13	7:05

MMAD:Mass median aerodynamic diameter; GSD:Geometric Standard Deviation.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 PAH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15503）

参照項目：2.7.6.20

本申請資料では、本試験について主要投与期（12 週間）及び長期投与（52 週間）の成績を示す。

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

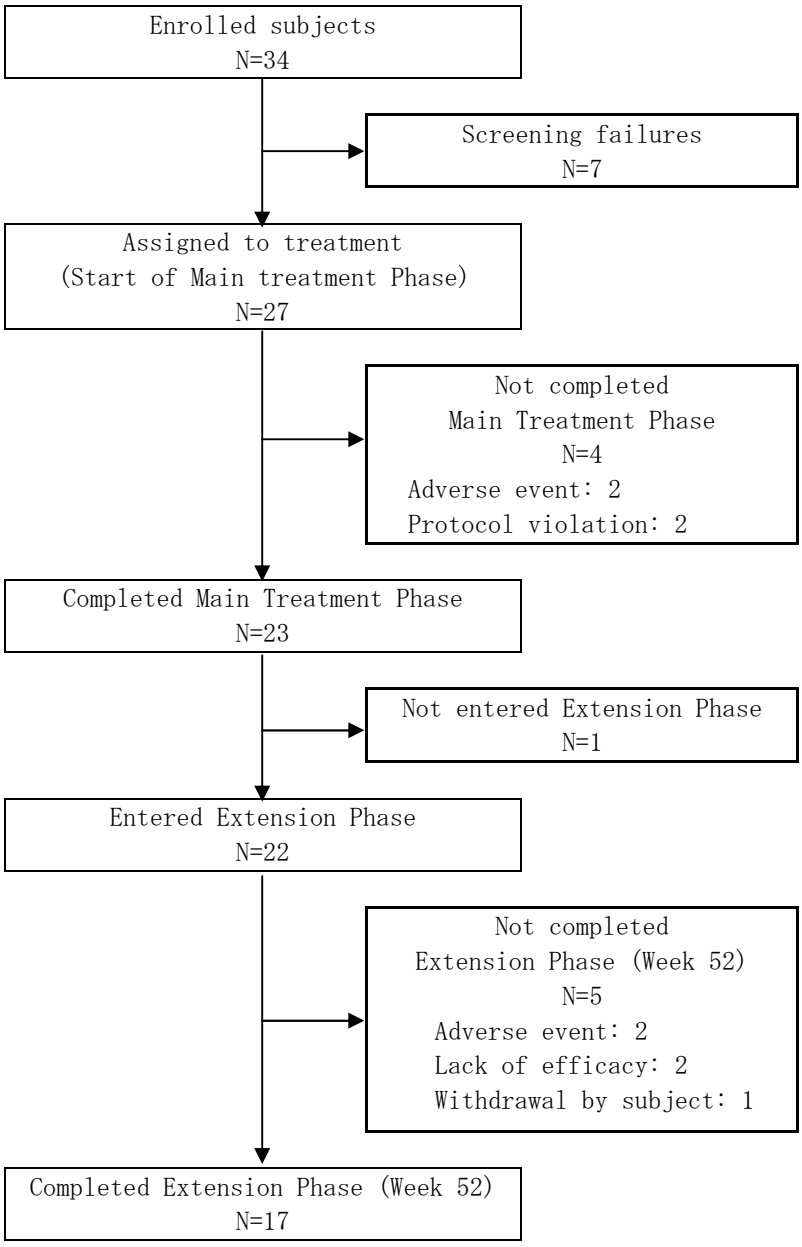
被験者の内訳を図 2.7.3.2-1に示す。

日本の 18 施設で 34 例が組入れられ、このうち 27 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された 27 例のうち、23 例が本試験の主要投与期を完了した。

主要投与期を完了したが、長期継続投与期の参加を希望しなかった被験者は 1 例のみであり、22 例が長期継続投与期に参加した。第 52 週まで試験を完了した被験者は 17 例であり、その全例が第 52 週以降も試験を継続した。

主要投与期では 4 例が試験を中止した。主たる中止理由は有害事象が 2 例、治験実施計画書からの逸脱が 2 例であった。長期継続投与期では合計で 5 例が試験を中止した。主たる理由は有害事象が 2 例、効果不十分が 2 例、及び同意撤回が 1 例であった。

主要投与期では、治験薬が投与された全 27 例を SAF に含めた。このうち、投与後の PVR の測定値が得られなかった 6 例を除いた 21 例を FAS に含めた。長期継続投与期では、移行した全 22 例を長期投与（52 週間）の解析における解析対象集団（L-SAF）に含めた。



引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.1/5, 14.1.1/6, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.1/4, 14.1.1/5

図 2.7.3.2-1 試験 15503 における被験者の内訳（組入れ例）

2.7.3.2.1.2 被験者背景

FAS 及び L-SAF における主な被験者背景を表 2.7.3.2-1に示す。

被験者はすべてアジア人（日本人）であり、女性が 20 例、男性が 1 例であった。平均年齢は 45.8 歳（範囲：20～72 歳）であり、喫煙歴は「なし」20 例、「あり（過去に喫煙していた）」が 1 例であった。

L-SAF における人口統計学的及びベースライン特性の結果は、FAS と同様であった。

表 2.7.3.2-1 試験 15503 における主な被験者背景（FAS 及び L-SAF）

	FAS Iloprost (N=21)	L-SAF Iloprost (N=22)
Sex n (%)		
Female	20 (95.2)	21 (95.5)
Male	1 (4.8)	1 (4.5)
Race n (%)		
ASIAN	21 (100.0)	22 (100.0)
Ethnicity		
NOT HISPANIC OR LATINO	21 (100.0)	22 (100.0)
Age (years)		
n	21	22
Mean	45.8	44.5
SD	16.7	15.8
Min	20	20
Median	45.0	44.0
Max	72	72
Age Group n (%)		
<65 YEARS	19 (90.5)	21 (95.5)
≥ 65 to <75 YEARS	2 (9.5)	1 (4.5)
Weight (kg)		
n	21	22
Mean	54.70	55.52
SD	10.51	9.63
Min	37.6	38.9
Median	52.10	53.95
Max	77.0	77.0
Height (cm)		
n	21	22
Mean	157.96	158.27
SD	6.47	6.19
Min	142.7	142.7
Median	158.20	158.30
Max	169.9	169.9
Body Mass Index (kg/m^2)		
n	21	22
Mean	21.97	22.23
SD	4.48	4.21
Min	15.5	15.5
Median	21.11	21.31
Max	34.2	34.2
History of cigarette n (%)		
NEVER	20 (95.2)	21 (95.5)
FORMER	1 (4.8)	1 (4.5)

FAS: full analysis set, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation.

Body Mass Index: derived from Weight and Height [weight(kg)/(height(m)*height(m))]

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.2/1, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.2/1

FAS 及び L-SAF における PAH の臨床分類を表 2.7.3.2-2に示す。

FAS における PAH の臨床分類では、ダナポイント分類の IPAH が 15 例（71.4%）、HPAH が 1 例（4.8%）、結合組織病に伴う PAH が 4 例（19.0%）及び先天性心疾患に伴う PAH が 1 例（4.8%）であった。PAH の分類別では、IPAH 又は FPAH が 16 例（76.2%）、結合組織病に伴う PAH が 4 例（19.0%）及びその他の PAH が 1 例（4.8%）であった。大半の被験者〔15 例（71.4%）〕は PAH に対して ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤により治療されており、ERA のみで治療されている被験者は 3 例（14.3%）、PDE5 阻害薬のみで治療されている被験者は 1 例（4.8%）であった。PAH に対して未治療であった被験者が 2 例（9.5%）であった。また、FAS の全 21 例の NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢであった。

L-SAF において、PAH の臨床分類は FAS と同様であった。

表 2.7.3.2-2　試験 15503 における PAH に関する臨床分類（FAS 及び L-SAF）

	FAS Iloprost (N=21) n (%)	L-SAF Iloprost (N=22) n (%)
Dana point classification of PAH		
1.1 IDIOPATHIC PAH (IPAH)	15 (71.4)	16 (72.7)
1.2 HERITABLE PAH (HPAH)	1 (4.8)	1 (4.5)
1.4.1 CONNECTIVE TISSUE DISEASE	4 (19.0)	4 (18.2)
1.4.4 CONGENITAL HEART DISEASE	1 (4.8)	1 (4.5)
Subtype of connective tissue disease (Only subjects with 1.4.1 CONNECTIVE TISSUE DISEASE)		
Systemic lupus erythematosus	2 (50.0)	2 (50.0)
Systemic Scleroderma	1 (25.0)	1 (25.0)
Mixed connective tissue disease	1 (25.0)	1 (25.0)
Subtype of congenital heart disease (Only subjects with 1.4.4 CONGENITAL HEART DISEASE)		
Atrial Septal Defect	1 (100.0)	1 (100.0)
Type of PAH		
Idiopathic/Heritable	16 (76.2)	17 (77.3)
Connective tissue disease	4 (19.0)	4 (18.2)
Other forms	1 (4.8)	1 (4.5)
Type of pre-treatment		
Naive	2 (9.5)	2 (9.1)
ERA or PDE5i	4 (19.0)	5 (22.7)
ERA alone	3 (14.3)	3 (13.6)
PDE5i alone	1 (4.8)	2 (9.1)
ERA and PDE5i	15 (71.4)	15 (68.2)
NYHA/WHO class at Baseline		
CLASS Ⅲ	21 (100.0)	22 (100.0)

ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, L-SAF: long-term safety analysis set, NYHA: New York Heart Association, PDE5i: phosphodiesterase 5 inhibitor, PAH: pulmonary arterial hypertension, WHO: World Health Organization.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.2/3, 5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.2/2

FAS 及び L-SAF におけるベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.2-3に示す。

FAS におけるベースライン時の 6 分間歩行距離の平均値±SD は 403.3±77.1m であった。ベースライン時の PVR 及び PVRI の平均値±SD はそれぞれ 601.61±268.59dyn･sec･cm^{-5}及び 927.14±442.10dyn･sec･cm^{-5}･m^2であった。

L-SAF におけるベースライン時の 6 分間歩行距離の平均値±SD は 405.3±74.8m であり、FAS と同様であった。ベースライン時の PVR 及び PVRI の平均値±SD はそれぞれ 659.21±377.74 dyn･sec･cm^{-5}及び 1020.49±585.24dyn･sec･cm^{-5}･m^2であり、L-SAF で値がやや大きかった。

表 2.7.3.2-3 試験 15503 におけるベースライン時の疾患特性（FAS 及び L-SAF）

	FAS Iloprost (N=21)	L-SAF Iloprost (N=22)
6-min walk test (m)		
n	21	22
Mean	403.3	405.3
SD	77.1	74.8
Min	210	210
Median	428.0	424.0
Max	486	486
PVR (dyn･sec･cm^{-5})		
n	21	22
Mean	601.61	659.21
SD	268.59	377.74
Min	221.4	221.4
Median	515.46	522.14
Max	1224.0	1876.8
PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		
n	21	22
Mean	927.14	1020.49
SD	442.10	585.24
Min	341.8	341.8
Median	797.68	840.20
Max	2085.8	2800.2

FAS: full analysis set, Max: maximum, L-SAF: long-term safety analysis set, Min: minimum, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation.
PVRI=PVRxBody surface area
引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.1/1, 14.2.2/1, 14.2.2/35, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.2/1

2.7.3.2.1.3 前治療薬及び併用薬

SAF のベースライン時において、PAH 特異的治療薬では ERA（アンブリセンタン又はボセンタン）が 22 例（81.5%）、PDE5 阻害薬（シルデナフィル又はタダラフィル）が 21 例（77.8%）で使用されおり、一般的治療では利尿薬が 19 例（70.4%）、抗凝固療法が 6 例（22.2%）、カルシウム拮抗薬及びジギタリスが各 3 例（11.1%）で使用されていた。また、酸素療法はベースライン時に 18 例（66.7%）で行われていた。

長期継続投与期において、新たに併用された PAH 特異的治療薬は ERA（アンブリセンタン）の 1 例（被験者番号 200090002）のみであり、L-SAF でも PAH 治療に関する薬剤の併用状況は同様であった（2.7.6.20.2.1.4 参照）。

2.7.3.2.1.4 投与期間及び投与量

治験薬の投与期間は、主要投与期（12 週間）において平均値±SD は 78.4±22.2 日間であり、中央値は 85.0 日間であった。主要投与期を含む長期投与（52 週間）において治験薬の投与期間が 365 日を超えた被験者は 16 例（72.7%）であり、長期投与において、平均値±SD は 331.5±84.8 日間であり、中央値は 366.0 日間であった。

治験薬の平均 1 日投与量の平均値は、主要投与期において維持用量 2.5μg の被験者（4 例）で 14.66～17.50μg、維持用量 5.0μg の被験者（23 例）で 28.70～31.43μg であった。長期投与では、維持用量 2.5μg の被験者（3 例）で 14.63～15.12μg、維持用量 5.0μg の被験者（19 例）で 30.30～31.95μg であった。

治験薬の総投与量の平均値±SD は、主要投与期では維持用量 2.5μg の被験者（4 例）で 1037.50±488.16μg、維持用量 5.0μg の被験者（23 例）で 2479.57±763.89μg であり、中央値はそれぞれ 1226.25 及び 2577.50μg であった。長期投与では、平均値±SD は維持用量 2.5μg の被験者（3 例）で 5547.50±76.28μg、維持用量 5.0μg の被験者（19 例）で 10235.26±3280.54μg であり、中央値はそれぞれ 5582.50μg 及び 11162.50μg であった。

維持用量が決定した後に、2 例で主要投与期に 1 回用量が 5.0μg から 2.5μg に減量された。長期継続投与期への移行後に 1 回用量が変更された被験者はいなかった（投与中断は除く）。

主要投与期を通しての治験薬の平均 1 日吸入回数の平均値±SD は、6.273±0.565 回であり、中央値は 6.012 回であった。長期投与では、平均値±SD は 6.327±0.619 回、中央値は 6.033 回であった。

2.7.3.2.1.5 主要投与期における有効性の結果

2.7.3.2.1.5.1 主要評価項目（PVR）

本試験での主要評価項目は、PVR のベースラインから最終来院（第 12 週の吸入後、LOCF 法）まで変化量とした。

PVR のベースライン及び最終来院での値、並びに最終来院におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-4に示す。

PVR の平均値はベースラインでは 601.61dyn･sec･cm^{-5}、最終来院の吸入前では 594.56dyn･sec･cm^{-5} であった。最終来院の吸入後におけるベースラインからの変化量の平均値は、吸入後 5、15 及び 30 分でそれぞれ－109.18、－73.06 及び－60.34dyn･sec･cm^{-5} であった。ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は、－124.31dyn･sec･cm^{-5} であり、その 95%信頼区間は、－176.80～－72.82dyn･sec･cm^{-5} であった。なお、最良値は吸入後 5、15 及び 30 分のうちの最小値とした。

表 2.7.3.2-4 試験 15503 における PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量（FAS）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
Value at Visit									
Baseline		21	601.61	268.59	221.4	515.46	1224.0		
Last visit	Pre	21	594.56	262.70	193.3	578.09	1168.6		
	5min post	21	492.42	258.07	123.6	454.90	1045.5		
	15min post	21	528.55	246.29	156.9	488.78	1051.2		
	30min post	21	541.27	250.64	142.4	515.72	1110.4		
	Best	21	477.29	250.36	123.6	454.90	1045.5		
	Worst	21	566.96	257.41	156.9	515.72	1110.4		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-7.04	126.64	-210.6	-28.08	275.7	-64.69	50.60
	5min post	21	-109.18	110.08	-352.7	-84.19	31.1	-159.29	-59.07
	15min post	21	-73.06	118.68	-364.7	-52.35	104.4	-127.08	-19.04
	30min post	21	-60.34	105.05	-239.1	-43.60	108.3	-108.15	-12.52
	Best	21	-124.31	115.32	-364.7	-84.19	31.1	-176.80	-71.82
	Worst	21	-34.64	98.47	-201.6	-32.54	108.3	-79.46	10.18

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, PVR: pulmonary vascular resistance, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

Best: smallest value among 5, 15 and 30 min post, Worst: largest value among 5, 15 and 30 min post.

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.1/1

2.7.3.2.1.5.2 有効性副次評価項目

2.7.3.2.1.5.2.1 PVRI

PVRI のベースライン及び最終来院での値、並びに最終来院におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-5に示す。

最終来院の吸入後におけるベースラインからの変化量の平均値は、吸入後 5、15 及び 30 分でそれぞれ－172.58、－116.74 及び－93.45dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}であった。ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は、－194.70dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}であった。

表 2.7.3.2-5 試験 15503 における PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量（FAS）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
Value at Visit									
Baseline		21	927.14	442.10	341.8	797.68	2085.8		
Last visit	Pre	21	914.71	433.44	295.6	922.49	1996.0		
	5min post	21	754.55	417.09	189.1	681.03	1785.6		
	15min post	21	810.39	392.14	239.8	815.84	1795.5		
	30min post	21	833.68	411.87	217.7	817.05	1896.6		
	Best	21	732.44	405.11	189.1	681.03	1785.6		
	Worst	21	869.71	414.39	239.8	827.24	1896.6		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-12.42	192.99	-322.7	-46.26	481.0	-100.27	75.43
	5min post	21	-172.58	172.60	-594.7	-131.46	34.3	-251.15	-94.01
	15min post	21	-116.74	175.07	-551.3	-74.86	109.1	-196.43	-37.05
	30min post	21	-93.45	156.96	-333.2	-63.63	173.8	-164.90	-22.00
	Best	21	-194.70	179.42	-594.7	-131.46	34.3	-276.37	-113.03
	Worst	21	-57.42	145.86	-290.4	-47.60	173.8	-123.82	8.97

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

Best: smallest value among 5, 15 and 30 min post, Worst: largest value among 5, 15 and 30 min post.

PVRI=PVRxBody surface area

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.2/1

2.7.3.2.1.5.2.2 PVR、PVRI 以外の侵襲的な血行力学的パラメータ

PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータについては、イロプロスト吸入後のすべての評価時点において、PAPmean の低下が認められ、ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は－6.75mmHg であった。心拍出量は吸入後 5 分に増加が認められた。PCWP、平均右心房圧（RAPm）及び SVO_2 に大きな変化はみられなかった。平均全身動脈圧、全身血管抵抗（SVR）、全身血管抵抗係数（SVRI）は、最終来院における吸入後のすべての評価時点で低下が認められ、心係数は各評価時点でベースラインとほぼ同様であった。

2.7.3.2.1.5.2.3 6分間歩行距離

6 分間歩行距離のベースライン及び最終来院での値及び最終来院におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-6に示す。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離の平均値±SD は 403.3±77.1m であり、中央値は 428.0m であった。最終来院時における 6 分間歩行距離の平均値は、ベースラインと比較して 36.0m 延長した（中央値では 39.0m の延長）。

表 2.7.3.2-6 試験 15503 における 6 分間歩行距離（m）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値並びに最終来院におけるベースラインからの変化量（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	403.3	77.1	210	428.0	486
Last visit	21	439.3	87.6	219	448.0	565
Change from Baseline						
Last visit	21	36.0	46.4	-103	39.0	150

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD : standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.2/35

2.7.3.2.1.5.2.4 Borg CR 10 スコア

ベースラインにおける Borg CR 10 スコアの平均値は 3.33、中央値は 3.00 であった。最終来院における平均値は 3.26、中央値は 4.00 であり、ベースラインとほぼ同様であった。

2.7.3.2.1.5.2.5 NYHA/WHO 機能分類

各評価時点での NYHA/WHO 機能分類を表 2.7.3.2-7に示す。

すべての被験者はベースラインの NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢであった（表 2.7.3.2-2）。最終来院では 2 例（9.5％）がクラスⅠに、11 例（52.4％）がクラスⅡに改善し、8 例（38.1％）はクラスⅢであった。

表 2.7.3.2-7 試験 15503 における各評価時点での NYHA/WHO 機能分類（FAS）

	Iloprost			
NYHA/WHO class at Baseline	I n/N (%)	II n/N (%)	III n/N (%)	IV n/N (%)
Day 8				
III	0	6/21 (28.6)	15/21 (71.4)	0
Total	0	6/21 (28.6)	15/21 (71.4)	0
Week 4				
III	0	7/21 (33.3)	14/21 (66.7)	0
Total	0	7/21 (33.3)	14/21 (66.7)	0
Week 8				
III	0	8/21 (38.1)	13/21 (61.9)	0
Total	0	8/21 (38.1)	13/21 (61.9)	0
Last visit				
III	2/21 (9.5)	11/21 (52.4)	8/21 (38.1)	0
Total	2/21 (9.5)	11/21 (52.4)	8/21 (38.1)	0

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association, WHO: World Health Organization.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.2/41

2.7.3.2.1.5.2.6 NT-proBNP

ベースラインにおける NT-proBNP の平均値は 462.88pg/mL、中央値は 229.00pg/mL であった。最終来院における平均値は 451.66pg/mL、中央値は 194.00pg/mL であり、最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－11.22pg/mL、中央値は－13.00pg/mL であった。

2.7.3.2.1.5.2.7 臨床的悪化までの期間

主要投与期に臨床的悪化が認められた被験者はいなかった。

2.7.3.2.1.5.2.8 死亡

主要投与期に死亡した被験者はいなかった。

2.7.3.2.1.5.2.9 肺又は心肺移植の必要性

主要投与期に肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった。

2.7.3.2.1.5.2.10 QOL スコア

解析に際して、EQ-5D（descriptive health profile）は 5 つの質問項目に対する回答〔各項目についてそれぞれ 3 段階で回答（1、2 又は 3 を選択）する〕からスコアを算出した。スコアの合計は、－0.594（最も悪い状態：5 つの質問項目に対する回答がすべて 3）から＋1.00（最もよい状態：5 つの質問項目に対する回答がすべて 1）の範囲となる。スコアの上昇は QOL の改善を示す。

ベースラインにおける EQ-5D（descriptive health profile）の平均値は 0.8264、中央値は 0.8140 であった。最終来院における平均値は 0.8584、中央値は 0.8500 であり、ベースラインとほぼ同様であった。

EQ-5D〔visual analogue scale（VAS）〕のスケールは、0（想像できる最も悪い健康状態）から 100（想像できる最も良い健康状態）の範囲である。

ベースラインにおける EQ-5D（VAS）の平均値は 80.1、中央値は 80.0 であり、最終来院における平均値は 69.6、中央値は 71.0 であった。最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－10.5、中央値は－10.0 であり、悪化が認められた。なお、1 例では第 12 週の EQ-5D（VAS）を 60 ではなく、誤って 6 と入力されていることが判明した（Errata list, 5.3.5.2.1 PH-37850/Section 16.1.9.2）。

LPH（total score）は 21 項目の質問に対する回答〔それぞれ 0（最良）から 5（最悪）で回答〕の合計として算出される。したがって、LPH（total score）は 0 から 105 の範囲となり、全体の結果として 0 が最良の値、105 が最悪の値となる。

ベースラインにおける LPH（total score）の平均値は 17.6、中央値は 15.0 であり、最終来院における平均値は 15.4、中央値は 13.0 であった。最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－2.2 であった。

2.7.3.2.1.5.3　部分集団解析

2.7.3.2.1.5.3.1　PVR 及び PVRI

主要評価項目である PVR について、年齢区分別（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満）、PAH 分類別（IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH）、PAH 特異的治療薬の併用別（未治療／ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤による治療／ERA のみによる治療／PDE5 阻害薬のみによる治療／ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤による治療）、維持用量別（2.5μg／5.0μg）、及びベースラインの PVR 別（500dyn･sec･cm^{-5} 未満／500dyn･sec･cm^{-5} 以上）の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-8に示す。

PVR のベースラインから最終来院（吸入後）までの変化量の最良値は、PAH 特異的治療薬の併用別を含むすべての部分集団において一貫して低下がみられた。なお、維持用量別の部分集団における PVR のベースラインからの変化量は、「5.0μg」の部分集団（18 例）では「2.5μg」の部分集団（3 例）よりやや大きく低下し、それぞれの変化量の平均値は－135.99 及び－54.24dyn･sec･cm^{-5} であった。

同様に、PVRI の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-9に示す。

表 2.7.3.2-8　試験 15503 における部分集団別の PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

			n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change Lower	95% CI for mean change Upper
Age Group										
	< 65 YEARS	Baseline	19	607.97	282.01	221.4	515.46	1224.0		
		Change from Baseline (Best)	19	-128.66	120.69	-364.7	-86.23	31.1	-186.83	-70.49
	≥ 65 to <75 YEARS	Baseline	2	541.11	56.20	501.4	541.11	580.9		
		Change from Baseline (Best)	2	-83.01	1.66	-84.2	-83.01	-81.8	-97.93	-68.09
Type of PAH										
	Idiopathic/Heritable	Baseline	16	592.67	267.28	221.4	522.14	1224.0		
		Change from Baseline (Best)	16	-104.44	105.76	-332.4	-83.01	31.1	-160.80	-48.08
	Connective tissue disease	Baseline	4	540.46	261.26	317.9	462.73	918.5		
		Change from Baseline (Best)	4	-181.43	153.60	-364.7	-158.71	-43.6	-425.85	62.99
	Other forms	Baseline	1	989.15	-	989.2	989.15	989.2		
		Change from Baseline (Best)	1	-213.82	-	-213.8	-213.82	-213.8	-	-
Type of pre-treatment										
	Naïve	Baseline	2	416.66	139.72	317.9	416.66	515.5		
		Change from Baseline (Best)	2	-17.49	68.70	-66.1	-17.49	31.1	-634.73	599.74
	ERA or PDE5i	Baseline	4	711.23	384.36	290.5	709.94	1134.5		
		Change from Baseline (Best)	4	-167.51	150.78	-364.7	-141.19	-23.0	-407.44	72.42
	ERA alone	Baseline	3	570.13	319.60	290.5	501.37	918.5		
		Change from Baseline (Best)	3	-156.51	182.69	-364.7	-81.84	-23.0	-610.34	297.33
	PDE5i alone	Baseline	1	1134.55	-	1134.5	1134.55	1134.5		
		Change from Baseline (Best)	1	-200.54	-	-200.5	-200.54	-200.5	-	-
	ERA and PDE5i	Baseline	15	597.03	248.32	221.4	528.83	1224.0		
		Change from Baseline (Best)	15	-127.04	107.78	-332.4	-86.23	7.2	-186.72	-67.35
Maintenance dose										
	2.5 µg	Baseline	3	523.23	217.12	317.9	501.37	750.4		
		Change from Baseline (Best)	3	-54.24	35.04	-81.8	-66.07	-14.8	-141.28	32.79
	5.0 µg	Baseline	18	614.67	279.39	221.4	522.14	1224.0		
		Change from Baseline (Best)	18	-135.99	120.37	-364.7	-91.98	31.1	-195.85	-76.13

表 2.7.3.2-8　試験 15503 における部分集団別の PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change Lower	95% CI for mean change Upper
PVR at baseline									
< 500 dyn･sec･cm^{-5}	Baseline	9	401.96	97.58	221.4	452.49	475.0		
	Change from Baseline (Best)	9	-113.86	103.39	-283.6	-66.07	-0.6	-193.33	-34.38
≥ 500 dyn･sec･cm^{-5}	Baseline	12	751.34	259.17	501.4	665.65	1224.0		
	Change from Baseline (Best)	12	-132.16	127.46	-364.7	-85.21	31.1	-213.14	-51.17

CI: confidence interval, ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, PVR: pulmonary vascular resistance, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Maintenance dose: first dose per inhalation at Day 2.

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

Best: smallest value among 5, 15 and 30 min post-inhalations.

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.3/1, Table 14.2.3/3, Table 14.2.3/5, Table 14.2.3/7, Table 16.1.9.4.2/10 (additional analysis)

表 2.7.3.2-9　試験 15503 における部分集団別の PVRI（dyn·sec·cm^{-5}·m^2）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change Lower	95% CI for mean change Upper
Age Group									
< 65 YEARS	Baseline	19	943.52	462.73	341.8	803.60	2085.8		
	Change from Baseline (Best)	19	-201.86	187.61	-594.7	-132.76	34.3	-292.28	-111.43
≥ 65 to <75 YEARS	Baseline	2	771.46	37.09	745.2	771.46	797.7		
	Change from Baseline (Best)	2	-126.69	6.75	-131.5	-126.69	-121.9	-187.32	-66.06
Type of PAH									
Idiopathic/Heritable	Baseline	16	926.03	457.56	341.8	800.64	2085.8		
	Change from Baseline (Best)	16	-168.45	170.21	-594.7	-126.69	34.3	-259.15	-77.75
Connective tissue disease	Baseline	4	805.52	389.56	488.5	680.18	1373.2		
	Change from Baseline (Best)	4	-272.56	232.54	-551.3	-237.64	-63.6	-642.58	97.47
Other forms	Baseline	1	1431.31	-	1431.3	1431.31	1431.3		
	Change from Baseline (Best)	1	-303.20	-	-303.2	-303.20	-303.2	-	-
Type of pre-treatment									
Naïve	Baseline	2	646.07	222.77	488.5	646.07	803.6		
	Change from Baseline (Best)	2	-32.39	94.25	-99.0	-32.39	34.3	-879.15	814.37
ERA or PDE5i	Baseline	4	1138.20	621.18	490.7	1085.43	1891.3		
	Change from Baseline (Best)	4	-264.41	226.10	-551.3	-231.48	-43.3	-624.18	95.37
ERA alone	Baseline	3	887.18	448.01	490.7	797.68	1373.2		
	Change from Baseline (Best)	3	-242.04	271.44	-551.3	-131.46	-43.3	-916.35	432.26
PDE5i alone	Baseline	1	1891.29	-	1891.3	1891.29	1891.3		
	Change from Baseline (Best)	1	-331.49	-	-331.5	-331.49	-331.5	-	-
ERA and PDE5i	Baseline	15	908.33	410.60	341.8	793.10	2085.8		
	Change from Baseline (Best)	15	-197.75	170.99	-594.7	-132.76	15.1	-292.44	-103.06
Maintenance dose									
2.5 µg	Baseline	3	763.94	260.17	488.5	797.68	1005.6		
	Change from Baseline (Best)	3	-92.28	42.96	-131.5	-99.03	-46.3	-198.99	14.43
5.0 µg	Baseline	18	954.33	465.29	341.8	798.35	2085.8		
	Change from Baseline (Best)	18	-211.77	188.40	-594.7	-142.76	34.3	-305.46	-118.08

表 2.7.3.2-9　試験 15503 における部分集団別の PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change Lower	95% CI for mean change Upper
PVR at baseline									
< 500 dyn･sec･cm^{-5}	Baseline	9	607.32	139.10	341.8	656.11	793.1		
	Change from Baseline (Best)	9	-167.56	146.08	-394.3	-112.07	6.6	-279.85	-55.28
≥ 500 dyn･sec･cm^{-5}	Baseline	12	1166.99	441.41	745.2	991.56	2085.8		
	Change from Baseline (Best)	12	-215.05	204.83	-594.7	-132.11	34.3	-345.19	-84.90

CI: confidence interval, ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement.

Maintenance dose: first dose per inhalation at Day 2.

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

Best: smallest value among 5, 15 and 30 min post-inhalations.

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.3/9, Table 14.2.3/11, Table 14.2.3/13, Table 14.2.3/15, Table 16.1.9.4.2/11 (additional analysis)

2.7.3.2.1.5.3.2　6分間歩行距離

6 分間歩行距離について、年齢区分別（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満）、PAH 分類別（IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH）、PAH 特異的治療薬の併用別（未治療／ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤による治療／ERA のみによる治療／PDE5 阻害薬のみによる治療／ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤による治療）、維持用量別（2.5μg／5.0μg）、及びベースラインの PVR 別（500dyn･sec･cm^{-5}未満／500dyn･sec･cm^{-5}以上）の部分集団の結果を表 2.7.3.2-10に示す。

PAH 分類別及び PAH 特異的治療薬の併用別を含むほとんどの部分集団において、6 分間歩行距離はベースラインよりも延長した。一方、被験者が少ない部分集団における 6 分間歩行距離の変化はやや異なっており、6 分間歩行距離のベースラインからの最終来院までの変化量の平均値は「65 歳以上 75 歳未満」の部分集団（2 例）では－46.5m、維持用量「2.5μg」の部分集団（3 例）では－0.3m であった。これらの違いは、部分集団に含まれる被験者数が少ないことによる可能性が考えられた。なお、これら 2 つの部分集団には、6 分間歩行距離がベースラインと比較して 103m 短縮した被験者（被験者番号 20017001）が含まれている。治験責任（分担）医師は、当該被験者の PAH が悪化したのではなく、ベースラインで使用していた酸素供給装置が第 12 週の検査時において使用できなかったために 6 分間歩行距離が悪化した可能性があると判断している。

表 2.7.3.2-10 試験 15503 における部分集団別の 6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change Lower	95% CI for mean change Upper
Age Group									
< 65 YEARS	Baseline	19	409.9	78.0	210	438.0	486		
	Change from Baseline (Last visit)	19	44.7	34.7	0	40.0	150	27.9	61.4
≥ 65 to <75 YEARS	Baseline	2	341.0	26.9	322	341.0	360		
	Change from Baseline (Last visit)	2	-46.5	79.9	-103	-46.5	10	-764.4	671.4
Type of PAH									
Idiopathic/Heritable	Baseline	16	396.1	85.4	210	428.0	486		
	Change from Baseline (Last visit)	16	36.4	52.3	-103	39.5	150	8.6	64.3
Connective tissue disease	Baseline	4	426.3	43.7	377	426.5	475		
	Change from Baseline (Last visit)	4	25.8	13.1	10	25.5	42	4.9	46.6
Other forms	Baseline	1	428.0	-	428	428.0	428		
	Change from Baseline (Last visit)	1	70.0	-	70	70.0	70	-	-
Type of pre-treatment									
Naïve	Baseline	2	342.5	187.4	210	342.5	475		
	Change from Baseline (Last visit)	2	87.5	88.4	25	87.5	150	-706.6	881.6
ERA or PDE5i	Baseline	4	427.5	71.1	322	459.0	470		
	Change from Baseline (Last visit)	4	17.0	85.0	-103	38.0	95	-118.2	152.2
ERA alone	Baseline	3	413.3	79.9	322	448.0	470		
	Change from Baseline (Last visit)	3	6.0	100.5	-103	26.0	95	-243.7	255.7
PDE5i alone	Baseline	1	470.0	-	470	470.0	470		
	Change from Baseline (Last visit)	1	50.0	-	50	50.0	50	-	-
ERA and PDE5i	Baseline	15	405.0	64.8	270	418.0	486		
	Change from Baseline (Last visit)	15	34.2	22.2	0	39.0	77	21.9	46.5
Maintenance dose									
2.5 µg	Baseline	3	427.3	91.4	322	475.0	485		
	Change from Baseline (Last visit)	3	-0.3	92.6	-103	25.0	77	-230.5	229.8
5.0 µg	Baseline	18	399.3	76.7	210	423.0	486		
	Change from Baseline (Last visit)	18	42.1	35.4	0	39.5	150	24.4	59.7

表 2.7.3.2-10 試験 15503 における部分集団別の 6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change Lower	95% CI for mean change Upper
PVR at baseline									
< 500 dyn·sec·cm^{-5}	Baseline	9	403.6	73.8	270	405.0	480		
	Change from Baseline (Last visit)	9	37.2	26.5	9	40.0	95	16.9	57.6
≥ 500 dyn·sec·cm^{-5}	Baseline	12	403.2	82.7	210	433.0	486		
	Change from Baseline (Last visit)	12	35.1	58.4	-103	35.0	150	-2.0	72.2

CI: confidence interval, ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, PVR: pulmonary vascular resistance, SD: standard deviation.

Last visit: last observed post-baseline measurement

Maintenance dose: first dose per inhalation at Day 2.

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.3/33, Table 14.2.3/35, Table 14.2.3/37, Table 14.2.3/39, Table 16.1.9.4.2/14 (additional analysis)

2.7.3.2.1.6 長期投与（52 週間）における有効性の結果

本項では L-SAF を対象に、長期投与（52 週間、主要投与期 12 週間＋長期継続投与期 40 週間）の有効性の結果を示す。長期継続投与期の最終来院は第 52 週又は中止時を示す。

2.7.3.2.1.6.1.1 6 分間歩行距離

6 分間歩行距離の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-11に示す。

6 分間歩行距離の平均値±SD 及び中央値は、第 52 週ではそれぞれ 443.1±69.4m 及び 452.0m、最終来院ではそれぞれ 443.9±89.7m 及び 450.5m であった。ベースラインからの変化量の平均値は、第 52 週では 36.7m、最終来院では 38.6m であった。いずれの値も主要投与期の最終来院とほぼ同様であった。

表 2.7.3.2-11 試験 15503 における 6 分間歩行距離（m）及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change	
							Lower	Upper
Value at Visit								
Baseline	22	405.3	74.8	210	424.0	486		
Week 12	22	439.8	84.7	219	446.5	565		
Week 52	17	443.1	69.4	314	452.0	555		
Last visit	22	443.9	89.7	279	450.5	615		
Change from Baseline								
Week 12	22	34.5	45.9	-103	35.0	150		
Week 52	17	36.7	35.0	-6	26.0	110		
Last visit	22	38.6	50.4	-48	26.0	145	16.2	61.0

CI: Confidence Interval, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

95%CI: two-sided 95% confidence interval calculated by one-sample t-statistics

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.2/1

2.7.3.2.1.6.1.2 Borg CR 10 スコア

第 52 週における Borg CR 10 スコアの平均値は 3.06、中央値は 3.00、最終来院における平均値は 2.98、中央値は 3.00 であり、主要投与期の最終来院と同様にベースラインからの変化はなかった。

2.7.3.2.1.6.1.3 NYHA/WHO 機能分類

NYHA/WHO 機能分類を表 2.7.3.2-12に示す。

最終来院（第 52 週又は中止時）までに NYHA/WHO 機能分類がベースラインから改善した被験者は 10 例（45.5%）であり、試験期間（第 52 週まで）を通して NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して悪化した被験者はいなかった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-12 試験 15503 における NYHA/WHO 機能分類－長期投与（52 週間）（L-SAF）

	Iloprost (N=22)			
NYHA/WHO class at Baseline	I n/N (%)	II n/N (%)	III n/N (%)	IV n/N (%)
WEEK 12				
III	2/22 (9.1)	12/22 (54.5)	8/22 (36.4)	0
Total	2/22 (9.1)	12/22 (54.5)	8/22 (36.4)	0
WEEK 16				
III	1/22 (4.5)	10/22 (45.5)	11/22 (50.0)	0
Total	1/22 (4.5)	10/22 (45.5)	11/22 (50.0)	0
Week 28				
III	1/18 (5.6)	7/18 (38.9)	10/18 (55.6)	0
Total	1/18 (5.6)	7/18 (38.9)	10/18 (55.6)	0
Week 40				
III	1/18 (5.6)	8/18 (44.4)	9/18 (50.0)	0
Total	1/18 (5.6)	8/18 (44.4)	9/18 (50.0)	0
Week 52				
III	3/17 (17.6)	4/17 (23.5)	10/17 (58.8)	0
Total	3/17 (17.6)	4/17 (23.5)	10/17 (58.8)	0
Last visit				
III	3/22 (13.6)	7/22 (31.8)	12/22 (54.5)	0
Total	3/22 (13.6)	7/22 (31.8)	12/22 (54.5)	0

L-SAF: long-term safety analysis set, NYHA: New York Heart Association, WHO: World Health Organization

Last visit: last observed post-baseline measurement

Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.2/5

2.7.3.2.1.6.1.4 NT-proBNP

第 52 週における NT-proBNP の平均値は 291.63pg/mL、中央値は 212.00pg/mL であり、ベースラインからの変化量の平均値は－42.20pg/mL、中央値は－13.70pg/mL であった。最終来院における平均値は 407.62pg/mL、中央値は 278.00pg/mL であり、ベースラインからの変化量の平均値は－114.99pg/mL、中央値は－13.70pg/mL であった。

2.7.3.2.1.6.1.5 臨床的悪化までの時間

長期投与（52 週間）において、臨床的悪化が認められた被験者はいなかった。

2.7.3.2.1.6.1.6 死亡

長期投与（52 週間）において、死亡した被験者はいなかった。

2.7.3.2.1.6.1.7 肺又は心肺移植の必要性

長期投与（52 週間）において、肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった。

2.7.3.2.1.6.1.8 QOL スコア

EQ-5D（descriptive health profile）では、第 52 週における平均値は 0.8480、中央値は 0.8310 であり、ベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0.0192 及び 0.0000 であった。最終来院における平均値は 0.8208、中央値は 0.8310 であり、ベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 0.0134 及び 0.0000 であった。

EQ-5D（VAS）では、第 52 週における平均値は 74.9、中央値は 80.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－0.5、中央値は 0.0 であった。最終来院における平均値は 70.4、中央値は 80.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－6.3、中央値は－0.5 であった。

LPH（total score）では、第 52 週における平均値は 20.2、中央値は 23.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－1.2、中央値は－4.0 であった。最終来院における平均値は 19.4、中央値は 22.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－1.2、中央値は－2.0 であった。

長期投与後の QOL スコアは、いずれの値も主要投与期の最終来院とほぼ同様であった。

2.7.3.2.1.7 結論

主要投与期（12 週間）

主要評価項目である最終来院（吸入後）における PVR のベースラインからの変化量について、FAS での変化量の最良値（平均値）は－124.31dyn･sec･cm^{-5} であり、その 95％信頼区間は－176.80～－71.82 dyn･sec･cm^{-5} であった。変化量の平均値は、吸入後 5、15 及び 30 分でそれぞれ－109.18、－73.06 及び－60.34dyn･sec･cm^{-5} であった。

副次評価項目の PVRI についても、FAS でのベースラインからの変化量の平均値は、吸入後 5、15 及び 30 分でそれぞれ－172.58、－116.74 及び－93.45dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であり、変化量の最良値（平均値）は－194.70dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であった。

PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータについては、イロプロスト吸入後のすべての評価時点において PAPmean の低下が認められ、ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は－6.75mmHg であった。心拍出量は吸入後 5 分に増加が認められた。PCWP、RAPm 及び SVO_2 に大きな変化はみられなかった。平均全身動脈圧、SVR 及び SVRI は、最終来院における吸入後のすべての評価時点で低下が認められ、心係数は各評価時点でベースラインとほぼ同様であった。

6 分間歩行距離は、最終来院までに平均値で 36.0m、中央値で 39.0m 延長した。

最終来院において、NYHA/WHO 機能分類が改善した被験者の割合は 61.9％であり、主要投与期を通して NYHA/WHO 機能分類が悪化した被験者はいなかった。

最終来院の Borg CR 10 スコア及び NT-proBNP は、ベースラインと比較してほとんど変化がなかった。

最終来院の EQ-5D（descriptive health profile）及び LPH は、ベースラインと比較してほとんど変化がなかった。なお、FAS の 21 例中、12 例で EQ-5D（VAS）はベースラインから低下がみられた*。この 12 例の他の有効性評価項目ではベースラインと比べて、6MWD はうち 10 例が改善、投与 5 分後の PVR は 10 例が改善、NYHA/WHO 機能分類は 7 例が改善し他の 5 例では維持されていた。また、別の QOL の指標である LPH 質問票スコアでは、12 例中 5 例で改善し 1 例が維持されていた。このように、EQ-5D（VAS）に変化があった被験者では他のパラメータの多くが改善を示しており、EQ-5D（VAS）で低下がみられた理由は不明であった。

＊ EQ-5D（VAS）がベースラインから低下していた 13 例のうち、被験者番号 200010002 では、第 12 週の EQ-5D（VAS）を 60 ではなく、誤って 6 と入力されていることが判明した。この被験者のベースライン値は 60 であり、スコアが維持されていた。

最終来院における Borg CR 10 スコア、NT-proBNP 及び QOL スコアについても、主要投与期終了時と同様の結果であった。

部分集団解析の結果、ベースラインから最終来院（吸入後）までの PVR の変化量の最良値は、PAH 分類別及び PAH 特異的治療薬の併用別を含むすべての部分集団において一貫して低下した。また、6 分間歩行距離はほとんどの部分集団においてベースラインよりも延長した。なお、一部の部分集団は被験者数が少ないことから、結果の解釈は困難であった。

長期投与（52 週間）

52 週間の長期投与において、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類、Borg CR 10 スコア、NT-proBNP 及び QOL スコアは、主要投与期の最終来院の結果とほぼ同様であった。また、臨床的悪化を示した被験者、死亡した被験者、肺又は心肺移植が必要となった被験者もいなかった。

まとめ

本試験は小規模な非盲検、非対照試験であるが、日本人被験者にイロプロストを吸入投与したときの治療上のベネフィットが確認された。PVR、6 分間歩行距離、及びその他の有効性評価項目（血行力学的パラメータ、NYHA/WHO 機能分類クラス等）は、12 週間にわたり改善した。また、52 週間のイロプロスト投与の結果から長期投与による効果の維持が示唆された。なお、本試験に組入れられた日本人被験者の約 90%は、イロプロストの吸入投与を開始する前に既に PAH に対する特異的な治療を受けていた（約 70%は ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤に既治療）。

2.7.3.2.2 PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218）

参照項目：2.7.6.17

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3.2-2（主要投与期）及び図 2.7.3.2-3（フォローアップ期）に示す。

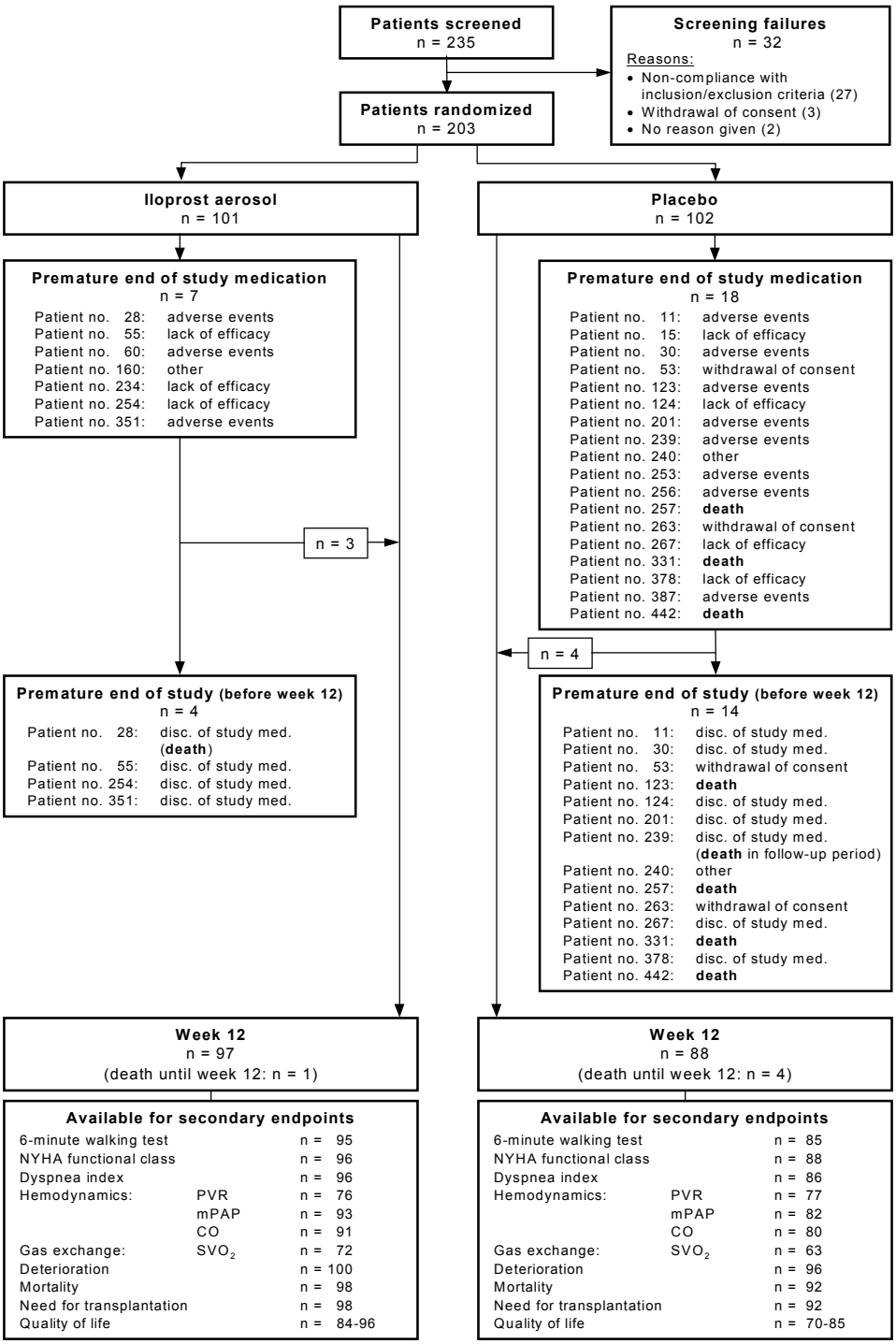
スクリーニングの結果に基づいて、235 例のうち 203 例（イロプロスト群 101 例、プラセボ群 102 例）が本試験に組入れられ、治験薬の投与を受けた。スクリーニング不適格例 32 例は主に選択基準／除外基準を満たさなかったことによるものであった。

主要投与期では、イロプロスト群の 4 例及びプラセボ群の 14 例が試験を中止し、フォローアップ期に移行した被験者はそれぞれ 97 例及び 88 例であった。

フォローアップ期では、イロプロスト群の 5 例（被験者番号 245 を除く）及びプラセボ群の 9 例が試験を中止し、第 16 週を完了した被験者はそれぞれ 91 例及び 79 例であった。

ITT には、無作為割付けされたすべての被験者〔203 例（イロプロスト群 101 例、プラセボ群 102 例)〕が含まれた。ITT は有効性の主要解析に使用した。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、192 例（イロプロスト群 98 例、プラセボ群 94 例）で構成された。合計で 11 例（被験者番号 11、30、53、55、124、160、234、240、253、256 及び 267）は PPS から除外された。

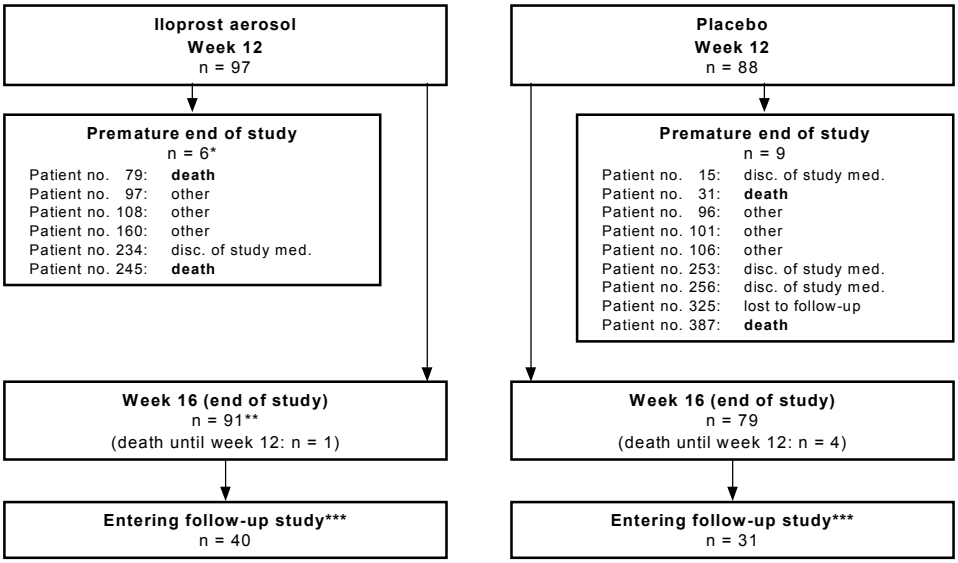
本試験に組入れられた全体集団の 203 例のうち、146 例（イロプロスト群 68 例、プラセボ群 78 例）が PAH を有する被験者であった。PAH 部分集団では、124 例（62 例、62 例）が試験を完了した。



CO: cardiac output, ITT: intention-to-treat, mPAP (PAPmean): mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, SVO_2: mixed venous oxygen saturation.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/ TF2

図 2.7.3.2-2 試験 ME97218 における被験者の内訳－主要投与期（ITT）



ITT: intention-to-treat, SAE: serious adverse event.

* 投与期間終了 3 週間後に SAE が認められ、予定していたフォローアップに来院せず、投与期間終了約 6 週間後、SAE により死亡した被験者番号 245 を含む（**では含んでいない）。

***本試験の参加 11 ヵ国中 7 ヵ国（ベルギー、フランス、イタリア、オランダ、スペイン、ポーランド及びポルトガル）がフォローアップ期に参加した。

引用元：5.3.5.1.5 A02997/ TF3

図 2.7.3.2-3 試験 ME97218 における被験者の内訳－フォローアップ期（ITT）

2.7.3.2.2.2 被験者背景

試験 ME97218 における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-13に示す。

全体集団、PAH 部分集団共に、女性、白人の割合が高かった。平均年齢は、全体集団のイロプロスト群で 51.2 歳（範囲：20～70 歳）、プラセボ群で 52.8 歳（23～70 歳）であり、PAH 部分集団のイロプロスト群で 48.7 歳（範囲：20～69 歳）、プラセボ群で 51.8 歳（23～70 歳）であった。また、喫煙習慣がない被験者の割合が両群共に高かった。

ベースライン時の NYAH/WHO 機能分類は、全体集団のイロプロスト群ではクラスⅢの被験者が 60 例（59.4%）、クラスⅣの被験者が 41 例（40.6%）であり、プラセボ群ではクラスⅢの被験者が 59 例（57.8%）、クラスⅣの被験者が 43 例（42.2%）であった。PAH 部分集団のイロプロスト群ではクラスⅢの被験者が 40 例（58.8%）、クラスⅣの被験者が 28 例（41.2%）であり、プラセボ群ではクラスⅢの被験者が 46 例（59.0%）、クラスⅣの被験者が 32 例（41.0%）であった。

ベースライン時の 6 分間歩行距離の平均値±SD は、全体集団のイロプロスト群で 332.386±92.755m、プラセボ群で 315.199±96.235m であり、PAH 部分集団のイロプロスト群で 335.510±98.018m、プラセボ群で 315.279±93.138m であった。

ベースライン時の PVR の平均値±SD は、全体集団のイロプロスト群で 1029.143±389.912dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 1041.073±493.435dyn･sec･cm^{-5} であり、PAH 部分集団のイロプロスト群で 1007.594±393.132dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 1048.041±522.664dyn･sec･cm^{-5} であった。

表 2.7.3.2-13 試験 ME97218 における人口統計学的及びベースライン特性（ITT）

		All subjects		PAH subjects	
		Iloprost	Placebo	Iloprost	Placebo
Age	N	101	102	68	78
(years)	Mean	51.2	52.8	48.7	51.8
	SD	13.2	12.0	14.1	12.0
	Min	20	23	20	23
	Median	55.0	56.0	53.5	54.5
	Max	70	70	69	70
Weight	N	101	102	68	78
(kg)	Mean	71.26	72.56	71.62	72.27
	SD	14.57	13.85	15.61	14.57
	Min	44.0	47.0	44.0	47.0
	Median	70.00	72.50	70.30	70.65
	Max	116.5	122.0	116.5	122.0
Height	N	101	102	68	78
(cm)	Mean	166.07	165.63	166.33	165.16
	SD	9.25	8.96	9.39	9.31
	Min	145.0	143.0	148.0	143.0
	Median	165.00	165.00	165.50	164.00
	Max	188.0	188.0	188.0	188.0
Sex	N (%)	101 (100.0)	102 (100.0)	68 (100.0)	78 (100.0)
n (%)	Male	32 (31.7)	34 (33.3)	23 (33.8)	24 (30.8)
	Female	69 (68.3)	68 (66.7)	45 (66.2)	54 (69.2)
	UNK	0	0	0	0
Ethnic group	N (%)	101 (100.0)	102 (100.0)	68 (100.0)	78 (100.0)
n (%)	Caucasian	100 (99.0)	95 (93.1)	68 (100.0)	73 (93.6)
	Black	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.3)
	Hispanic	0	3 (2.9)	0	3 (3.8)
	Asian	0	1 (1.0)	0	0
	Other	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
	ND/UNK/NA	0	0	0	0
Smoking habit	N (%)	101 (100.0)	102 (100.0)	68 (100.0)	78 (100.0)
n (%)	No	94 (93.1)	99 (97.1)	61 (89.7)	76 (97.4)
	Yes	7 (6.9)	3 (2.9)	7 (10.3)	2 (2.6)
	ND/UNK/NA	0	0	0	0
NYHA/WHO class	N (%)	101 (100.0)	102 (100.0)	68 (100.0)	78 (100.0)
n (%)	Ⅰ	0	0	0	0
	Ⅱ	0	0	0	0
	Ⅲ	60 (59.4)	59 (57.8)	40 (58.8)	46 (59.0)
	Ⅳ	41 (40.6)	43 (42.2)	28 (41.2)	32 (41.0)

表 2.7.3.2-13 試験 ME97218 における人口統計学的及びベースライン特性（ITT）（続き）

		All subjects		PAH subjects	
		Iloprost	Placebo	Iloprost	Placebo
6-min walk test (m)	N	101	102	68	78
	Mean	332.386	315.199	335.510	315.279
	SD	92.755	96.235	98.018	93.138
	Min	110.00	84.00	110.00	84.00
	Median	340.000	320.500	338.000	320.500
	Max	490.00	502.00	488.00	502.00
PVR ($dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$)	N	91	96	64	74
	Mean	1029.143	1041.073	1007.594	1048.041
	SD	389.912	493.435	393.132	522.664
	Min	211.00	309.00	211.00	330.00
	Median	977.000	971.500	973.000	976.500
	Max	2031.00	3692.00	2031.00	3692.00
PVRI ($dyn \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^2$)	N	91	96	64	74
	Mean	1819.198	1831.750	1787.406	1831.473
	SD	665.691	774.774	686.894	810.018
	Min	383.00	596.00	383.00	599.00
	Median	1852.000	1761.000	1807.500	1761.000
	Max	3806.00	5411.00	3806.00	5411.00

ITT: intention-to-treat, Max: maximum, Min: minimum. ND/UNK/NA: not determined/unknown/not available, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation, UNK: unknown, WHO: World Health Organization.

PVRI=PVRxBody surface area

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 3, 4, 5, 26, 43, 62, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.1/22, 14.1/32, 14.1/36, 14.1/133, 14.2/31, 14.2/87, 14.2/88

2.7.3.2.2.3 前治療薬及び併用薬

全体集団では、スクリーニング時の併用薬として抗凝固療法（83.7%）、利尿薬（64.5%）及びカルシウム拮抗薬（37.9%）が多く使用されていた。また、長期酸素療法は 44.3%で行われていた。

PAH 部分集団では、スクリーニング時の併用薬として抗凝固療法（77.4%）、利尿薬（61.0%）及びカルシウム拮抗薬（41.1%）が多く使用されていた。また、長期酸素療法は 45.2%で行われていた。

2.7.3.2.2.4 投与期間及び投与量

全体集団ではイロプロスト群の 85.0～91.8%及びプラセボ群の 80.8～91.0%で、PAH 部分集団ではイロプロスト群の 85.1～95.4%及びプラセボ群の 84.2～94.8%で治験実施計画書の規定どおりの 1 日投与量が投与された。

全体集団、PAH 部分集団共に、第 8 日から第 12 週におけるイロプロストの 1 日投与量の中央値は、イロプロスト群ではすべて評価時点（中止時来院を除く）において 30μg であり、その範囲は 12.5～45μg であった。24 時間あたりの吸入回数の中央値はすべての評価時点で 6 回であり、その範囲は 5～9 回であった。投与期の第 8 日から第 12 週の間のイロプロストの 1 回用量は、大多数の被験者（全体集団の 89～93%、PAH 部分集団の 89.6～94.0%）において 5μg であった。また、プラセボ群では、1 日投与量の中央値は各評価時点で 30～45μg であった。24 時間あたりの吸入回数の中央値は各評価時点で 6～9 回であり、高いコンプライアンスを示した。

2.7.3.2.2.5 有効性の結果

2.7.3.2.2.5.1 有効性主要評価項目

本試験の有効性主要評価項目は以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者（複合エンドポイントに基づいたレスポンダー）の割合とした。

- 第 12 週の 6 分間歩行距離が投与開始前（ベースライン）と比較して 10%以上改善すること
- 第 12 週の NYHA/WHO 機能分類が投与開始前（ベースライン）と比較して 1 クラス以上改善すること
- 第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められないこと

複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合を表 2.7.3.2-14に示す。

複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合（第 12 週）は、全体集団のイロプロスト群で 16.8%（17／101 例）、プラセボ群で 4.9%（5／102 例）であり〔(p＝0.007、PH の分類及び NYHA/WHO 機能分類を層とした Mantel-Haenszel 検定、Mantel-Haenszel 法のオッズ比 3.970（95%信頼区間 1.466～10.750）〕、PAH 部分集団のイロプロスト群で 19.1%（13／68 例）、プラセボ群で 3.8%（3／78 例）であった。イロプロスト群ではプラセボ群と比較してレスポンダーの割合が高かった。

表 2.7.3.2-14 試験 ME97218 における複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合（ITT）

	All subjects		PAH subjects	
	Iloprost N=101	Placebo N=102	Iloprost N=68	Placebo N=78
Responders	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Week 4	11 (10.9)	4 (3.9)	10 (14.7)	3 (3.8)
Week 8	13 (12.9)	4 (3.9)	12 (17.6)	2 (2.6)
Week 12	17 (16.8)	5 (4.9)	13 (19.1)	3 (3.8)

ITT: intention-to-treat, PAH: pulmonary arterial hypertension.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 40, 41, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/2, 14.2/21

複合エンドポイントに関する各項目の要約を表 2.7.3.2-15に示す。

全体集団では、6 分間歩行距離が 10%以上改善した被験者の割合（イロプロスト群 37.6%、プラセボ群 25.5%）及び NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者の割合（24.8%、12.7%）はイロプロスト群で高かった。一方、第 12 週までに PH の臨床的悪化が認められた被験者の割合（5.0%、8.8%）及び第 12 週までに死亡した被験者の割合（1.0%、3.9%）はプラセボ群で高かった。

PAH 部分集団では、6 分間歩行距離が 10%以上改善した被験者の割合（イロプロスト群 42.6%、プラセボ群 25.6%）及び NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者の割合（25.0%、7.7%）はイロプロスト群で高かった。一方、第 12 週までに PH の臨床的悪化が認められた被験者の割合（4.4%、10.3%）及び第 12 週までに死亡した被験者の割合（1.5%、3.8%）はプラセボ群で高かった。

表 2.7.3.2-15 試験 ME97218 における複合エンドポイントに関する各項目の要約（ITT）

	All subjects		PAH subjects	
	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)
6-min walk distance ≥ 10% improvement	38 (37.6)	26 (25.5)	29 (42.6)	20 (25.6)
Improvement in NYHA/WHO class	25 (24.8)	13 (12.7)	17 (25.0)	6 (7.7)
Deterioration until Week 12	5 (5.0)	9 (8.8)	3 (4.4)	8 (10.3)
Death until Week 12	1 (1.0)	4 (3.9)	1 (1.5)	3 (3.8)
Responder	17 (16.8)	5 (4.9)	13 (19.1)	3 (3.8)

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, WHO: World health Organization.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 38, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/19

2.7.3.2.2.5.2 有効性副次評価項目

2.7.3.2.2.5.2.1 6 分間歩行距離

各評価時点における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-16に示す。

全体集団での各評価時点における 6 分歩行距離の変化量は、イロプロスト群ではプラセボ群と比較してより延長した。第 12 週（吸入後）におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 22.202m、プラセボ群で－3.319m であり、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善した。イロプロスト群での歩行距離の延長は、第 4 週において最初に認められ（ベースラインからの変化量の平均値で 24.435m）、第 12 週まで維持された。一方、プラセボ群では、第 12 週までほとんど変化が認められなかった。

PAH 部分集団での各評価時点における 6 分歩行距離の変化量は、イロプロスト群ではプラセボ群よりも大きかった。第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 31.258m、プラセボ群で－8.778m であった。

表 2.7.3.2-16 試験 ME97218 における 6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び各評価時点でのベースラインからの変化量（ITT）

Time point*	Treatment	n	Mean	SD	Median
All subjects					
Baseline	Iloprost	101	332.386	92.755	340.000
	Placebo	102	315.199	96.235	320.500
Change from baseline					
Week 12 before	Iloprost	91	14.588	67.759	16.000
	Placebo	82	0.177	67.298	0.500
Week 12 after	Iloprost	95	22.202	71.441	20.000
	Placebo	85	-3.319	74.204	0
PAH subjects					
Baseline	Iloprost	68	335.510	98.018	338.000
	Placebo	78	315.279	93.138	320.500
Change from baseline					
Week 12 before	Iloprost	61	17.972	76.252	20.000
	Placebo	65	-5.700	70.164	0
Week 12 after	Iloprost	64	31.258	75.943	25.000
	Placebo	65	-8.778	79.416	0

ITT: intention-to-treat, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD： standard deviation.

*「after」とは吸入後に 6 分間歩行テストが実施されたことを意味する。第 12 週では吸入の間隙の終了時点、つまり「before」にも歩行テストを実施した。

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 43, 45, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/31, 14.2/33

2.7.3.2.2.5.2.2 主観的運動強度スコア（Borg スコア）

本試験では、各 6 分間歩行距離の測定直後に Borg スコアを用いて運動強度を評価した。

全体集団でのイロプロスト群における運動強度（平均値）は、第 4 週に－0.818、第 8 週に－0.747、第 12 週（吸入後）に－0.379 とわずかに低下したが、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。イロプロスト群における運動強度の低下は、第 4 週において最初に認められ、第 12 週までわずかに低下した。プラセボ群では、運動強度は第 12 週までに変化が認められなかった。

PAH 部分集団でのイロプロスト群における運動強度（平均値）は、第 4 週に－0.836、第 8 週に－0.848、第 12 週（吸入後）に－0.531 とわずかに低下したが、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。

2.7.3.2.2.5.2.3 血行力学的パラメータ

血行力学的パラメータのベースライン値、並びに第 12 週（吸入前）におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.3.2-17に示す。

血行力学的パラメータのベースライン値と第 12 週（吸入前）の値を比較（トラフ値での効果）したところ、全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群ではほとんどのパラメータでベースライン値を比較的安定して維持していた（全体集団では PVR 及び PVRI の改善傾向が認められた）。プラセボ群では PVR、PVRI、心拍出量及び SVO_2 の悪化が認められた。

表 2.7.3.2-17 試験 ME97218 における血行力学的パラメータの第 12 週（吸入前）でのベースラインからの変化量及び変化率（トラフでの効果）[a]（ITT）

		All subjects				PAH subjects			
	上段：変化量	Iloprost (trough[a])		Placebo (trough[a])		Iloprost (trough[a])		Placebo (trough[a])	
	下段：変化率	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	76	-9.171 (274.936)	77	96.169 (322.631)	54	12.167 (280.303)	61	112.525 (353.561)
	(%)	76	2.386 (26.462)	77	8.734(29.569)	54	4.817 (27.620)	61	9.401 (32.197)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^{2})	76	-17.855 (491.007)	75	169.827 (531.611)	54	21.759 (503.863)	59	199.085 (580.793)
	(%)	76	2.440 (26.301)	75	9.107 (29.458)	54	4.854 (27.215)	59	9.901 (32.093)
PAPmean	(mmHg)	93	-0.165 (7.275)	82	-0.146 (6.943)	62	0.205 (7.107)	64	-0.266 (7.240)
	(%)	93	0.575 (13.935)	82	0.607 (14.053)	62	1.438 (13.873)	64	0.347 (14.617)
CO	(L/min)	91	0.052 (0.861)	80	-0.188 (0.805)	61	0.041 (0.858)	62	-0.191 (0.888)
	(%)	91	3.387 (25.245)	80	-4.352 (19.367)	61	2.810 (23.605)	62	-4.488 (21.180)
SVO_2	(%)	72	-1.140 (7.551)	63	-3.200 (6.673)	46	-0.700 (7.921)	46	-3.976 (6.757)
	(%)	72	-1.212 (13.110)	63	-5.181 (11.289)	46	-0.181 (13.604)	46	-6.632 (11.395)

CO: cardiac output, ITT: intention-to-treat, PAH: pulmonary arterial hypertension, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD： standard deviation, SVO_2: mixed venous oxygen saturation.

PVRI=PVRxBody surface area

a: Change from pre-inhalation value at baseline to pre-inhalation at week 12 (at trough of acute drug effect).

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 64, 66, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/89, 14.2/90, 14.2/91

血行力学的パラメータの第 12 週（吸入直後）におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.3.2-18に示す。

なお、第 12 週カテーテル検査時においては、イロプロスト投与の急性効果を評価するために、イロプロスト群及びプラセボ群のすべての被験者にイロプロストを単回投与した（割付けられた投与群に関係なく、プラセボ群にもイロプロストを投与した）。

第 12 週において、イロプロストのピーク（吸入直後）における変化は、全体集団、PAH 部分集団共にベースラインと比較して、イロプロスト群では PVR、PVRI 及び PAPmean の低下、並びに心拍出量の増加が認められた。

表 2.7.3.2-18 試験 ME97218 における血行力学的パラメータの第 12 週（吸入直後）でのベースラインからの変化量及び変化率（ピークでの効果）[a]（ITT）

		All subjects				PAH subjects			
	上段：変化量	Iloprost (peak)		Placebo (peak)		Iloprost (peak)		Placebo (peak)	
	下段：変化率	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	70	-238.743 (278.568)	72	-110.597 (277.684)	50	-244.020 (291.832)	56	-100.964 (280.759)
	(%)	70	-22.652 (21.248)	72	-10.607 (28.008)	50	-23.219 (21.884)	56	-10.484 (29.666)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^{2})	70	-426.343 (503.574)	70	-194.900 (491.967)	50	-434.520 (537.346)	54	-176.481 (503.623)
	(%)	70	-22.583 (21.307)	70	-10.521 (28.025)	50	-23.105 (21.983)	54	-10.323 (29.850)
PAPmean	(mmHg)	90	-4.626 (9.327)	80	-5.125 (7.423)	62	-5.344 (9.274)	62	-5.452 (7.684)
	(%)	90	-8.613 (17.163)	80	-9.081 (13.641)	62	-9.980 (17.341)	62	-9.655 (14.060)
CO	(L/min)	89	0.546 (1.075)	78	0.149 (0.952)	60	0.548 (1.125)	60	0.171 (1.042)
	(%)	89	17.324 (30.825)	78	4.774 (23.608)	60	16.627 (28.875)	60	5.130 (25.403)
SVO_2	(%)	70	1.814 (8.278)	61	0.468 (6.376)	46	2.839 (8.543)	45	0.648 (5.957)
	(%)	70	3.920 (14.573)	61	1.092 (11.002)	46	5.945 (14.985)	45	1.149 (10.158)

CO: cardiac output, ITT: intention-to-treat, PAH: pulmonary arterial hypertension, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD： standard deviation, SVO_2: mixed venous oxygen saturation.

PVRI=PVRxBody surface area

a: Change from baseline to last minute of inhalation at week 12 (at peak of acute drug effect)

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 64, 66, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/89, 14.2/90, 14.2/91, 14.2/92

血行力学的パラメータに対する急性効果についてイロプロスト群とプラセボ群を比較した。血行力学的パラメータに対する急性効果は 12 週間イロプロストにより治療されていた被験者において減弱は認められなかった。PVR、PVR/SVR 比及び PAPmean の低下が示すように、肺血管に対しては著しく作用した。しかし、両投与群で全身血圧の低下が示しているとおり、全身への影響も認められたことから、臨床的に重要な低血圧への影響は除外できなかった。

また、血行力学的パラメータに対する急性効果と疾患の重症度（無作為化割付け時の NYHA/WHO 機能分類）に関連は認められなかった。

2.7.3.2.2.5.2.4 NYHA/WHO 機能分類

第 12 週における NYHA/WHO 機能分類のベースラインから 1 クラス以上の改善については、本試験の主要評価項目の 1 つの構成要素として評価した。第 12 週における NYHA/WHO 機能分類のベースラインからの変化を表 2.7.3.2-19に示す。

全体集団において NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 25 例（26.0%：クラスⅢからⅡに改善 15 例、クラスⅣからⅢに改善 9 例、クラスⅣからⅡに改善 1 例）、プラセボ群で 13 例（14.8%：クラスⅢからⅡに改善 6 例、クラスⅣからⅢに改善 7 例、クラスⅣからⅡに改善 0 例）であり、イロプロスト群ではプラセボ群より改善した割合が高かった。また、一部の被験者〔（イロプロスト群 6 例（6.3%）、プラセボ群 8 例（9.1%）〕では NYHA/WHO 機能分類の悪化（クラスⅢからⅣに悪化）が認められた。

PAH 部分集団において NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 17 例（26.1%：クラスⅢからⅡに改善 11 例、クラスⅣからⅢに改善 5 例、クラスⅣからⅡに改善 1 例）、プラセボ群で 6 例（9.0%：クラスⅢからⅡに改善 3 例、クラスⅣからⅢに改善 3 例、クラスⅣからⅡに改善 0 例）であり、イロプロスト群ではプラセボ群より改善した割合が高かった。また、一部の被験者〔イロプロスト群 4 例（6.2%）、プラセボ群 8 例（11.9%）〕では NYHA/WHO 機能分類の悪化（クラスⅢからⅣに悪化）が認められたが、悪化した割合はイロプロスト群でより低かった。

表 2.7.3.2-19 試験 ME97218 における第 12 週での NYHA/WHO 機能分類のベースラインからの変化（ITT）

	NYHA/WHO Functional Class at Week 12					
	ClassⅡ		ClassⅢ		ClassⅣ	
Baseline	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Iloprost n (%)	Placebo n (%)
All subjects						
ClassⅢ (N=112)	15 (25.9)	6 (11.1)	37 (63.8)	40 (74.1)	6 (10.3)	8 (14.8)
ClassⅣ (N=73) [a]	1 (2.6)	0	9 (23.1)	7 (20.6)	28 (71.8)	27 (79.4)
PAH subjects						
ClassⅢ (N=82)	11 (28.2)	3 (7.0)	24 (61.5)	32 (74.4)	4 (10.3)	8 (18.6)
ClassⅣ (N=50)	1 (3.8)	0	5 (19.2)	3 (12.5)	20 (76.9)	21 87.5)

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, WHO: World Health Organization.

a: One iloprost patient had missing data.

引用元：5.3.5.1.5 AO2997/Table 54, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/29

2.7.3.2.2.5.2.5 呼吸困難指標

本試験では、呼吸困難は Mahler らの Baseline Dyspnea Index 及び Transitional Dyspnea Index を用いて評価した。Baseline Dyspnea Index は各評価時点における呼吸困難の指標であり、3 つのカテゴリー（機能障害、作業の程度、労作の程度）から構成される。各カテゴリーではグレード 0（非常に重度）～グレード 4（障害なし）に区分され、合計スコアが「focal スコア」となる。focal スコアは 0～12 の範囲となり、スコアが小さいほど呼吸困難の程度は重症を示す。Transitional Dyspnea Index ベースライン後の呼吸困難の指標であり、ベースラインからの変化を表す。3 つのカテゴリー（機能障害、作業の程度、労作の程度）から構成される。各カテゴリーは－3（大きい悪化）～＋3（大きい改善）に区分され、合計スコアが「transition スコア」となる。Transition スコアは－9～＋9 の範囲となり、スコアがマイナスの場合は悪化、プラスの場合は改善を示す。

全体集団において、第 12 週における focal スコアの平均値は、イロプロスト群で 4.625、プラセボ群で 4.512 であった。第 12 週における transition スコアの平均値は、イロプロスト群で 1.417、プラセボ群で 0.302 であった。

PAH 部分集団において、第 12 週における focal スコアの平均値は、イロプロスト群で 4.846、プラセボ群で 4.394 であった。第 12 週における transition スコアは、イロプロスト群で 1.446、プラセボ群で 0.197 であった。

2.7.3.2.2.5.2.6 臨床的悪化

全体集団では、14 例（6.9%）で PH の臨床的悪化が認められた。内訳はイロプロスト群で 5 例（5.0%）、プラセボ群で 9 例（8.8%）であった。

PAH 部分集団では、11 例（7.5%）で PH の臨床的悪化が認められた。内訳はイロプロスト群で 3 例（4.4%）、プラセボ群で 8 例（10.3%）であった。

2.7.3.2.2.5.2.7 死亡

本試験では死亡した被験者の割合を有効性の評価項目とした。全体集団では、第 12 週までに 5 例（2.5%）が死亡した。内訳はイロプロスト群で 1 例（1.0%）、プラセボ群で 4 例（3.9%）であった。第 12 週の後の 4 週間のフォローアップ期が終了するまでに、更に 5 例が死亡した。この 5 例のうちの 2 例は第 12 週までに臨床的悪化が認められていた被験者であった。第 16 週までに、イロプロスト群の 3 例（3.0%）及びプラセボ群の 7 例（6.9%）が死亡した。

PAH 部分集団では、第 12 週までに 4 例（2.7%）が死亡した。内訳はイロプロスト群で 1 例（1.5%）、プラセボ群で 3 例（3.8%）であった。試験全体では、第 16 週までに合計 7 例（4.8%）が死亡した。内訳はイロプロスト群で 2 例（2.9%）、プラセボ群で 5 例（6.4%）であった。

2.7.3.2.2.5.2.8 移植の必要性

全体集団、PAH 部分集団共に、試験期間中に移植を受けた被験者はいなかった。プラセボ群では、試験期間中に新たに移植が予定された被験者、又は移植の待機名簿に記載された被験者がいたが、全体の数としては少なかった。

2.7.3.2.2.5.2.9 QOL

本試験では被験者の健康状態に関連する QOL を評価するために 3 つの方法〔Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire adapted for PH (MLHF/PH)、12-Item Short Form Health Survey (SF-12) 及び EuroQOL (EQ-5D と EQ-VAS で構成される)〕を使用した。

イロプロスト群では、EuroQOL VAS に対してベネフィットが示された。その他の方法 (MLHF/PH、SF-12 及び EQ-5D) では、両群共にベースラインと同程度であった。

2.7.3.2.2.5.3 部分集団解析

2.7.3.2.2.5.3.1 有効性主要評価項目

複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合について、ベースラインの NYHA/WHO 機能分類別（クラスⅢ／Ⅳ）及び PH の分類別（PPH／SPH）の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-20に示す。

NYHA/WHO 機能分類別での複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は、NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢの部分集団のイロプロスト群で 16.7%（10／60 例）、NYHA/WHO 機能分類がクラスⅣの部分集団のイロプロスト群で 17.1%（7／41 例）であり、両部分集団で同程度であった。

PH の分類別での複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は、PPH の部分集団のイロプロスト群で 20.8%（11／53 例）、SPH の部分集団のイロプロスト群で 12.5%（6／48 例）であり、PPH の部分集団で高かった。

表 2.7.3.2-20 試験 ME97218 における複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合の部分集団解析（NYHA/WHO 機能分類別、PH の分類別）（ITT）

	Iloprost		Placebo	
		Responders		Responders
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)
NYHA/WHO Class at Baseline				
Class Ⅲ	60	10 (16.7)	59	4 (6.8)
Class Ⅳ	41	7 (17.1)	43	1 (2.3)
PAH Status at Baseline				
PPH	53	11 (20.8)	55	3 (5.5)
SPH	48	6 (12.5)	47	2 (4.3)

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension, WHO: World Health Organization.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 38, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/1

2.7.3.2.2.5.3.2 有効性副次評価項目

本試験の副次評価項目である第 12 週における 6 分間歩行距離について、ベースラインの NYHA/WHO 機能分類別（クラスⅢ／Ⅳ）、PH の分類別（1：PPH／SPH、2：IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH／CTEPH）、年齢区分別（55 歳以下／55 歳超）、性別（男性／女性）及び 1 日平均投与量のグループ別（35μg 以下／35μg 超）の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-21に示す。

いずれの部分集団での比較においても、ベースラインからの変化量はイロプロスト群ではプラセボ群よりも大きく、イロプロスト群ではプラセボ群よりも歩行距離が延長したことを示した（SPH の部分集団での変化量の平均値はマイナスの値となったが、プラセボ群の値よりは大きかった）。これらの結果は、概して ITT を対象とした全体での結果と同様であった。

表 2.7.3.2-21 試験 ME97218 における第 12 週の 6 分間歩行距離（m）の部分集団解析（ITT）

	Iloprost		Placebo	
Subgroup	n	Changes from Baseline (m) Mean±SD	n	Changes from Baseline (m) Mean±SD
NYHA/WHO Class at Baseline				
Class Ⅲ	60	11.5±71.4	60	-24.9±98.9
Class Ⅳ	41	27.1±83.5	42	-9.5±71.1
PH Status at Baseline 1				
PPH	53	37.8±83.9	55	-21.0±97.9
SPH	48	-4.2±61.1	47	-15.7±76.9
PH Status at Baseline 2				
IPAH/HPAH	48	41.310± 73.164	42	-5.871±93.095
Connective tissue disease	13	-8.769± 66.436	18	-16.111±49.010
Other forms	3	43.867±127.729	5	-6.800±39.131
CTEPH	31	3.505± 57.832	20	14.425±51.636
Age				
≤ 55 years	54	18.4±81.5	50	-32.4±97.3
> 55 years	47	17.2±71.4	52	-5.3±77.6
Gender				
Male	32	14.8±95.7	34	-28.3±97.0
Female	69	19.3±66.6	68	-13.7±84.2
Average Daily Dose of Study Drug				
≤ 35μg	61	23.0±72.8	50	-15.9±84.2
> 35μg	40	10.0±82.4	52	-21.2±93.0

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, HPAH: heritable pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension, WHO: World Health Organization.

引用元：5.3.5.4.1 US_CTD_2.7.3 Appendix 2.7.3.6.3, Table 7, 8, 9, 10, 11, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH Table/2（追加解析）

本試験の副次評価項目である血行力学的パラメータの PVR について、ベースラインの PH の分類別の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-22に示す。

第 12 週の吸入直後では、PPH 及び SPH の部分集団のイロプロスト群で PVR の低下が認められ、ピークでの効果が示された。また、吸入前（トラフでの効果）は、PPH の部分集団のプラセボ群では PVR の悪化が認められ、SPH の部分集団のプラセボ群、PPH 及び SPH の部分集団のイロプロスト群ではベースライン値を安定して維持していた。

第 12 週の吸入直後の PVR について、IPAH/HPAH、結合組織病に伴う PAH 及びその他の PAH のいずれの部分集団においても、イロプロスト群で同程度の低下が認められ、ピークでの効果が示された。また、吸入前（トラフでの効果）は、プラセボ群ではいずれの部分集団においても PVR の悪化が認められ、イロプロスト群では部分集団により PVR の平均値の変化に相違がみられた。

表 2.7.3.2-22 試験 ME97218 における第 12 週（吸入前／吸入直後）での PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースラインからの変化量及び変化率の部分集団解析（PH の分類別）（ITT）

	Iloprost (trough [a])		Iloprost (peak [b])		Placebo (trough [a])	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
PPH group						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5})	44	6.8 ± 262.3	41	-246.0 ± 298.1	45	148.2 ± 373.1
Percent change (%)	44	5.1 ± 25.6	41	-22.7 ± 20.8	45	13.7 ± 32.4
SPH group						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5})	32	-31.1 ± 294.3	29	-228.4 ± 253.1	32	23.0 ± 219.5
Percent change (%)	32	-1.4 ± 27.6	29	-22.7 ± 22.2	32	1.8 ± 23.9
IPAH/HPAH						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5})	42	7.286 ± 267.695	39	-248.436 ± 304.484	41	129.073 ± 375.934
Percent change (%)	42	5.405 ± 26.048	39	-22.516 ± 21.321	41	10.965 ± 31.128
Connective tissue disease						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5})	9	76.556 ± 375.772	8	-227.875 ± 295.236	15	63.933 ± 293.181
Percent change (%)	9	8.635 ± 37.354	8	-23.780 ± 28.592	15	1.591 ± 32.244
Other forms						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5})	3	-112.667 ± 75.593	3	-229.667 ± 35.146	5	122.600 ± 386.249
Percent change (%)	3	-14.872 ± 8.446	3	-30.871 ± 11.689	5	20.008 ± 42.736
CTEPH						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5})	22	-61.545 ± 260.045	20	-225.550 ± 248.829	16	33.813 ± 148.783
Percent change (%)	22	-3.581 ± 22.868	20	-21.234 ± 20.036	16	6.193 ± 16.570

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, HPAH: heritable pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, ITT: intention-to-treat, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, PVR: pulmonary vascular resistance, SD: standard deviation, SPH: secondary pulmonary hypertension.

a: Change from pre-inhalation value at baseline to pre-inhalation at week 12 (at trough of acute drug effect).

b: Change from baseline to last minute of inhalation at week 12 (at peak of acute drug effect).

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 64, 66、5.3.5.1.6 ME97218_PAH Table/5、Table/6

PVR の NYHA/WHO 機能分類別（クラスⅢ／クラスⅣ）の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-23に示す。

表 2.7.3.2-23 試験 ME97218 における PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースライン及び第 12 週（吸入前／吸入直後）での値（NYHA/WHO 機能分類別）（ITT）

	Iloprost		Placebo	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
NYHA/WHO class Ⅲ				
Baseline	55	1024.091±393.082	56	1074.518±563.877
Week 12 /pre	48	1068.333±376.141	50	1114.860±682.297
Week 12 /last min	41	792.780±325.465	45	915.022±524.301
Week 12 /15 min	44	865.114±347.869	46	961.022±548.154
Week 12 /30 min	43	919.953±355.187	43	1004.186±605.747
Week 12 /60 min	42	1000.762±356.871	44	1126.682±617.697
NYHA/WHO class Ⅳ				
Baseline	36	1036.861±390.441	40	994.250±375.275
Week 12 /pre	31	936.290±359.513	29	1047.586±466.390
Week 12 /last min	31	772.548±362.279	28	861.964±403.853
Week 12 /15 min	30	801.833±334.442	28	854.893±384.906
Week 12 /30 min	29	862.448±323.553	28	917.571±421.766
Week 12 /60 min	26	964.731±313.485	26	1042.231±450.045

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PVR: pulmonary vascular resistance, SD: standard deviation, WHO: World Health Organization.

pre = before inhalation, last min = last minute of inhalation, 15 min = 15 minutes after end of inhalation, 30 min = 30 minutes after end of inhalation, 60 min = 60 minutes after end of inhalation.
引用元： 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/87

本試験の副次評価項目である血行力学的パラメータの PVRI について、ベースラインの PH の分類別の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-24に示す。

第 12 週の吸入直後の PVRI について、IPAH/HPAH、結合組織病に伴う PAH 及びその他の PAH のいずれの部分集団においても、イロプロスト群で同程度の低下が認められ、ピークでの効果が示された。また、吸入前（トラフでの効果）は、プラセボ群ではいずれの部分集団においても PVRI の悪化が認められ、イロプロスト群では部分集団により PVRI の平均値の変化に相違がみられた。

表 2.7.3.2-24 試験 ME97218 における第 12 週（吸入前／吸入直後）での PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）のベースラインからの変化量及び変化率の部分集団解析（PH の分類別）（ITT）

	Iloprost (trough [a])		Iloprost (peak [b])		Placebo (trough [a])	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
IPAH/HPAH						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	42	10.905 ± 489.071	39	-453.051 ± 569.211	41	220.146 ± 602.047
Percent change (%)	42	5.301 ± 25.550	39	-22.491 ± 21.422	41	10.788 ± 30.792
Connective tissue disease						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	9	142.778 ± 645.597	8	-354.750 ± 483.645	13	108.308 ± 466.302
Percent change (%)	9	8.710 ± 37.419	8	-23.793 ± 28.706	13	3.297 ± 33.662
Other forms						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	3	-189.333 ± 148.224	3	-406.333 ± 257.100	5	262.400 ± 760.196
Percent change (%)	3	-12.973 ± 9.865	3	-29.248 ± 13.061	5	19.796 ± 42.213
CTEPH						
Absolute change (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	22	-115.091 ± 454.254	20	-405.900 ± 419.112	16	61.938 ± 272.247
Percent change (%)	22	-3.485 ± 23.440	20	-21.278 ± 20.000	16	6.180 ± 16.939

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, HPAH: heritable pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, ITT: intention-to-treat, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation.

a: Change from pre-inhalation value at baseline to pre-inhalation at week 12 (at trough of acute drug effect).

b: Change from baseline to last minute of inhalation at week 12 (at peak of acute drug effect).

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table/5、Table/6（追加解析）

PVRI の NYHA/WHO 機能分類別（クラスⅢ／クラスⅣ）の部分集団解析の結果を表 2.7.3.2-25 に示す。

表 2.7.3.2-25 試験 ME97218 における PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）のベースライン及び第 12 週（吸入前／吸入直後）での値（NYHA/WHO 機能分類別）（ITT）

	Iloprost		Placebo	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
NYHA/WHO class Ⅲ				
Baseline	55	1783.873 ± 643.720	56	1901.232 ± 864.502
Week 12 /pre	48	1882.563 ± 640.637	50	1971.920 ±1079.890
Week 12 /last min	41	1414.780 ± 609.243	45	1627.111 ± 846.685
Week 12 /15 min	44	1523.545 ± 605.223	46	1707.652 ± 901.105
Week 12 /30 min	43	1632.512 ± 629.009	43	1767.930 ± 966.306
Week 12 /60 min	42	1783.548 ± 649.747	44	1994.932 ±1004.267
NYHA/WHO class Ⅳ				
Baseline	36	1873.167 ± 703.731	40	1734.475 ± 625.777
Week 12 /pre	31	1682.032 ± 596.767	27	1878.333 ± 708.898
Week 12 /last min	31	1382.516 ± 590.061	26	1533.538 ± 672.148
Week 12 /15 min	30	1428.233 ± 544.117	26	1524.731 ± 639.367
Week 12 /30 min	29	1535.138 ± 535.084	26	1647.577 ± 637.032
Week 12 /60 min	26	1701.038 ± 473.645	24	1872.917 ± 647.301

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation, WHO: World health organization.

pre = before inhalation, last min = last minute of inhalation, 15 min = 15 minutes after end of inhalation, 30 min = 30 minutes after end of inhalation, 60 min = 60 minutes after end of inhalation.

PVRI=PVRxBody surface area

引用元： 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/87（追加解析）

2.7.3.2.2.6 結論

有効性主要評価項目では、全体集団においてイロプロスト群でプラセボ群に対する優越性が示された（PH の分類及び NYHA 機能分類を層とした Mantel-Haenszel 検定、p＝0.007）。イロプロスト群及びプラセボ群でのレスポンダーの割合はそれぞれ 16.8%及び 4.9%であり、イロプロスト群ではプラセボ群より約 4 倍高かった。PAH 部分集団では、第 12 週におけるレスポンダーの割合は、イロプロスト群及びプラセボ群でそれぞれ 19.1%及び 3.8%であった。

有効性副次評価項目での結果は全体的な試験の結果と一致していた。

全体集団での 6 分間歩行距離の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 22.202m、プラセボ群で－3.319m であり、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善した。イロプロスト群での歩行距離の延長は、第 4 週において最初に認められ、第 12 週まで維持された。一方、プラセボ群では、第 12 週までほとんど変化が認められなかった。PAH 部分集団での 6 分間歩行距離の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 31.258m、プラセボ群で－8.778m であり、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善した。

血行力学的パラメータのベースライン値と第 12 週（吸入前）の値を比較（トラフ値での効果）したところ、全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群ではほとんどのパラメータでベースライン値を比較的安定して維持していた（全体集団では PVR の改善傾向が認められた）。プラセボ群では PVR、心拍出量及び SVO_2 の悪化が認められた。

第 12 週において、イロプロスト群でのピーク時におけるベースラインからの変化では、PVR 及び PAPmean の低下、並びに心拍出量の増加が認められ、血行力学的パラメータでベネフィットが示された。12 週間イロプロスト投与を受けた被験者において、第 12 週に評価された血行力学的パラメータに対する急性効果の減弱は認められなかった。PVR、PVR/SVR 比及び PAPmean の低下が示すように、肺血管に対しては著しく作用した。

全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群ではプラセボ群よりも多くの被験者で、第 12 週における NYHA/WHO 機能分類クラスが 1 クラス以上改善した。Mahler 呼吸困難指標の transition スコアは、全体集団、PAH 部分集団共にイロプロスト群ではプラセボ群と比較して高かった。

臨床的悪化の基準に合致した被験者は全体集団、PAH 部分集団共に数例認められたが、イロプロスト群ではプラセボ群よりも少なかった。死亡は全体集団、PAH 部分集団共に数例で報告されたが、イロプロスト群ではプラセボ群よりも少なかった。また、試験期間中に移植を受けた被験者は全体集団、PAH 部分集団共にいなかった。プラセボ群では、試験期間中に新たに移植が予定された被験者、又は移植の待機名簿に記載された被験者がみられたが、全体の数としては少なかった。

被験者の健康状態に関連する QOL を評価するために 3 つの方法を使用した。全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群では EuroQOL VAS に対してベネフィットが示された。その他の方法（MLHF/PH、SF-12 及び EQ-5D）では投与群間に有意な差は認められなかった。

イロプロストの吸入治療は、PPH、結合組織病に伴う PAH 及び CTEPH 被験者からなる集団において効果が認められた。本試験では、様々な評価項目によりイロプロストの治療効果が示された。これらは有効性主要評価項目の結果を支持するものであった。

2.7.3.2.3 PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験（試験 ME98008）

参照項目：2.7.6.16

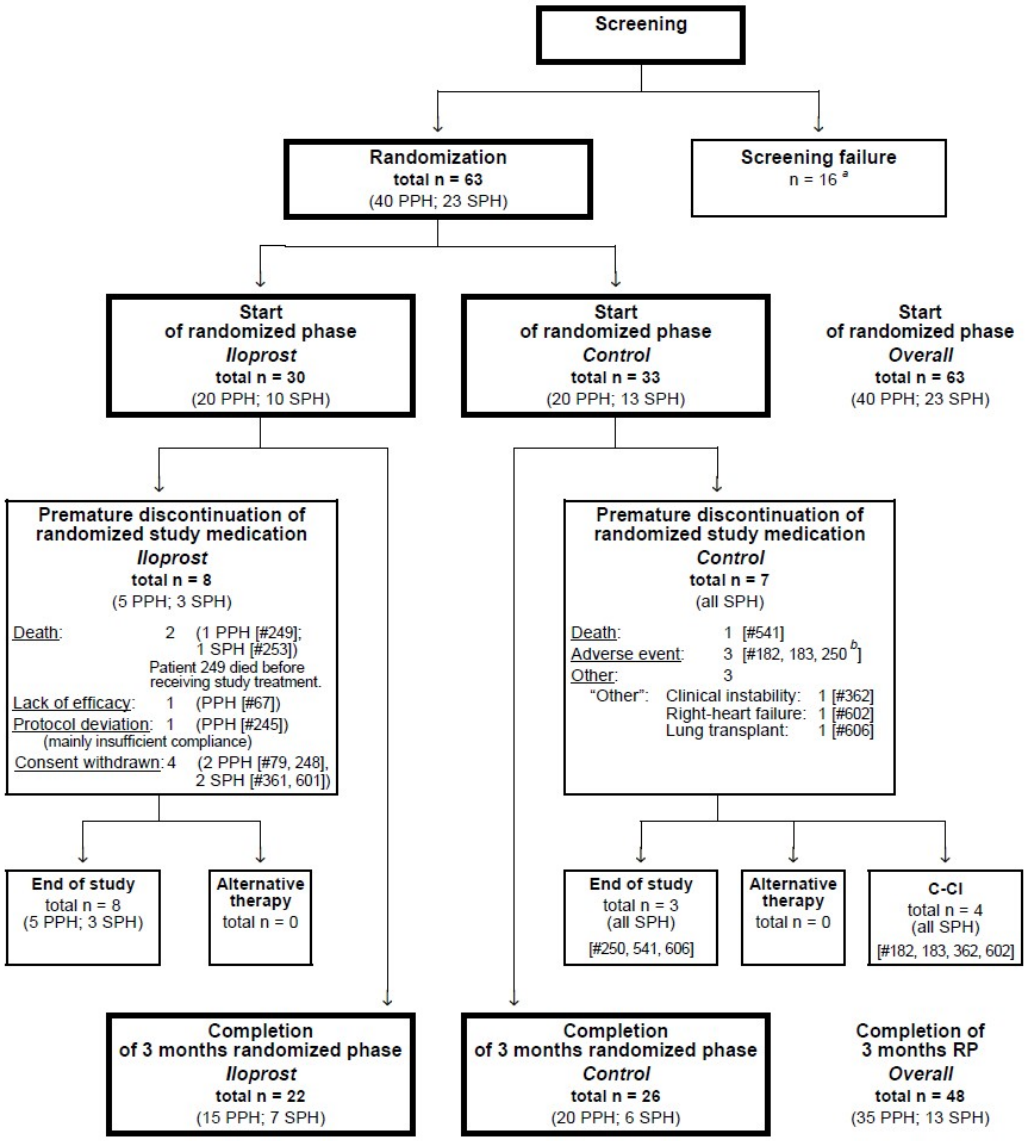
2.7.3.2.3.1 被験者の内訳

主要投与期の被験者の内訳を図 2.7.3.2-4に、長期継続投与期の被験者の内訳を図 2.7.3.2-5に示す。

本試験では 63 例が無作為割付けされ、このうちの 48 例が主要投与期を完了した。また、52例が長期継続投与期に移行し、このうちの 37 例が治験実施計画書で規定された試験期間（ベースラインから 630 日間以上）を完了した（治験薬の投与を中止した被験者 1 例を含む）。合計27 例の試験期間はベースラインから 720 日間を超えていた。

主要投与期では、ITT には無作為割付けされた 63 例〔イロプロスト群 30 例（47.6%）及び対照群 33 例（52.4%）〕が含まれた。したがって、この集団には治験薬が全く投与されず、無作為割付けの直後に死亡した被験者番号 249（イロプロスト群）も含まれた。有効性評価項目の解析は、ITT に含まれる 63 例を対象とした。

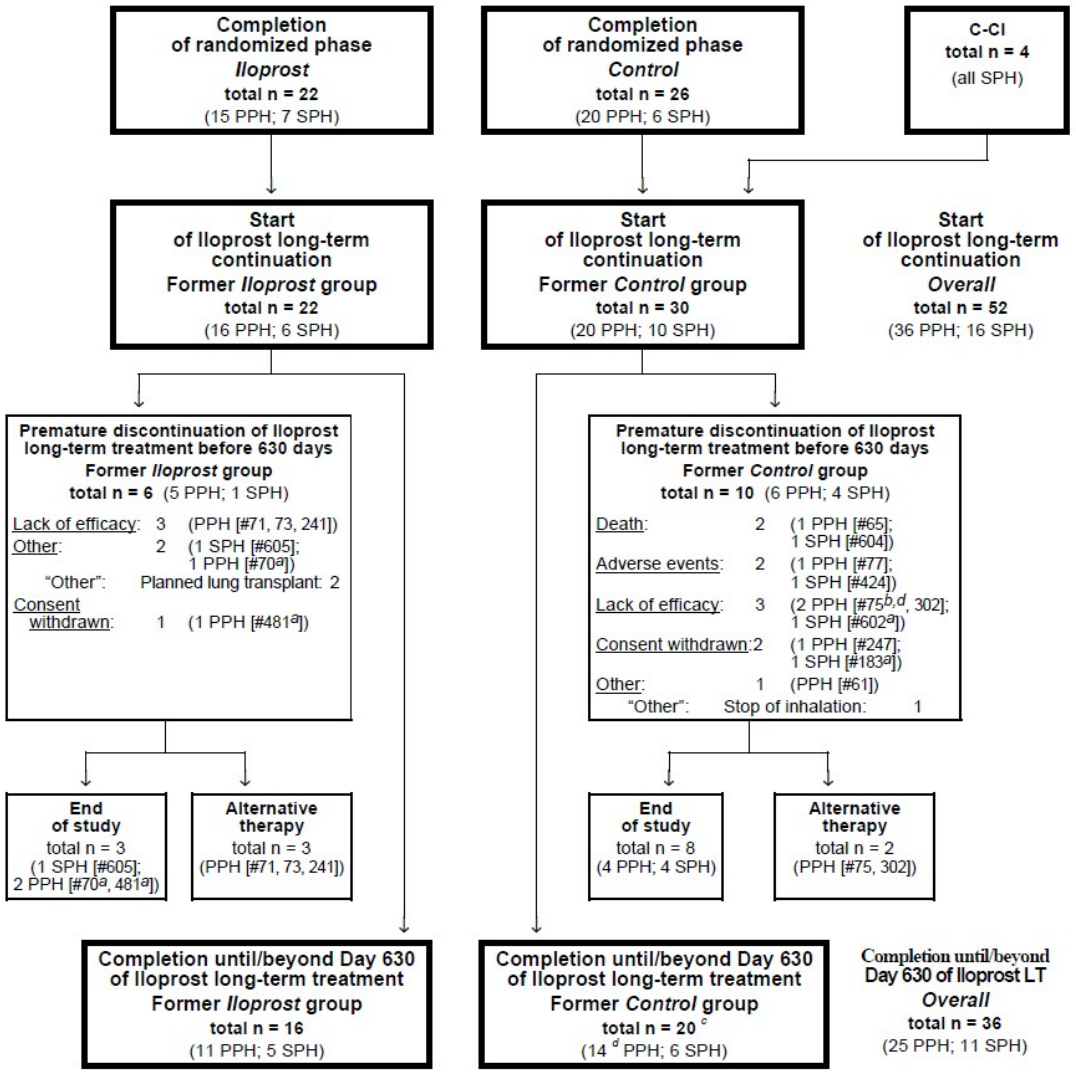
長期継続投与期には合計 52 例が移行した。このうち、22 例は主要投与期にイロプロスト群に無作為割付けされ、主要投与期を完了した被験者、26 例は主要投与期に対照群に無作為割付けされ、主要投与期を完了した被験者、4 例は主要投与期に対照群に無作為割付けされ、主要投与期を完了する前にイロプロストの投与を開始し、長期継続投与期に移行した被験者であった。



C-CI: control-clinical instability（主要投与期に臨床的に不安定化した対照群の被験者については、先にイロプロストによる長期投与を開始できること）, LT: long-term continuation study phase, PPH: primary pulmonary hypertension, RP: randomized study phase, SPH: secondary pulmonary hypertension
数字は被験者の数を示す。被験者番号は[182 番、183 番]のようにカギカッコに入れる。
[a] 1 例のスクリーニング不適格例（無作為割付け前の番号 3006）はデータベースに含まれない。
[b] Subsequent death.

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T2, T3, T4

図 2.7.3.2-4　試験 ME98008 における被験者の内訳－主要投与期（組入れられた被験者）



C-CI: control-clinical instability（主要投与期に臨床的に不安定になった対照群の被験者については、先にイロプロストによる長期投与を開始できること）, LT: long-term continuation study phase, PPH: primary pulmonary hypertension, RP: randomized study phase, SPH: secondary pulmonary hypertension
数字は被験者数を示す。本図ではデータベースやその他の原資料から得られた情報を基にしている（脚注[a]を参照）。被験者番号は、例えば[70, 481]というようにカギカッコに入れる。

[a] 試験のデータベースには、4 例〔被験者番号 70（イロプロスト群）、183（対照群）、481（イロプロスト群）及び 602（対照群、その後死亡〕の被験者のデータは CRF がないため示されていないが、この図には含む。
[b] 被験者番号 75（対照群）は、投与 226 日後に投与を中止したが、試験は継続した。
[c] 第 667 日に同意撤回で試験を中止した被験者（251、362）を含む。
[d] 試験を中止した被験者ではなく、治験薬の投与を中止した被験者を示す。被験者番号 75 については、試験を中止せずに投与を中止したため、安全性・ITT の解析対象集団における PPH の総被験者数は 14 例ではなく 15 例である。

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T2, T3, T4

図 2.7.3.2-5　試験 ME98008 における被験者の内訳－長期継続投与期（ITT）

2.7.3.2.3.2 被験者背景

試験 ME98008 における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-26に示す。

全体集団での女性と男性の比は 2.3：1 であったが、イロプロスト群での女性被験者の割合（76.7%）は、対照群での女性被験者の割合（63.6%）よりもやや高かった。平均年齢は、イロプロスト群で 42.0 歳（範囲：24～63 歳）、対照群で 48.8 歳（範囲：32～78 歳）であり、イロプロスト群の方が低かった。両群の身長及び体重に関しては同様であった。

表 2.7.3.2-26 試験 ME98008 における人口統計学的特性（ITT）

		Iloprost	Control	Overall
Age	N	30	33	63
(years)	Mean	42.0	48.8	45.5
	SD	12.0	11.8	12.3
	Min	24	32	24
	Median	44.0	46.0	45.0
	Max	63	78	78
Height	N	30	33	63
(cm)	Mean	1.662	1.688	1.675
	SD	0.087	0.097	0.093
	Min	1.48	1.52	1.48
	Median	1.650	1.680	1.670
	Max	1.82	1.89	1.89
Weight	N	30	33	63
(kg)	Mean	69.19	70.17	69.70
	SD	14.58	13.90	14.12
	Min	38.0	46.0	38.0
	Median	68.00	71.00	69.00
	Max	95.0	102.0	102.0
Sex n (%)	N	30 (100.0)	33 (100.0)	63 (100.0)
	male	7 (23.3)	12 (36.4)	19 (30.2)
	female	23 (76.7)	21 (63.6)	44 (69.8)
	unknown	0	0	0

ITT: intention-to-treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T6, T7

試験 ME98008 におけるベースライン特性（PH の診断名、6 分間歩行距離）を表 2.7.3.2-27に示す。

6 分間歩行距離が 150m 以上 300m 未満の被験者の割合はイロプロスト群で 16.7%、対照群で 27.3%であり、300m 以上 500m 未満の被験者の割合はそれぞれ 60.0%、48.5%であった。また、6 分間歩行距離が 150m 未満の被験者の割合はイロプロスト群で 10.0%、対照群で 12.1%であり、6 分間歩行距離が 500m 以上の被験者の割合はそれぞれ 13.3%、12.1%であった。ベースラインにおける 6 分間歩行距離の平均値±SD は、全体集団で 341.1±129.6m、イロプロスト群で 352.8±128.5m、対照群で 330.4±131.6m であり、イロプロスト群で対照群よりもやや長い傾向がみられた。

表 2.7.3.2-27　試験 ME98008 におけるベースライン特性：PH の診断名、6 分間歩行距離（ITT）

		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Overall (N=63) n (%)
PH diagnosis at baseline	PPH	20 (66.6)	20 (60.6)	40 (63.5)
	SPH	10 (33.3)	13 (39.4)	23 (36.5)
Six-minute walking distance at baseline	0 m	0	0	0
	1 - < 150 m	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
	150 - < 300 m	5 (16.7)	9 (27.3)	14 (22.2)
	300 - < 500 m	18 (60.0)	16 (48.5)	34 (54.0)
	≥ 500 m	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)

ITT: intention-to-treat, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension.

引用元：5.3.5.1.1　A02237/TT8

試験 ME98008 におけるベースライン特性〔NYHA 機能分類（再評価法）〕を表 2.7.3.2-28に示す。

当初、被験者の NYHA 機能分類は各治験責任（分担）医師により評価され、症例報告書に入力されたが、すべての被験者で標準化された NYHA 機能分類を評価し、かつ、治験実施施設間での偏りをなくすために、すべての被験者の NYHA 機能分類を再評価した。

ベースラインにおける全体集団での NYHA 機能分類（再評価法）は、全体ではクラスⅡが 21 例（33.3%）、クラスⅢが 30 例（47.6%）、クラスⅣが 12 例（19.0%）であった。

表 2.7.3.2-28 試験 ME98008 におけるベースライン特性：NYHA 機能分類（再評価法）（ITT）

Baseline NYHA/WHO class	Iloprost (N=30) Original entry [a] n (%)	Iloprost (N=30) Re-assessed [b] n (%)	Control (N=33) Original entry [a] n (%)	Control (N=33) Re-assessed [b] n (%)	Overall (N=63) Original entry [a] n (%)	Overall (N=63) Re-assessed [b] n (%)
Ⅱ	8 (26.7)	11 (36.7)	6 (18.2)	10 (30.3)	14 (22.2)	21 (33.3)
Ⅲ	19 (63.3)	13 (43.3)	24 (72.7)	17 (51.5)	43 (68.3)	30 (47.6)
Ⅳ	3 (10.0)	6 (20.0)	3 (9.1)	6 (18.2)	6 (9.5)	12 (19.0)

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, WHO: World health organization.

a: Investigators' original CRF entries.

b: Re-assessment based on CRF entries for Mahler focal score and Karnofsky index.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T10, T11

2.7.3.2.3.3 前治療薬及び併用薬

スクリーニング時の併用薬に関しては、投与群間で大きな違いは認められなかった。スクリーニング時に、両群において多く使用されていた併用薬は、抗凝固療法（63.9%）、利尿薬（57.4%）、カルシウム拮抗薬（49.2%）、ステロイド薬（31.1%）、アルドステロン拮抗薬（24.6%）及びジギタリス製剤（23.0%）であった。

2.7.3.2.3.4 投与期間及び投与量

イロプロストの投与期間が 1 年以上であった被験者は 40 例（イロプロスト群 18 例、対照群 22 例）であり、631 日以上であった被験者は 29 例（16 例、13 例）であった。

主要投与期間におけるイロプロスト群での 1 日投与量の中央値は、すべての評価時点で 100 μg であり、1 日投与量の平均値±SD は 104.2±18.7μg～110.2±24.3μg であった。長期継続投与期におけるすべての被験者での投与量は、やや増加する傾向がみられた。イロプロストの 1 日投与量の中央値は 100μg であり、1 日投与量の平均値±SD は、104.5±21.2μg～122.7±43.5 μg であった。

2.7.3.2.3.5 主要投与期における有効性の結果

2.7.3.2.3.5.1 運動耐容能

6 分間歩行距離

6 分間歩行距離を表 2.7.3.2-29に示す。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離の平均値は、イロプロスト群で 352.8m、対照群で 330.4m であり、主要投与期の最終評価時点における平均値はイロプロスト群で 402.7m、対照群で 390.9m であった。主要投与期の最終評価時点における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 48.7m、対照群で 41.5m であり、イロプロスト群では対照群よりも改善傾向が認められた。

表 2.7.3.2-29 試験 ME98008 における 6 分間歩行距離のベースライン値、並びに主要投与期の最終評価時点でのベースラインからの変化量－主要投与期（ITT）

	Iloprost				Control			
	n	Mean	Median	SD	n	Mean	Median	SD
Baseline								
absolute values (m)	30	352.8	371.0	128.5	33	330.4	338.0	131.6
End of Randomized phase								
absolute values (m)	20	402.7	424.0	152.7	29	390.9	430.0	169.3
absolute changes (m)	20	48.7	33.5	135.3	29	41.5	34.0	117.0

ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T21 T22

NYHA 機能分類（再評価法）

主要投与期の最終評価時点において、NYHA 機能分類（再評価法）がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、イロプロスト群で 20.0%（6／30 例）、対照群で 6.1%（2／33 例）であり、イロプロスト群では対照群よりも高かった。

Mahler 呼吸困難指標

イロプロスト群での focal スコアの中央値は、ベースライン時に 5.5 であったが、主要投与期中のすべての評価時点で 6.0 に改善した。対照群での focal スコアの中央値は、ベースライン時に 5.0 であり、第 1 ヵ月で 5.5 及び第 2 ヵ月で 6.0 とやや改善が認められたが、主要投与期の最終評価時点ではベースライン時と同じ 5.0 であった。Transition スコアについては、イロプロスト群での第 1 ヵ月における transition スコアの中央値は＋3.0 であったが、第 2 ヵ月及び主要投与期の最終評価時点では 0.0 であった。対照群ではすべての評価時点で transition スコアの中央値は 0.0 であり、変化が認められなかった。

2.7.3.2.3.5.2 死亡

主要投与期では、イロプロスト群、対照群共にそれぞれ 2 例が死亡し、両群間での違いはなかった。主要投与期における死亡率を Kaplan-Meier 法により解析した結果、算出された生存率はイロプロスト群で 92.5%、対照群で 93.8%であり、両群で非常に類似していた。

2.7.3.2.3.5.3 複合エンドポイント

複合エンドポイントについて追加解析した。複合エンドポイントの基準は、（1）NYHA 機能分類（再評価法）の 1 クラス以上の改善、（2）歩行距離がベースラインに対して 10%以上改善、（3）それぞれの評価時点において被験者が生存していることとした。

主要投与期の最終評価時点（吸入前）におけるレスポンダーの割合は、イロプロスト群で 13.3%（4／30 例）、対照群で 0%（0／33 例）であり、イロプロスト群で改善が認められた。複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合は、イロプロスト群では主要投与期間を通して一貫して対照群よりも高かった。

2.7.3.2.3.5.4 血行力学的パラメータ

主要投与期の最終評価時点での効果

血行力学的パラメータの主要投与期の最終評価時点（吸入前及び吸入直後）におけるベースラインからの変化量の平均値±SD を表 2.7.3.2-30に示す。

イロプロストの長期投与による効果については、主要投与期の終了評価時点における吸入前（トラフ時を想定）及び吸入直後（ピーク時を想定）の血行力学的パラメータを、ベースラインの吸入前の値と比較した。イロプロスト群のピーク時の結果では、PAPmean、PVR 及び SVO_2 の改善が認められたが、トラフ時の結果ではいずれのパラメータも改善しなかった。

表 2.7.3.2-30 試験 ME98008 における血行力学的パラメータの最終評価時点でのベースラインからの変化量（平均値±SD）－主要投与期（ITT）

	Changes from baseline (pre-inhalation)		
	to pre-inhalation at EOR Iloprost (trough) expected minimum drug effect	to last minute of inhalation at EOR Iloprost (peak) expected maximum drug effect	to pre-inhalation at EOR Control (trough) expected minimum drug effect
PAPmean (mmHg)	n=22	n=22	n=28
	1.86 ± 7.24	-7.09 ± 8.18	-3.71 ± 10.24
SAPmean (mmHg)	n=22	n=22	n=28
	-0.82 ± 9.36	-3.41 ± 10.93	-4.86 ± 10.42
PVR (dyn･sec･cm^{-5})	n=19	n=18	n=27
	144.84 ± 315.68	-216.56 ± 326.54	-23.30 ± 340.19
PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	n=19	n=18	n=27
（追加解析）	226.895 ± 535.702	-400.633 ± 579.033	-50.178 ± 566.928
SVR (dyn･sec･cm^{-5})	n=21	n=21	n=28
	100.57 ± 446.34	-201.10 ± 458.78	-50.18 ±533.78
CI (L/min/m^2)	n=21	n=21	n=28
	0.12 ± 0.55	0.19 ± 0.54	-0.02 ± 0.55
Heart rate (beats/min)	n=22	n=22	n=28
	-3.50 ± 7.90	-5.18 ± 8.68	-2.57 ± 11.02
SVO_2 (%)	n=21	n=21	n=27
	-2.17 ± 6.32	5.39 ± 7.46	-2.43 ± 10.24
CVP (mmHg)	n=22	n=22	n=28
	0.14 ± 4.85	-1.05 ± 4.91	0.75 ± 5.45
RVEF (%)	n=16	n=16	n=17
	-1.38 ± 9.92	1.81 ± 10.66	2.18 ± 7.28

CI: cardiac index, CVP: central venous pressure, EOR: end of randomized phase, ITT: intention-to-treat, PAPmean: mean pulmonary arterial pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, RVEF: right ventricular ejection fraction, SAPmean: (systemic) mean arterial pressure, SVO_2: mixed venous oxygen saturation, SVR: systemic vascular resistance.

PVRI=PVRxBody surface area

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT18, T35, T36, T37, T38, T39, T41, T43, T45, 5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 1/2

2.7.3.2.3.5.5 QOL

EuroQOL EQ-5D〔健康状態分類及び視覚的アナログスケール（VAS）〕

ベースラインから主要投与期の最終評価時点までの EuroQOL EQ-5D の平均値は高くなり、イロプロスト群では対照群よりも高かった。この結果と一致して、イロプロスト群ではベースラインから主要投与期の最終評価時点までに VAS の平均値が大きく増加したが、対照群ではほとんど変化がみられなかった。

Karnofsky 一般全身状態

イロプロスト群の Karnofsky 一般全身状態の中央値は、ベースライン時の 70.0 から主要投与期の最終評価時点の 80.0 に増加し、対照群ではベースラインの 70.0 のままで変化はみられなかった。主要投与期の最終評価時点までに、Karnofsky 一般全身状態が改善した被験者の割合はイロプロスト群（25.0%）では対照群（6.5%）よりも高く、悪化した被験者の割合はイロプロスト群（25.0%）では対照群（35.5%）よりも低かった。

Borg スコア（Borg scale）

イロプロスト群の Borg スコアの中央値は、ベースラインの 15.0 から主要投与期の最終評価時点の 13.0 に減少し、対照群ではベースラインの 15.0 のまま変化がみられなかった。主要投与期の最終評価時点までに、Borg スコアが改善した被験者の割合はイロプロスト群（54.2%）では対照群（30.0%）よりも高く、悪化した被験者の割合はイロプロスト群（37.5%）で対照群（40.0%）であった。

2.7.3.2.3.6 長期継続投与期における有効性の結果

2.7.3.2.3.6.1 運動耐容能

6 分間歩行距離

6 分間歩行距離の主要投与期のベースライン値、並びに各評価時点でのベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.3.2-31に示す。

長期継続投与期における両群での 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は、第 9 ヵ月（吸入前）においてイロプロスト群で 63.2m（n＝15）、対照群で 98.8m（n＝20）、試験終了時点においてイロプロスト群で 79.2m（n＝15）、対照群で 75.4m（n＝18）であった。長期継続投与期において両群共に主要投与期の最終評価時点に比べて更なる歩行距離の延長が認められた。

表 2.7.3.2-31 試験 ME98008 における 6 分間歩行距離の値、並びにベースラインからの変化量 －試験全体（ITT）

	Iloprost				Control				Overall			
	n	Mean	Median	SD	n	Mean	Median	SD	N	Mean	Median	SD
Baseline												
absolute values (m)	30	352.8	371.0	128.5	33	330.4	338.0	131.6	63	341.1	365.0	129.6
End of Randomized phase (before)												
absolute values (m)	20	402.7	424.0	152.7	29	390.9	430.0	169.3	49	395.7	428.0	161.2
absolute changes (m)	20	48.7	33.5	135.3	29	41.5	34.0	117.0	49	44.5	34.0	123.4
Long-term phase Month 9 (before)												
absolute values (m)	15	451.8	460.0	186.9	20	458.7	475.0	119.0	35	455.7	460.0	149.4
absolute changes (m)	15	63.2	16.5	186.6	20	98.8	90.0	98.4	35	83.6	80.0	141.7
Long-term phase Month 15 (after)												
absolute values (m)	15	529.5	540.0	130.8	16	480.9	495.0	94.9	31	504.5	500.0	114.4
absolute changes (m)	15	136.3	115.0	178.3	16	109.9	109.0	87.0	31	122.7	110.0	137.1
End of Study (before)												
absolute values (m)	15	485.7	500.0	90.5	18	435.4	440.0	149.9	33	458.3	460.0	127.2
absolute changes (m)	15	79.2	58.5	93.4	18	75.4	105.0	117.4	33	77.2	90.0	105.6
End of Study * (before)												
absolute values (m)	14	480.4	480.0	91.4	17	461.1	450.0	106.5	31	469.8	460.0	98.8
absolute changes (m)	14	85.2	87.3	93.9	17	90.5	120.0	101.6	31	88.1	116.0	96.6

ITT: intention-to-treat, SD： standard deviation.

All measurements except at Month 15 were made before inhalation.

Only patients with EOS visit at least 630 days after baseline.

引用元：5.3.5.1.1 AO2237/T21, T22

NYHA 機能分類（再評価法）

全体集団では、主要投与期のベースラインと比較して、NYHA 機能分類（再評価法）がクラスⅡである被験者の割合が増加し、クラスⅣである被験者の割合が減少する傾向がみられた。長期継続投与期の第 9 ヵ月、第 15 ヵ月及び試験終了時点（第 630 日）において、NYHA 機能分類（再評価法）が改善した被験者の割合は、イロプロスト群でそれぞれ 42.1%（8／19 例）、43.8%（7／16 例）及び 43.8%（7／16 例）、対照群でそれぞれ 20.8%（5／24 例）、23.8%（5／21 例）及び 26.3%（5／19 例）であり、イロプロスト群では対照群よりも高かった。

Mahler 呼吸困難指標

イロプロスト群では focal スコアの中央値がベースラインの 5.5（n＝30）から主要投与期の最終評価時点の 6.0（n＝24）までに改善が認められたが、長期継続投与期を通してこのスコアの改善は維持された。予想されたとおり、長期継続投与期においてイロプロスト投与を開始した後では、対照群でも同様の改善が認められた。対照群では、主要投与期の最終評価時点における focal スコアの中央値はベースラインと同じ 5.0（n＝30）のままであったが、その後の長期継続投与期を通して 6.0（n＝23）まで改善した。Transition スコアの平均値については、主要投与期の最終評価時点においてイロプロスト群で 1.125（n＝24）、対照群で－1.100（n＝30）とイロプロスト群で改善が認められたが、長期継続投与においてイロプロスト投与を開始した後では、第 630 日以降に来院した被験者の試験終了時点においてイロプロスト群で 1.000（n＝16）、対照群で 1.421（n＝19）と改善が認められた。

2.7.3.2.3.6.2 死亡

主要投与期では4例（イロプロスト群2例、対照群2例）が死亡し、長期継続投与期では4例が死亡した。8例の死亡例のうちの3例はPPH、5例はSPHの被験者であった。Kaplan-Meier法により算出された全試験期間での全体集団での生存率は85.0%であった。

2.7.3.2.3.6.3 複合エンドポイント

長期継続投与期における治療効果は認められたが、すべての被験者にイロプロストが投与されることにより主要投与期中にみられた両群の差はなくなる傾向がみられた。試験終了時点（吸入前）におけるレスポンダーの割合は、イロプロスト群で 13.3%（4／30 例）、対照群で 15.2%（5／33 例）であり、主要投与期の最終評価時点におけるイロプロスト群でのレスポンダーの割合（13.3%）と同程度であった。

2.7.3.2.3.6.4 血行力学的パラメータ

長期継続投与による作用

血行力学的パラメータの試験最終時点（吸入前及び吸入直後）におけるベースラインからの変化量±SDを表 2.7.3.2-32に示す。

薬剤による影響のない吸入前（トラフ時を想定）では、ベースラインの状態を維持していた。ピーク時の血行力学的パラメータをベースラインの吸入前の値と比較した結果、PAPmean、PVR、心拍出量及びSVO_2で改善が認められた。

表 2.7.3.2-32 試験ME98008における血行力学的パラメータの最終評価時点でのベースラインからの変化量（平均値±SD）－長期継続投与期（ITT）

	Changes from baseline (pre-inhalation) to pre-inhalation at EOS	Changes from baseline (pre-inhalation) to last minute of inhalation at EOS
	Iloprost (trough) expected minimum drug effect	Iloprost (peak) expected maximum drug effect
PAPmean (mmHg)	n=33	n=33
	-2.15 ± 12.78	-11.18 ± 14.43
PVR (dyn･sec･cm^{-5})	n=28	n=28
	-126.14 ± 393.86	-388.64 352.69
PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	n=28	n=28
（追加解析）	-243.614 ± 652.964	-705.014 ± 607.803
CI (L/min/m^2)	n=33	n=33
	0.14 ± 1.19	0.59 ± 1.21
SVO_2 (%)	n=29	n=30
	0.14 ± 9.59	3.14 ± 10.26

CI: cardiac index, EOS: End of Study, ITT: intention-to - treat, PAPmean: mean pulmonary arterial pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SVO_2: mixed venous oxygen saturation.

PVRI=PVRxBody surface area

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT32, T37, T41, T45, 5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 1/2

2.7.3.2.3.6.5 QOL

EuroQOL EQ-5D〔健康状態分類及び視覚的アナログスケール（VAS）〕

健康状態分類について、主要投与期の最終評価時点での中央値は、イロプロスト群で 0.690（n＝24）、対照群で 0.620（n＝30）であり、イロプロスト群で高かった。長期継続投与期において両群でイロプロスト投与を開始した後では、イロプロスト群での改善は維持され、主要投与期中にみられた両群の差はなくなる傾向がみられた。試験終了時点（第 630 日）での中央値は、対照群で 0.691（n＝19）まで改善し、イロプロスト群で 0.778（n＝16）まで更に改善した。VAS の結果についても、上記の健康状態分類の結果を反映していた。主要投与期の最終評価時点における VAS の中央値は、イロプロスト群で 60.0（n＝22）、対照群で 40.0（n＝27）であり、イロプロスト群で改善が認められ、試験終了時点（第 630 日）での中央値では、投与群間の差はみられず、イロプロスト群で 64.0（n＝16）、対照群で 61.5（n＝18）と同程度の値であった。

Karnofsky 一般全身状態

主要投与期の最終評価時点における Karnofsky 一般全身状態の中央値は、イロプロスト群で 80.0（n＝24）、対照群で 70.0（n＝31）であり、イロプロスト群で改善が認められた。長期継続投与期において両群でイロプロスト投与を開始した後では、イロプロスト群での改善は維持され、主要投与期中にみられた両群の差はなくなる傾向がみられた。試験終了時点（第 630 日）での中央値は、両群共に 80.0（イロプロスト群 n＝16、対照群 n＝19）であった。

Borg スコア（Borg scale）

主要投与期の最終評価時点における Borg スコアの中央値は、イロプロスト群で 13.0（n＝24）、対照群で 15.0（n＝30）であり、イロプロスト群で改善が認められた。長期継続投与期において両群でイロプロスト投与を開始した後では、イロプロスト群での改善は維持され、主要投与期中にみられた両群の差はなくなる傾向がみられた。試験終了時点（第 630 日）での中央値は、両群共に 13.0（イロプロスト群 n＝16、対照群 n＝19）であった。

2.7.3.2.3.7 結論

主要投与期における有効性

運動耐容能

主要投与期中の 6 分間歩行距離は、イロプロスト群では対照群よりも改善傾向が認められた。複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合は、イロプロスト群では主要投与期を通して一貫して対照群よりも高かった。NYHA 機能分類（再評価法）（本試験では他の評価項目を加味して再評価した）が 1 クラス以上改善した被験者の割合は、イロプロスト群では主要投与期の各評価時点において対照群よりも一貫して高かった。Mahler 呼吸困難指標については、イロプロスト群では対照群よりも改善した。この傾向は focal スコア及び transition スコアの両方にあてはまり、主要投与期の最終評価時点における transition スコアはイロプロスト群で高かった。

血行力学的パラメータ

両群でイロプロストの急性効果を検討した。両群共に吸入直後で血行力学的パラメータは最大の効果（特に PAPmean 及び PVR の低下）が得られたが、その後 60 分以内にベースラインの値まで戻った。

イロプロストの長期投与による効果については、主要投与期の最終評価時点における吸入前（トラフ時を想定）及び吸入直後（ピーク時を想定）の血行力学的パラメータを、ベースラインの吸入前の値と比較した。イロプロスト群のピーク時の結果では、PAPmean、PVR 及び SVO_2 の改善が認められた。

QOL

健康状態に関連する QOL の結果をベースラインと比較したところ、すべての指標に関して、イロプロスト群での改善の割合は対照群を上回り、悪化の割合は対照群を下回った。

主要投与期における有効性のまとめ

臨床的有効性の観点から、イロプロストの 3 ヵ月間の投与により、当該被験者集団にベネフィットが認められた。

臨床的有効性に関するこのベネフィットは、第 2 ヵ月の評価時点において、Mahler 呼吸困難指標、NYHA 機能分類（再評価法）及び 6 分間歩行距離に関して明確に認められた。

長期継続投与期における臨床的有効性

運動耐容能

ほとんどの被験者では、長期継続投与期に安定的なレベルの維持、又は改善傾向を示し、これは NYHA 機能分類（再評価法）の変化として現れた。Mahler 呼吸困難指標を測定した結果、息切れに伴う身体活動能の障害が改善する傾向が認められた。長期継続投与期では、6 分間歩行距離はベースラインと比較して延長した。主要投与期の最終評価時点において、複合エンドポイントに基づく改善を示したすべての被験者は、長期継続投与期にもその改善状態を維持した。長期継続投与期に移行後、対照群でも複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合は同程度の改善を示した。

血行力学的パラメータ

イロプロスト吸入前にベースラインと比較して安定した測定値を示した。ピーク時（吸入直後）の血行力学的パラメータはベースラインの吸入前と比較して改善し、これは PAPmean、PVR、心拍出量及び SVO_2 の改善に現われた。

QOL

EuroQOL EQ-5D のデータは、長期継続投与期において被験者が示した上記のような安定状態の持続傾向を支持する結果であった。

長期継続投与期における有効性のまとめ

臨床的有効性の観点から、イロプロストの長期投与によりベネフィットが認められた。

有効性評価の各項目において、イロプロスト群ではベースラインから主要投与期の最終評価時点にかけて認められた初期の有益な変化が、その後の長期継続投与期を通じて持続された。また、主要投与期に対照群であった被験者では、長期継続投与期にイロプロストの吸入投与を開始後間もなく主要投与期の結果を上回る望ましい変化が認められた。

2.7.3.2.4 PPH 又は SPH 患者を対象とした国外第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045）

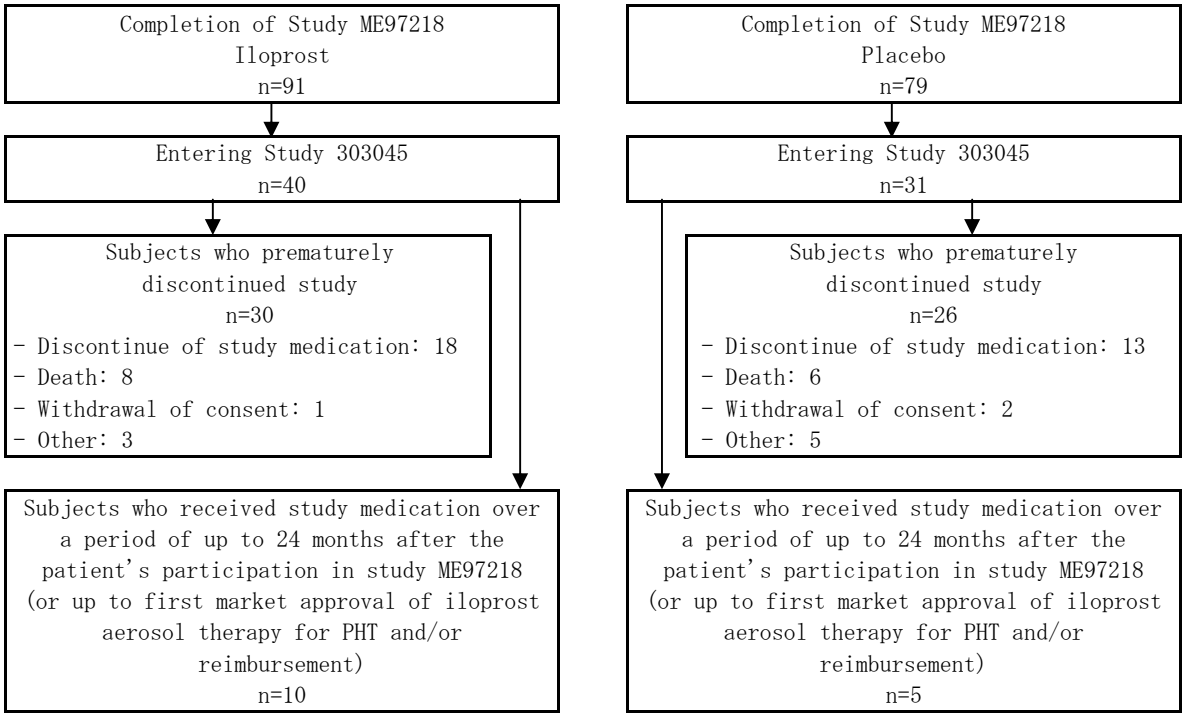
参照項目：2.7.6.21

2.7.3.2.4.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3.2-6に示す。なお、本試験ではすべての被験者にイロプロストを投与したが、先行試験（試験 ME97218）におけるイロプロスト群とプラセボ群を区別した。

先行試験（試験 ME97218）で無作為割付けされた 203 例のうち、71 例が本試験（長期継続投与期）に組入れられ、治験薬の投与を受けた。被験者の内訳は、イロプロスト群が 40 例、プラセボ群が 31 例であった。イロプロスト群の 30 例及びプラセボ群の 26 例が試験を中止し、先行試験に参加した後 24 ヵ月にわたり（若しくは PH 治療薬として承認される又は薬価収載されるまで）試験を継続した被験者はイロプロスト群の 10 例及びプラセボ群の 5 例であった。また、本試験に組入れられた 71 例のうち、50 例（イロプロスト群 25 例、プラセボ群 25 例）が PAH を有する被験者（PAH 部分集団）であった。PAH 部分集団では、イロプロスト群の 18 例及びプラセボ群の 21 例が治験薬の投与を中止し、先行試験に参加した後 24 ヵ月にわたり試験を継続した被験者はイロプロスト群の 7 例及びプラセボ群の 4 例であった。

FAS には、本試験に組入れられたすべての被験者が含まれた。



FAS: full analysis set

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 5

図 2.7.3.2-6 試験 303045 における被験者の内訳（FAS、全体集団）

2.7.3.2.4.2 被験者背景

本試験の被験者の先行試験（試験 ME97218）のベースラインにおける人口統計学的特性を表2.7.3.2-33に示す。

本試験（長期継続投与試験）に組入れられた被験者の先行試験（試験 ME97218）のベースラインにおける平均年齢は、全体集団ではイロプロスト群で 53.6 歳（範囲：26～69 歳）、プラセボ群で 57.4 歳（範囲：33～70 歳）であり、PAH 部分集団ではイロプロスト群で 53.3 歳（範囲：27～69 歳）、プラセボ群で 56.9 歳（範囲：33～70 歳）であった。先行試験（試験 ME97218）のベースラインにおいて、両集団共に女性被験者の割合が高く、NYHA/WHO 機能分類は、全体集団ではクラスⅢの被験者が 41 例（イロプロスト群 23 例、プラセボ群 18 例）、クラスⅣの被験者が 30 例（17 例、13 例）であり、PAH 部分集団ではクラスⅢの被験者が 28 例（15 例、13 例）、クラスⅣの被験者が 22 例（10 例、12 例）であった。

表 2.7.3.2-33 先行試験（試験 ME97218）のベースラインにおける人口統計学的特性（試験 303045、FAS）

		All subjects			PAH subjects		
		Iloprost	Placebo	Overall	Iloprost	Placebo	Overall
Age	N	40	31	71	25	25	50
(years)	Mean	53.6	57.4	55.2	53.3	56.9	55.1
	SD	11.7	10.0	11.1	12.6	9.7	11.3
	Min	26	33	26	27	33	27
	Median	54.5	60.0	58.0	54.0	60.0	58.0
	Max	69	70	70	69	70	70
Height	N	40	31	71	25	25	50
(cm)	Mean	165.2	164.8	165.0	164.7	163.5	164.1
	SD	9.3	9.6	9.3	9.3	10.1	9.6
	Min	145	143	143	148	143	143
	Median	165.0	163.0	165.0	164.0	162.0	163.0
	Max	188	181	188	188	181	188
Weight	N	40	31	71	25	25	50
(kg)	Mean	69.71	70.43	70.02	68.68	70.43	69.56
	SD	14.18	15.59	14.70	16.02	16.80	16.27
	Min	44.0	47.0	44.0	44.0	47.0	44.0
	Median	70.00	67.00	70.00	67.90	66.00	67.45
	Max	114.0	109.0	114.0	114.0	109.0	114.0
Sex n (%)		40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
	male	16 (40.0)	10 (32.3)	26 (36.6)	10 (40.0)	7 (28.0)	17 (34.0)
	female	24 (60.0)	21 (67.7)	45 (63.4)	15 (60.0)	18 (72.0)	33 (66.0)
NYHA/WHO class n (%)		40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
	Ⅲ	23 (57.5)	18 (58.1)	41 (57.7)	15 (60.0)	13 (52.0)	28 (56.0)
	Ⅳ	17 (42.5)	13 (41.9)	30 (42.3)	10 (40.0)	12 (48.0)	22 (44.0)
Walking distance	N	40	31	71	25	25	50
(m)	Mean	335.619	306.823	323.046	329.640	308.740	319.190
	SD	98.826	97.770	98.717	109.190	92.291	100.613
	Min	110.00	131.00	110.00	110.00	131.00	110.00
	Median	349.000	300.000	335.000	348.000	300.000	333.000
	Max	490.00	477.00	490.00	485.00	477.00	485.00

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, NYHA: New York Heart Association, SD: standard deviation, WHO: World Health Organization.

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 11, 13, 22, 24, 5.3.5.2.3 ME303045_PAH/Table 14.1.3/1, 14.1.3/7, 14.2.1/1, 14.2.1/7

2.7.3.2.4.3 前治療薬及び併用薬

全体集団では、PH に対する前治療として最も多く使用されていたものは抗凝固療法（87.3%）であり、次いで、利尿薬（69.0%）、カルシウム拮抗薬（40.8%）及びジギタリス（32.4%）であった。

PAH 部分集団では、PH に対する前治療として、最も多く使用されていたものは抗凝固療法（82.0%）であり、次いで、利尿薬（62.0%）、カルシウム拮抗薬（48.0%）及びジギタリス（30.0%）であった。

2.7.3.2.4.4 投与期間及び投与量

全体集団では治験実施計画書どおりに治験薬（イロプロスト）が投与された被験者の割合は、75.6%～100%であった。

PAH 部分集団では治験実施計画書どおりに治験薬が投与された被験者の割合は、79.3%～100%であった。

2.7.3.2.4.5 有効性の結果

2.7.3.2.4.5.1 NYHA/WHO 機能分類

先行試験（試験 ME97218）のベースラインにおける NYHA/WHO 機能分類は、全体集団の 41 例（57.7%）がクラスⅢ、30 例（42.3%）がクラスⅣ、PAH 部分集団の 28 例（56.0%）がクラスⅢ、22 例（44.0%）がクラスⅣであり、先行試験での投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.3.2-33）。

先行試験（試験 ME97218）の主要投与期の終了時点（第 12 週）において、NYHA/WHO 機能分類が改善した被験者の割合は、全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群（全体集団 40.0%、PAH 部分集団 44.0%）でプラセボ群（12.9%、12.0%）よりも高かった。長期継続投与期において、先行試験（試験 ME97218）のベースラインと比較して NYHA/WHO 機能分類が改善した被験者の割合は、全体集団では第 12 ヵ月でイロプロスト群 46.2%、プラセボ群 33.3%であり、第 24 ヵ月でイロプロスト群 61.9%、プラセボ群 66.7%であった。また、PAH 部分集団では第 12 ヵ月でイロプロスト群 52.9%、プラセボ群 33.3%であり、第 24 ヵ月でイロプロスト群 66.7%、プラセボ群 71.4%であり、先行試験（試験 ME97218）での投与群間で同程度であった。

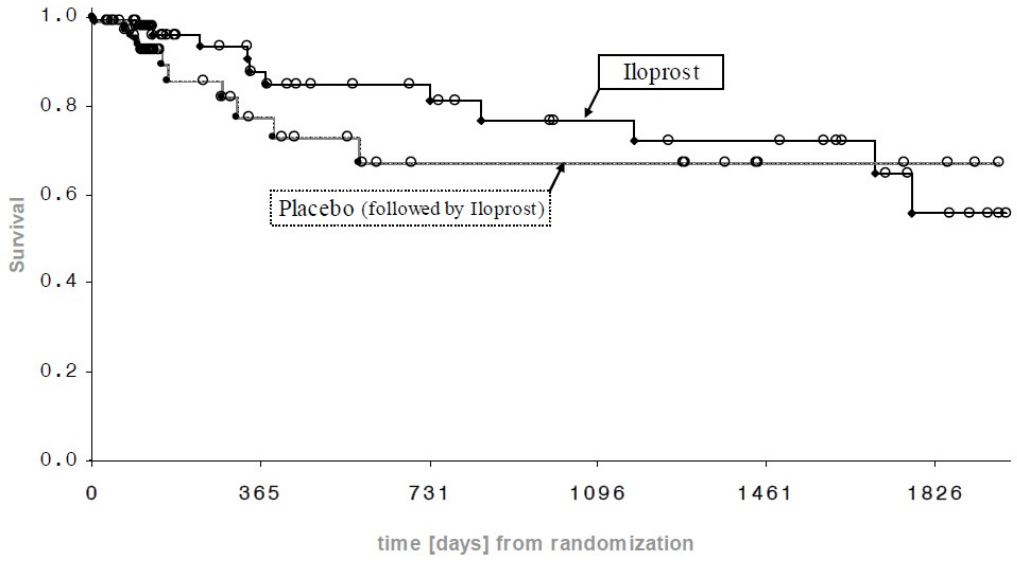
2.7.3.2.4.5.2 生存率

全生存率

先行試験（試験 ME97218）での投与群別の全生存率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.3.2-7（全体集団）に示す。

全体集団での投与開始 1、2 及び 5 年後の全生存率の Kaplan-Meier 法による推定値は、それぞれ 83.4%、77.6%及び 58.1%であった。イロプロスト群での 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値はそれぞれ 87.7%、84.9%及び 55.5%、プラセボ群での推定値はそれぞれ 77.6%、67.4%及び 67.4%であった。また、PPH グループでの 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値はそれぞれ 88.2%、84.2%及び 64.4%、SPH グループでの推定値はそれぞれ 79.6%、71.8%及び 53.0%であった。

PAH 部分集団では、投与開始後からイロプロスト群で全生存率は高い傾向がみられ、投与終了時点では群間で同程度であった。PAH 部分集団の全生存率（Kaplan-Meier プロット）は 2.7.6.21 の図 2.7.6.21-4 に示す。



Patients still under risk:

Iloprost	31	22	16	14	6
Placebo	17	9	9	4	3
Overall	48	31	25	18	9

FAS: full analysis set

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Figure 12

図 2.7.3.2-7　試験 303045 における全生存率（Kaplan-Meier プロット）（FAS：全体集団）

無イベント生存率

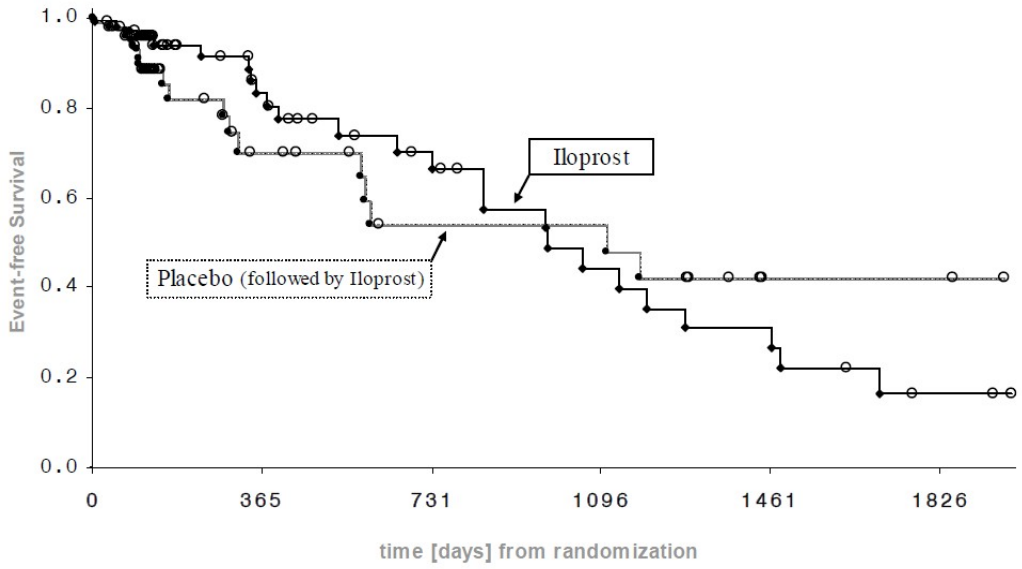
次のいずれかの場合、イベントが発現したものと定義した。

- 死亡した場合
- PH の積極的な治療へ変更、又はイロプロスト単剤投与以外の 2 種類以上の治療薬の併用投与へ変更した場合

先行試験（試験 ME97218）での投与群別の無イベント生存率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.3.2-8（全体集団）に示す。

全体集団での投与開始 1、2 及び 5 年後の無イベント生存率の Kaplan-Meier 法による推定値は、それぞれ 77.5%、63.2%及び 23.0%であった。

PAH 部分集団では、無イベント生存率は 3 年後まではイロプロスト群で高い傾向がみられた。PAH 部分集団の無イベント生存率（Kaplan-Meier プロット）は 2.7.6.21 の図 2.7.6.21-5 に示す。



Patients still under risk:

Iloprost	30	18	10	7	2
Placebo	16	9	9	2	2
Overall	46	27	19	9	4

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Figure 15

図 2.7.3.2-8　試験 303045 における無イベント生存率（Kaplan-Meier プロット）（FAS：全体集団）

2.7.3.2.4.5.3　　臨床的悪化

次のいずれか 1 つ以上に該当する場合、臨床的悪化が認められたものと定義した。

- イロプロスト単剤投与以外の他の積極的な治療へ変更した場合
- PH に関連して入院した場合
- 肺移植を行った場合

先行試験（試験 ME97218）の主要投与期の終了時点（第 12 週）において、臨床的悪化が認められた被験者の割合は、全体集団で 4.2%（イロプロスト群 0%、プラセボ群 9.7%）であり、PAH 部分集団で 4.0%（イロプロスト群 0%、プラセボ群 8.0%）であった。長期継続投与期において、臨床的悪化が認められた被験者の割合は、全体集団で 8.2%～15.5%、PAH 部分集団で 2.9%～16.0%の範囲であった。

2.7.3.2.4.5.4　　複合エンドポイント

複合エンドポイントの基準は、（1）歩行距離の 10%以上の改善、（2）NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善、及び（3）所定の評価時点において生存していることとし、先行試験（試験

ME97218）において複合エンドポイントに基づいたレスポンダーとされた被験者のみを対象として、すべての評価時点で評価した。

全体集団では、先行試験（試験 ME97218）において複合エンドポイントに基づいたレスポンダーとされた被験者は 22 例（イロプロスト群 17 例、プラセボ群 5 例）であり、このうちの 11 例（9 例、2 例）が本試験（長期継続投与試験）に組入れられた。このうち、被験者番号 137（第 24 ヵ月及び第 36 ヵ月）、被験者番号 104（第 12 ヵ月、第 24 ヵ月及び第 48 ヵ月）、並びに被験者番号 105（第 12 ヵ月及び第 24 ヵ月）の 3 例が複合エンドポイントの基準を満たしていた。

PAH 部分集団では、先行試験（試験 ME97218）において複合エンドポイントに基づいたレスポンダーとされ、本試験（長期継続投与試験）に組入れられた被験者は 11 例であり、このうちの 8 例（イロプロスト群 7 例、プラセボ群 1 例）が PAH を有する被験者であった。これらの被験者では、被験者番号 137（第 24 ヵ月及び第 36 ヵ月）、被験者番号 104（第 12 ヵ月、第 24 ヵ月及び第 48 ヵ月）、並びに被験者番号 105（第 12 ヵ月及び第 24 ヵ月）の 3 例が複合エンドポイントの基準を満たしていた。

なお、評価対象となったいずれの被験者においても第 60 ヵ月の評価結果はなかった。

2.7.3.2.4.5.5　　6 分間歩行距離

6 分間歩行距離は任意の評価項目としたため、利用可能なデータは限られていた。

全体集団における各評価時点での 6 分間歩行距離及び各評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-34及び表 2.7.3.2-35に示す。

全体集団での 6 分間歩行距離の平均値は、第 12 ヵ月の 389.760m（n＝34）から第 48 ヵ月の 437.833m（n＝6）に延長した（表 2.7.3.2-34）。この結果は、先行試験（試験 ME97218）のベースラインからの変化量（中央値）では、第 12 ヵ月において 24.980m（n＝34）の延長、及び第 48 ヵ月において 73.833m（n＝6）の延長に相当した（表 2.7.3.2-35）。PAH 部分集団における 6 分間歩行距離の先行試験（試験 ME97218）のベースラインからの変化量の平均値は、第 12 ヵ月で 31.889m（n＝24）、及び第 48 ヵ月で 85.800m（n＝5）であり、歩行距離の延長が認められた。

PAH 部分集団における 6 分間歩行距離の結果は全体集団とほぼ同様の傾向であった。

表 2.7.3.2-34 試験 303045 における各評価時点での 6 分間歩行距離（m）（FAS：全体集団）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute values							
Baseline *	Iloprost	40	335.619	98.826	110.00	349.000	490.00
	Placebo	31	306.823	97.770	131.00	300.000	477.00
	Overall	71	323.046	98.717	110.00	335.000	490.00
Week 12 *	Iloprost	40	369.550	88.145	147.00	381.000	504.00
	Placebo	30	298.663	126.153	85.00	299.000	494.00
	Overall	70	339.170	111.034	85.00	354.500	504.00
Month 12	Iloprost	22	378.000	87.205	210.00	378.500	535.00
	Placebo	12	411.319	83.618	220.00	436.665	507.00
	Overall	34	389.760	86.205	210.00	387.000	535.00
Month 24	Iloprost	16	407.125	90.361	202.00	400.500	561.00
	Placebo	7	423.474	70.951	324.60	445.720	520.00
	Overall	23	412.101	83.662	202.00	408.000	561.00
Month 36	Iloprost	11	434.909	67.220	338.00	420.000	542.00
	Placebo	4	416.243	84.088	315.00	415.000	519.97
	Overall	15	429.931	69.395	315.00	420.000	542.00
Month 48	Iloprost	6	437.833	95.258	332.00	431.000	551.00
	Placebo	0	.	.	.	.	.
	Overall	6	437.833	95.258	332.00	431.000	551.00

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD : standard deviation.

* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 22

表 2.7.3.2-35 試験 303045 における各評価時点での 6 分間歩行距離（m）のベースラインからの変化量（FAS：全体集団）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute change to baseline							
Week 12 *	Iloprost	40	33.931	57.321	-84.00	23.625	187.00
	Placebo	30	-11.553	98.672	-250.00	-0.500	172.00
	Overall	70	14.438	80.394	-250.00	12.000	187.00
Month 12	Iloprost	22	14.318	92.875	-202.00	14.000	175.00
	Placebo	12	44.528	79.154	-80.00	29.500	210.00
	Overall	34	24.980	88.274	-202.00	22.250	210.00
Month 24	Iloprost	16	19.438	100.799	-288.00	28.500	168.00
	Placebo	7	64.546	94.914	-20.40	30.220	260.00
	Overall	23	33.166	99.171	-288.00	30.000	260.00
Month 36	Iloprost	11	48.364	50.076	0.00	20.000	167.00
	Placebo	4	111.618	29.519	75.00	113.235	145.00
	Overall	15	65.231	53.068	0.00	54.000	167.00
Month 48	Iloprost	6	73.833	50.693	14.00	87.500	142.00
	Placebo	0	.	.	.	.	.
	Overall	6	73.833	50.693	14.00	87.500	142.00

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation.

* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 23

2.7.3.2.4.5.6 QOL

全体集団、PAH 部分集団共に、試験中のベースラインと比較した QOL の変化は小さく、先行試験（試験 ME97218）での投与群別の変化は同様であった。EuroQol VAS の平均値及び中央値、及び SF-12 は、本試験（長期継続投与試験）中のすべての評価時点において、先行試験（試験 ME97218）のベースラインと比較してわずかに増加した。MLHF の平均値及び中央値は、すべての評価時点において、先行試験のベースラインと比較してわずかに減少した。

2.7.3.2.4.6 結論

全体集団において、NYHA/WHO 機能分類が先行試験（試験 ME97218）のベースラインと比較して改善した被験者の割合は、投与群間で同程度であり、PAH 部分集団においても同様の結果であった。

全体集団での投与開始 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値は、それぞれ 83.4%、77.6%及び 58.1%であった。イロプロスト群での 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値はそれぞれ 87.7%、84.9%及び 55.5%、プラセボ群での推定値はそれぞれ 77.6%、67.4%及び 67.4%であった。

d’Alonzo の生存率予測（NIH が実施した registry 試験による比較調査；1991 年）を用いて、PPH グループの生存率を、治療介入を行わなかった患者と比較した。1 年ごとの PPH グループの実測生存率及びその 95%信頼区間の下限は、d’Alonzo 式により算出された生存率の予測値を終始上回っており、5 年間のフォローアップ終了時点での生存率の実測値は予測値を 26%上回っていた。

臨床的悪化が認められた被験者の割合は、全体集団で 8.2%（第 36 ヵ月及び第 48 ヵ月）～15.5%（第 12 ヵ月）の範囲、PAH 部分集団で 2.9%（第 36 ヵ月）～16.0%（第 12 ヵ月）の範囲であった。

6 分間歩行距離は任意の評価項目としたため、利用可能なデータは限られていたが、ベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量の中央値は、全体集団では第 12 ヵ月で 22.250m、第 48 ヵ月で 87.500m、PAH 部分集団では第 12 ヵ月で 30.5m、第 48 ヵ月で 94.0m であり、歩行距離の延長が認められた。

以上より、イロプロストの長期投与が、好ましい効果を示すことが支持された。

2.7.3.2.5 PAH 患者を対象とした製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）

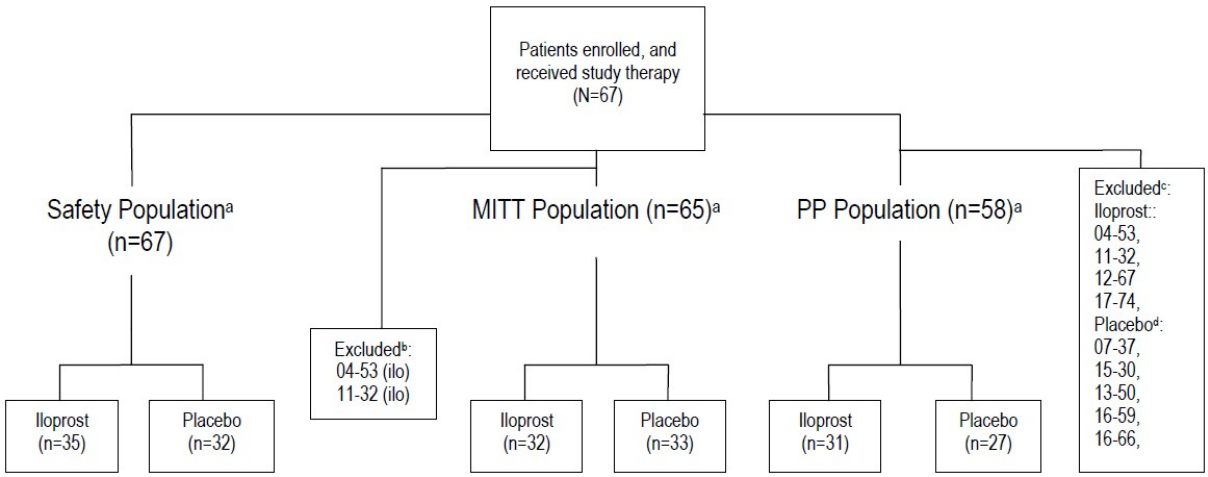
参照項目：2.7.6.18、2.7.6.22

2.7.3.2.5.1 被験者の内訳

主要投与期終了の解析対象集団を図 2.7.3.2-9に、長期継続投与期の解析対象集団を図 2.7.3.2-10に示す。

主要投与期において、合計 67 例（イロプロスト群 34 例、プラセボ群 33 例）が無作為割付けされ全 67 例に少なくとも 1 回治験薬が投与された。プラセボ群に無作為割付けされた 1 例（被験者番号 07-54）には、誤ってイロプロストが投与された。イロプロスト群の 4 例及びプラセボ群の 5 例の合計 9 例が試験を中止した。中止理由は、同意撤回が 2 例（イロプロスト群 2 例、プラセボ群 0 例）、有害事象が 2 例（1 例、1 例）、その他の理由が 5 例（1 例、4 例）であった。

主要投与期に治験薬が投与された 67 例（イロプロスト群 35 例、プラセボ群 32 例）のうち、60 例（30 例、30 例）が適格性を満たし、長期継続投与試験に移行した。60 例の内訳は、56 例が主要投与期を完了した被験者、4 例が主要投与期に試験を中止したが PAH に対する治療が今後も必要であると判断された被験者であった。23 例（イロプロスト群 10 例、プラセボ群 13 例）が試験を中止した。中止理由は、PAH の悪化が 10 例（イロプロスト群 3 例、プラセボ群 7 例）、同意撤回が 4 例（3 例、1 例）、治験責任（分担）医師の判断が 2 例（2 例、0 例）、有害事象が 1 例（1 例、0 例）、死亡が 1 例（0 例、1 例）、追跡不能が 1 例（1 例、0 例）、その他の理由が 4 例（0 例、4 例）であった。



MITT: modified intention-to-treat, PP: per protocol; ilo, iloprost

a: プラセボ群に割付けられた 1 例（被験者番号 07-54）は、誤ってイロプロストが投与されたため、安全性解析対象集団では実際の投与に基づきイロプロスト群に含めた。この被験者については、MITT では当初の割付けどおりプラセボ群として、PPS ではイロプロスト群として、それぞれ解析を行った。

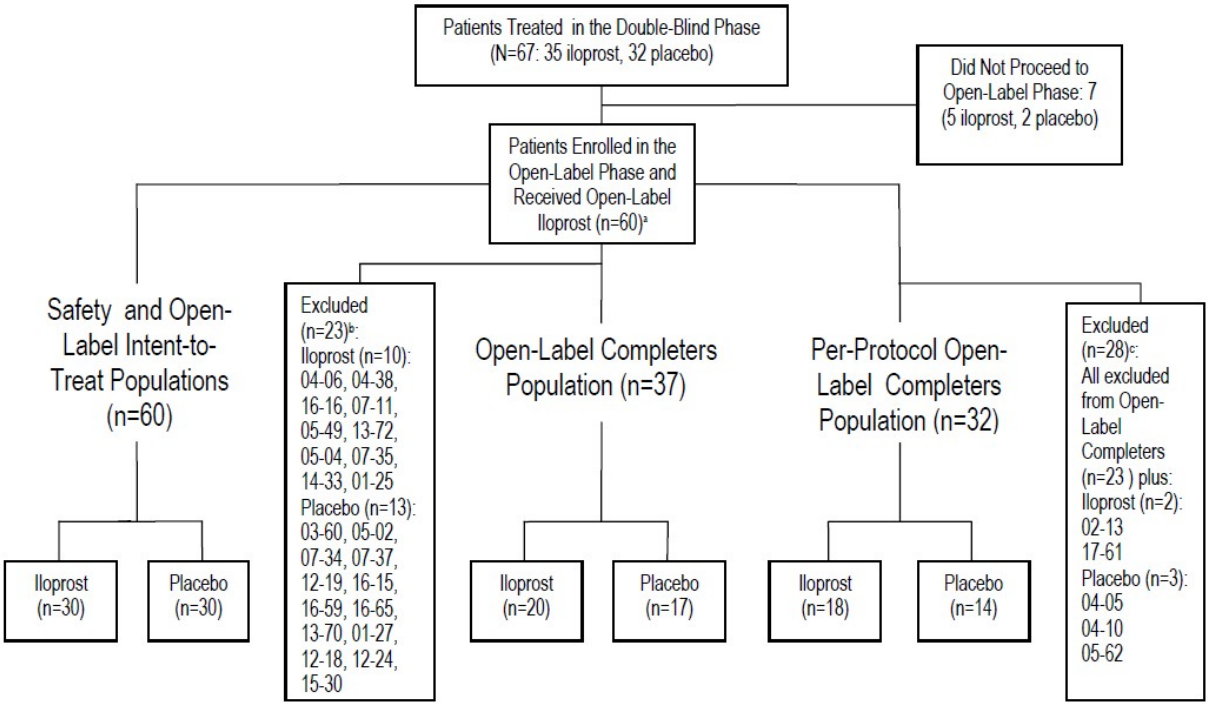
b: イロプロスト群の 2 例（被験者番号 04-53 及び 11-32）は、それぞれ同意撤回及び高度な全頭痛により試験を中止し、ベースライン後の有効性データが得られなかったため、MITT から除外した（PPS 除外対象に関する下記脚注を参照のこと）。

c: PPS では、被験者番号 07-54 は実際に投与された治験薬に基づいてイロプロスト群に含めた。イロプロスト群の 4 例は、試験の中止、あるいは服薬順守基準未達成（服薬率 75%未満）により PPS から除外した〔被験者番号 11-32：重篤な有害事象（高度な全頭痛）、04-53 及び 17-74：服薬順守基準未達成（服薬率 75%未満）、12-67：服薬非順守〕。

d: プラセボ群の 5 例は、試験中止により服薬順守基準が未達成（服薬率 75%未満）であったため PPS から除外した〔中止理由；被験者番号 16-66：有害事象（貧血）、07-37、15-30 及び 16-59：PAH の悪化、13-50：治験責任（分担）医師の判断〕。

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.1.1

図 2.7.3.2-9　試験 C200-002 における解析対象集団－主要投与期



a: 本テキストボックス以降に記載の「イロプロスト」及び「プラセボ」は、それぞれ主要投与期においてイロプロスト又はプラセボを投与した被験者を示す。長期継続投与期では、すべての被験者にイロプロストを投与した。

b: 長期継続投与期で試験を中止した 23 例（イロプロスト群 10 例、プラセボ群 13 例）は、長期継続投与を完了した集団から除外した。中止理由は次の通り。

イロプロスト群：同意撤回（被験者番号 04-06、04-38 及び 16-16）、有害事象（07-11）、治験責任（分担）医師の判断（05-49、13-72）、PAH の悪化（05-04、07-35、14-33）、追跡不可（01-25）

プラセボ群：　同意撤回（被験者番号 03-60）、PAH の悪化（05-02、07-34、07-37、12-19、16-15、16-59、16-65）、死亡（13-70）、「その他」の理由（01-27：服薬非遵守、12-18：治験薬投与に伴う咳嗽／不調、12-24：臨床的改善なし、15-30：臨床的悪化）

c: 試験を中止した被験者全員（上記の脚注 b 参照）を長期継続投与期の PPS から除外した。長期継続投与期間中にシルデナフィルを併用し、プロトコル違反となった 5 例（イロプロスト群：被験者番号 02-13、17-61、プラセボ群：04-05、04-10、05-62）についても同じく除外した。

引用元：5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.1.1, 14.1.3.2

図 2.7.3.2-10　試験 C200-002 における解析対象集団－長期継続投与期

2.7.3.2.5.2　　被験者背景

主要投与期及び長期継続投与期に組入れられた被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.2-36に示す。

主要投与期では、MITT の同意取得時の平均年齢はイロプロスト群で 52.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.6 歳（範囲：10～72 歳）であった。全体集団では、女性（78.5%）及び白人（81.5%）が多かった。両投与群の人口統計学的及びベースライン特性に関しては大きな違いは認められなかった。

長期継続投与期では、ITT の同意取得時の平均年齢はイロプロスト群で 53.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.0 歳（範囲：10～72 歳）であり、全体集団では女性（78.3%）及び白人（80.0%）が多かった。両投与群の人口統計学的及びベースライン特性に関しては大きな違いは認められなかった。

主要投与期と長期継続投与期の人口統計学的及びベースライン特性は一貫していた。

表 2.7.3.2-36 試験 C200-002 における人口統計学的及びベースライン特性（MITT／ITT）

	Double-blind Phase			Open-label Phase		
Parameter	Iloprost n=32	Placebo n=33	Total n=65	Iloprost [a] n=30	Placebo [a] n=30	Total n=60
Age at time of informed consent (years)						
mean	52.0	48.6	50.3	53.0	48.0	50.5
SD	13.88	14.59	14.24	14.35	14.65	14.60
range	15-77	10-72	10-77	15-77	10-72	10-77
Gender, n (%)						
Male	7 (21.9)	7 (21.2)	14 (21.5)	6 (20.0)	7 (23.3)	13 (21.7)
Female	25 (78.1)	26 (78.8)	51 (78.5)	24 (80.0)	23 (76.7)	47 (78.3)
Race, n (%)						
Caucasian	28 (87.5)	25 (75.8)	53 (81.5)	26 (86.7)	22 (73.3)	48 (80.0)
African American	0	1 (3.0)	1 (1.5)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Hispanic	4 (12.5)	4 (12.1)	8 (12.3)	4 (13.3)	4 (13.3)	8 (13.3)
Native American	0	2 (6.1)	2 (3.1)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Asian	0	1 (3.0)	1 (1.5)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
NYHA/WHO Class at double blind baseline, n (%)						
Ⅱ	0	1 (3.0)	1 (1.5)	1 (3.3) [b]	0	1 (1.7)
Ⅲ	31 (96.9)	30 (90.9)	61 (93.8)	28 (93.3)	28 (93.3)	56 (93.3)
Ⅳ	1 (3.1)	2 (6.1)	3 (4.6)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
6-min walk test at double blind baseline (m)						
mean	336.12	339.54	—	335.72	337.90	336.81
SD	60.803	72.763	—	62.510	75.492	68.724
Median	343.50	358.00		350.00	355.00	351.00
Primary Diagnosis, n (%)						
PPH	16 (50.0)	20 (60.6)	36 (55.4)	16 (53.3)	20 (66.7)	36 (60.0)
SPH	16 (50.0)	13 (39.4)	29 (44.6)	14 (46.7)	10 (33.3)	24 (40.0)

ITT: intention-to-treat, MITT: modified intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension, WHO: World health organization.

a: Treatment groups are the original treatment groups in the double-blind phase. All patients received iloprost in the open-label phase.

b: 被験者番号 07-54 は、NYHA/WHO 機能分類がクラスⅡの被験者の登録を可能とした元々のプロトコルにより主要投与期に組み入れられた。その後のプロトコル改訂によりクラスⅡの被験者は本試験から除外されたが、同被験者はプロトコル違反ではあるものの長期継続投与期に進むことが認められた。

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.1.2, 14.2.1.1.1, 5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.1.2, 14.2.1.1

主要投与期の MITT に含まれた 65 例のうち、36 例（イロプロスト群 16 例、プラセボ群 20 例）は PPH を、29 例（16 例、13 例）は SPH を有していた。SPH を有する 29 例の内訳は、強皮症に伴う PAH が 12 例（7 例、5 例）、ASD に伴う PAH が 4 例（2 例、2 例）、HIV 感染に伴う PAH が

3 例（1 例、2 例）、VSD に伴う PAH が 2 例（2 例、0 例）、SLE に伴う PAH が 2 例（1 例、1 例）及びその他の PAH が 6 例（3 例、3 例）であった。

2.7.3.2.5.3　投与期間及び投与量

12 週間の主要投与期における治験薬の平均 1 日投与量の平均値（範囲）は、イロプロスト群で 26.76μg（2.5～32.4μg）、プラセボ群で 27.76μg（11.6～33.3μg）であった。また、平均 1 日吸入回数の平均値（範囲）は、イロプロスト群で 5.56 回（1.0～6.5 回）、プラセボ群で 5.70 回（3.5～6.7 回）であった。イロプロスト群では 1 回投与量が 2.5μg の被験者が 2 例、5.0μg の被験者が 32 例であり、プラセボ群では全 32 例の 1 回投与量が 5.0μg であった。第 12 週において、服薬遵守の基準（服薬率が 75%以上）を満たしていた被験者の割合は、イロプロスト群で 93.8%、プラセボ群で 81.8%であった。また、主要投与期中に、ボセンタンの投与を中止、又はボセンタンの投与量を減量した被験者はいなかった

試験全体（主要投与期＋長期継続投与期）におけるイロプロストの投与期間の平均値±SD は、イロプロスト群で 374.5±110.98 日間であり、プラセボ群で 249.5±142.66 日間であった。

2.7.3.2.5.4　主要投与期における有効性の結果

2.7.3.2.5.4.1　6 分間歩行距離

ベースライン及び第 12 週（吸入後）における 6 分間歩行距離を表 2.7.3.2-37に示す。

6 分間歩行距離では、ベースラインから第 12 週（吸入後 30 分±15 分時点で測定）までの変化量の平均値は、イロプロスト群で 30.43m、プラセボ群で 4.07m であり、イロプロスト群で改善が認められた。

表 2.7.3.2-37 試験 C200-002 におけるベースライン及び第 12 週（吸入後）[a]の 6 分間歩行距離（m）（MITT）

	Iloprost		Placebo	
	Absolute Distance	Change from Baseline	Absolute Distance	Change from Baseline
Baseline (Day 1)				
n	32[b]		33[b]	
Mean	336.12		339.54	
SD	60.803		72.763	
Median	343.50		358.00	
Range	201.0～420.0		110.0～420.0	
Week 12 (End of Study)				
n	31	31	32	32
Mean	366.55	30.43	342.72	4.07
SD	84.005	59.999	99.390	61.422
Median	368.00	32.00	377.50	12.50
Range	173.0～573.0	-161.0～168.0	33.0～475.0	-112.0～149.0

a: 30±15 min after the end of inhalation session

b: 被験者番号 07-54 については、誤ってイロプロストが投与されたものの、元々プラセボ群に割り付けられていたため、プラセボ群として解析した。

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.1.1

2.7.3.2.5.4.2 血行力学的パラメータ

第 12 週（吸入の 15 分前及び吸入の 15 分後）における血行力学的パラメータを表 2.7.3.2-38 に示す（PVRI は追加解析で算出した）。

MITT におけるベースラインから第 12 週（吸入後 15 分）までの変化では、イロプロスト群でプラセボ群よりも改善が認められ、PAPsyst の平均値はイロプロスト群で－10.1mmHg、プラセボ群で 1.7mmHg であり、PAPmean はイロプロスト群で－6.0mmHg、プラセボ群で 2.3mmHg であった。また、PVR はイロプロスト群で－163.6dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 80.9dyn･sec･cm^{-5} であり、SVO_2 はイロプロスト群で 0.4%、プラセボ群で－3.7%であった。これらの血行力学的パラメータはいずれもイロプロスト群では好ましい変化を示したが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった。

MITT におけるベースラインから第 12 週（吸入前 15 分）までの変化（平均値）でも、イロプロスト群でプラセボ群よりも改善又は改善傾向が認められ、動脈血酸素飽和度（Arterial O_2）はイロプロスト群で 0.6%、プラセボ群で－1.4%であった。また、PAPsyst はイロプロスト群で－2.9mmHg、プラセボ群で 1.1mmHg であり、PAPmean はイロプロスト群で－1.6mmHg、プラセボ群で 1.8mmHg であった。

両投与群において、脈拍数、心拍出量又は動脈血酸素飽和度に大きな変化がなかったことから、本試験でのイロプロストの主な効果として、心拍出量を増加させずに肺血管を拡張させることが示された。この結果は、本試験の被験者が概して心機能が維持されている（ベースラインの心拍出量が 4.605～4.743L/min）ことから、予測できるものであった。また、イロプロスト吸入による全身血圧へのわずかな影響も認められた。

表 2.7.3.2-38 試験 C200-002 における第 12 週（吸入前及び吸入後）の血行力学的パラメータ（MITT）

		Iloprost				Placebo			
	Statistic	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline
Week 12 (15 min Pre-inhalation) Pulmonary									
PAPsyst	n	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	83.1 (17.78)	81.1 (21.07)	-2.9 (9.49)	-3.9 (10.89)	86.2 (21.88)	88.3 (22.61)	1.1 (9.05)	1.6 (12.14)
	Median	81.0	78.5	-0.5	-0.7	83.0	90.0	0	0
	Min,Max	59,122	40,138	-32,16	-32,14	48,139	32,126	-16,20	-33,25
PAPmean	n	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	51.2 (11.41)	50.0 (13.11)	-1.6 (8.80)	-2.5 (15.49)	51.7 (12.72)	54.5 (15.15)	1.8 (5.05)	2.8 (10.89)
	Median	50.7	50.5	-0.2	-0.3	51.0	56.0	1.0	2.0
	Min,Max	30,76	27,76	-36,12	-55,27	30,78	21,84	-9,12	-30,27
PVR	n	31	28	28	28	33	26	26	26
(dyn･sec･cm^{-5})	Mean(SD)	821.4 (389.34)	832.1 (464.53)	-7.9 (246.04)	0.4 (26.63)	783.4 (378.19)	800.8 (402.40)	14.8 (216.41)	1.1 (25.38)
	Median	763.6	747.7	23.4	3.1	722.0	880.0	3.4	1.0
	Min,Max	330,1627	226,1933	-943,399	-81,52	233,1865	140,1694	-615,462	-51,58
PVRI	n	31	28	28	28	32	25	25	25
(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	Mean(SD)	1514.6(701.64)	1523.1(829.07)	-12.3(498.02)	1.1(26.69)	1422.3(614.68)	1466.9(599.45)	30.4(363.68)	2.7(24.39)
(追加解析)	Median	1193.8	1204.5	36.6	3.8	1470.0	1648.2	10.4	1.5
	Min,Max	655,2849	458,3299	-2001,867	-80,53	522,3026	260,2585	-1031,669	-50,58

表 2.7.3.2-38 試験 C200-002 における第 12 週（吸入前及び吸入後）の血行力学的パラメータ（MITT）（続き）

		Iloprost				Placebo			
	Statistic	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline
Week 12 (15 min Post-inhalation)									
Pulmonary									
PAPsyst	n	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	83.1 (17.78)	74.0 (21.21)	-10.1 (9.20)	-12.8 (11.07)	86.2 (21.88)	88.9 (25.08)	1.7 (9.94)	1.6 (13.55)
	Median	81.0	73.0	-10.0	-10.9	83.0	94.0	-1.0	-1.0
	Min,Max	59, 122	42,134	-33,12	-35,10	48,139	31,132	-17,22	-35,30
PAPmean	n	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	51.2 (11.41)	45.6 (13.11)	-6.0 (7.39)	-12.0 (13.31)	51.7 (12.72)	54.9 (16.15)	2.3 (5.76)	3.2 (12.58)
	Median	50.7	45.5	-5.0	-10.6	51.0	57.5	2.0	3.6
	Min,Max	30,76	25,73	-34,8	-52,18	30,78	21,84	-9,17	-30,38
PVR	n	31	28	28	28	33	26	26	26
(dyn･sec･cm^{-5})	Mean(SD)	821.4 (389.34)	676.4 (404.34)	-163.6 (222.80)	-19.7 (22.11)	783.4 (378.19)	866.9 (496.22)	80.9 (266.80)	6.7 (32.41)
	Median	763.6	544.5	-143.1	-18.5	722.0	935.5	44.5	6.8
	Min,Max	330,1627	223,1829	-793,314	-68,41	233,1865	96,2144	-615,707	-66,75
PVRI	n	31	28	28	28	32	25	25	25
(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	Mean(SD)	1514.6(701.64)	1240.2(711.17)	-295.3(436.69)	-19.2(21.96)	1422.3(614.68)	1585.0(769.98)	148.5(453.36)	8.3(31.30)
(追加解析)	Median	1193.8	968.7	-245.0	-18.5	1470.0	1675.2	75.8	7.9
	Min,Max	655,2849	450,3121	-1677,684	-67,42	522,3026	178,3464	-1031,1062	-66,70
Systemic									
Systolic blood	n	31	30	29	29	32	28	27	27
pressure	Mean(SD)	121.0 (16.44)	120.8 (19.25)	-0.4 (20.27)	0.6 (15.78)	116.0 (16.24)	116.1 (16.37)	0.2 (16.42)	1.1 (13.80)
(mmHg)	Median	117.0	116.5	-2.0	-1.7	111.5	118.0	3.0	2.3
	Min,Max	98,158	96,182	-42,42	-27,35	86,151	83,148	-36,27	-27,26
SAPmean	n	31	30	29	29	32	28	27	27
(mmHg)	Mean(SD)	87.7 (12.02)	86.6 (13.28)	-1.5 (13.91)	-0.8 (15.71)	82.7 (10.06)	85.5 (11.02)	2.5 (10.42)	3.6 (12.72)
	Median	87.0	84.0	-1.0	-1.2	82.0	88.5	2.7	3.4
	Min,Max	69,114	58,128	-25,32	-26,42	65,104	62,110	-21,19	-23,28

表 2.7.3.2-38 試験 C200-002 における第 12 週（吸入前及び吸入後）の血行力学的パラメータ（MITT）（続き）

		Iloprost				Placebo			
	Statistic	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline
Systemic (Cont'd)									
SVR	n	31	30	29	29	32	28	27	27
(dyn·sec·cm^{-5})	Mean(SD)	1473.7(451.58)	1392.9(429.08)	-90.6(404.91)	-2.1(27.47)	1374.3(461.42)	1436.1(425.97)	10.4(399.24)	5.1(26.20)
	Median	1462.0	1305.9	-60.0	-6.3	1230.2	1395.4	96.0	8.3
	Min,Max	764,2500	872,2463	-1023,788	-43,66	772,2648	756,2880	-1099,940	-42,77
Heart rate	n	31	30	29	29	33	28	28	28
(bmp)	Mean(SD)	81.3 (13.40)	78.8 (12.33)	-3.0 (12.39)	-2.3 (17.27)	73.8 (9.36)	75.3 (10.20)	1.9 (7.39)	3.0 (10.36)
	Median	82.0	77.0	-3.0	-3.1	73.0	76.0	3.0	3.5
	Min,Max	52,104	46,108	-34,32	-33,62	57,91	60,95	-11,21	-15,30
Cardiac output	n	32	30	30	30	33	28	28	28
(L/min)	Mean(SD)	4.743(1.5221)	4.817(1.4620)	0.097(0.9857)	5.284(22.0173)	4.605(1.0804)	4.572(1.3024)	0.096(0.8670)	3.211(20.8126)
	Median	4.550	4.605	0.250	4.670	4.700	4.400	-0.160	-3.230
	Min,Max	2.43,9.40	2.70,9.80	-2.67,2.30	-39.26,70.37	2.50,6.65	2.50,7.50	-1.50,2.70	-34.88,56.25
SVO_2	n	32	30	30	30	33	28	28	28
(%)	Mean(SD)	64.7 (8.10)	64.7 (8.26)	0.4 (4.85)	0.8 (7.49)	62.8 (7.34)	59.5 (8.84)	-3.7 (6.78)	-5.8 (10.42)
	Median	66.5	66.5	1.0	1.3	64.0	59.6	-3.8	-6.0
	Min,Max	48,76	48,79	-9,11	-12,16	44,72	40,77	-19,9	-27,15
Arterial O_2	n	32	30	30	30	33	28	28	28
(%)	Mean(SD)	93.9 (5.37)	92.8 (4.59)	-1.3 (3.90)	-1.3 (4.33)	94.0 (4.24)	92.4 (4.15)	-1.9 (4.08)	-2.0 (4.39)
	Median	96.0	93.0	-1.6	-1.8	95.0	92.5	-2.0	-2.1
	Min,Max	80,100	79,100	-8,11	-8,14	81,99	80,99	-12,5	-13,6

Note: MITT Population --- all randomized subjects who receive at least one dose of study drug and have any post-Baseline efficacy data.

PAPmean: mean pulmonary arterial pressure, PAPsyst: systolic pulmonary arterial pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SAPmean: (systemic) mean arterial pressure, SVO_2: mixed venous oxygen saturation, SVR: systemic vascular resistance.

PVRI=PVRxBody surface area

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.9.1, Table 14.2.1.9.2, 5.3.5.1.9 C200-002_add/Table 1/1, 1/2

2.7.3.2.5.4.3 NYHA/WHO 機能分類

ベースラインでは、MITT のほぼすべての被験者（61／65 例、94%）で NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢであった。イロプロスト群では 1 例がクラスⅣであり、プラセボ群では 1 例がクラスⅡ、2 例がクラスⅣであった。第 12 週では、イロプロスト群の 11／32 例（34%）で NYHA/WHO 機能分類の改善が認められ、プラセボ群で改善が認められた被験者は 2／33 例（6%）であった。イロプロスト群では NYHA/WHO 機能分類が悪化した被験者はいなかったが、プラセボ群では 1 例で悪化が認められた。

2.7.3.2.5.4.4 臨床的悪化

臨床的悪化には、PAH の悪化による死亡、PAH の悪化による入院、PAH の悪化を理由とした試験中止、肺移植又は心房中隔裂開術の実施、又は PAH に対する追加の治療が必要となる場合が含まれた。

両投与群での臨床的悪化までの時間は大きく異なっていた。第 12 週の評価時点において、臨床的悪化はイロプロスト群では認められなかったが（0／32 例）、プラセボ群では 5／33 例（15.2%）で認められた。プラセボ群では、4 例が PAH の悪化により入院し、1 例では PAH に対する追加の治療が必要となった。当該被験者は盲検が解除され、非盲検下でイロプロストの投与を開始した。

2.7.3.2.5.4.5 Borg スコア（Borg dyspnea score）

第 4 週における Borg スコアのベースラインからの変化量の平均値±SD は、イロプロスト群で－0.6±1.33、プラセボ群で 0.4±1.58 であり、イロプロスト群で改善が認められた。第 8 週における Borg スコアの変化量の平均値±SD は、イロプロスト群で－0.6±1.28、及びプラセボ群で 0.3±1.75 であり、イロプロスト群では改善を維持していた。第 12 週の吸入前（トラフ）及び吸入後（ピーク）の変化量は投与群間で同程度であった。

2.7.3.2.5.4.6 複合エンドポイント

以下の複合エンドポイントについて追加解析を実施した。

(1) NYHA/WHO 機能分類の改善

(2) 6 分間歩行距離がベースラインと比較して 10%以上の改善

(3) 所定の評価時点において被験者が生存し、臨床的悪化が認められないこと。

複合エンドポイントに基づくレスポンダーの基準を満たした被験者数は、イロプロスト群では 8／32 例（25%）であり、プラセボ群では認められなかった。

2.7.3.2.5.4.7 試験結果のまとめ

ボセンタンとイロプロストの併用により、ボセンタン単剤投与を上回る効果が得られた。

有効性主要評価項目のうち、6 分間歩行距離では、ベースラインから第 12 週（吸入後）までの変化量の平均値は、イロプロスト群で 30.43m、プラセボ群で 4.07m であった。両投与群の平均値の差は約 26m であり、イロプロストによる治療は臨床的に意義のあることが示された。

NYHA/WHO 機能分類のベースラインから第 12 週までの変化は、イロプロスト群でプラセボ群を上回る改善が示された。

臨床的悪化までの時間は、第 12 週の評価時点において、イロプロスト群ではプラセボ群を上回る良好な推移を示した。第 12 週において、臨床的悪化はイロプロスト群では認められなかったが、プラセボ群では 5 例（15%）で認められた。

MITT では、血行力学的パラメータのベースラインから第 12 週までの変化（平均値）は、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善が認められた（PAPsyst は、イロプロスト群－10.1mmHg、プラセボ群 1.7mmHg；PAPmean は－6.0mmHg、2.3mmHg；PVR は－163.6dyn･sec･cm^{-5}、80.9dyn･sec･cm^{-5}；SVO_2 は 0.4%、－3.7 %）。これらの血行力学的パラメータはいずれもイロプロスト群では好ましい変化を示したが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった。

追加解析により、主要投与期終了時点（第 12 週の吸入後）のレスポンダー（ベースラインと比較して 6 分間歩行距離が 10%改善及び NYHA/WHO 機能分類が改善を示し、臨床的悪化が認められないもの）は、イロプロスト群では 8／32 例（25%）であり、プラセボ群では認められなかった。

2.7.3.2.5.5　長期継続治療期における有効性の結果

2.7.3.2.5.5.1　6 分間歩行距離

第 12 ヵ月（吸入後）における 6 分間歩行距離のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化量を表 2.7.3.2-39（ITT）に示す。

主要投与期のベースラインからの変化量の解析は、試験全体（12 週間の主要投与期＋1 年間の長期継続投与期）を通して、主要投与期の投与開始前から長期継続投与期の終了時点までの変化を示す。長期継続投与期における ITT では、6 分間歩行距離の変化（平均値）はイロプロスト群で 18.32m であったが、プラセボ群では－4.72m であった（表 2.7.3.2-39）。長期継続投与期を完了した集団（試験を中止した被験者を除く）では、イロプロスト群で 29.58m（n＝20）、プラセボ群で 27.28m（n＝17）と両投与群で同程度であった。

長期継続投与期のベースラインからの変化量の解析は、ベースライン値として主要投与期中に得られた最後の利用可能な評価を用いることで、長期継続投与期中における変化のみを示す。長期継続投与期における ITT では、6 分間歩行距離の変化（平均値）はイロプロスト群で－13.74m、プラセボ群で－17.84m と共に短縮した（表 2.7.3.2-39）。長期継続投与期を完了した集団では、イロプロスト群で 0.66m（n＝20）とわずかに延長したが、プラセボ群では－8.88m（n＝17）と短縮した。長期継続投与期を完了した集団におけるこれらの結果は、主要投与期中のイロプロスト群でのイロプロストの投与による効果が維持される可能性が示された。

表 2.7.3.2-39 試験 C200-002 における第 12 ヵ月（吸入後）の 6 分間歩行距離（m）のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化量－試験全体（ITT）

	Iloprost (N=30)	Placebo (N=30)	Total (N=60)
Value at Double-blind Baseline			
n	30	30	60
Mean (SD)	335.72 (62.510)	337.90 (75.492)	336.81 (68.724)
Median	350.00	355.00	351.00
Min, Max	201.0, 420.0	110.0, 420.0	110.0, 420.0
Change from Double-blind Baseline at Week 12			
n	30	26	56
Mean (SD)	18.32 (95.775)	-4.72 (95.834)	7.62 (95.632)
Median	25.50	-8.25	7.50
Min, Max	-350.0, 197.0	-326.4, 164.1	-350.0, 197.0
Value at Open-label Baseline			
n	30	30	60
Mean (SD)	366.87 (84.115)	341.84 (102.640)	354.35 (93.889)
Median	368.50	386.70	369.00
Min, Max	173.0, 573.0	33.0, 475.0	33.0, 573.0
Change from Open-label Baseline at Week 12			
n	28	26	54
Mean (SD)	-13.74 (99.125)	-17.84 (70.503)	-15.71 (85.759)
Median	-11.50	-6.10	-8.60
Min, Max	-365.0, 157.0	-256.0, 102.0	-365.0, 157.0

Note:Baseline is defined as the latest non-missing pre-treatment assessment from the double-blind treatment period. Missing 6-minute walk distances due to clinical worsening were estimated using test at time of discontinuation. Missing distances due to death were assigned a value of 0 from the time of death to each visit after death.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.2.1.1, 14.2.1.2

2.7.3.2.5.5.2 NYHA/WHO 機能分類

長期継続投与期における ITT では、第 12 ヵ月における NYHA/WHO 機能分類が主要投与期のベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 12／30 例（40.0%）、プラセボ群で 11／30 例（36.7%）であった。NYHA/WHO 機能分類が変化なし又は悪化した被験者は、イロプロスト群で 18／30 例（60.0%）、プラセボ群で 17／30 例（56.7%）であった。また、長期継続投与期のベースラインから第 12 ヵ月までに NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 4／30 例（13.3%）、プラセボ群で 10／30 例（33.3%）であり、NYHA/WHO 機能分類が変化なし又は悪化した被験者は、イロプロスト群で 25／30 例（83.3%）、プラセボ群で 18／30 例（60.0%）であった。

2.7.3.2.5.5.3 臨床的悪化

臨床的悪化には、PAH の悪化による死亡、PAH の悪化による入院、PAH の悪化を理由とした試験中止、肺移植又は心房中隔裂開術の実施、又は PAH に対する追加の治療が必要となる場合が含まれた。

長期継続投与期における ITT では、臨床的悪化が認められない被験者の割合は、長期継続投与期中の時間経過と共にイロプロスト群でプラセボ群よりも次第に高くなった。長期継続投与期の開始 1 年後（第 12 ヵ月）では、臨床的悪化が認められた被験者は、イロプロスト群で 7／30 例（23.3%）、プラセボ群で 13／30 例（43.3%）であり、イロプロスト群で少なかった。イロプロスト群では、2 例が PAH の悪化により入院し、6 例で PAH に対する追加の治療が必要となった。一方、プラセボ群では 5 例が PAH の悪化により入院し、10 例で PAH に対する追加の治療が必要となった。

2.7.3.2.5.5.4 Borg スコア（Borg dyspnea score）

長期継続投与期における ITT では、Borg スコアの主要投与期のベースラインから第 12 ヵ月までの変化量（平均値±SD）は、イロプロスト群で－0.3±2.04、プラセボ群で 0.5±2.35 であり、長期継続投与期のベースラインからの変化量は、それぞれ 0.3±1.82 及び 0.6±2.51 であった。長期継続投与期における ITT と長期継続投与期を完了した集団の結果は同様であった。

2.7.3.2.5.5.5 試験結果のまとめ

長期継続投与期における ITT では、主要投与期のベースラインからの 6 分間歩行距離の変化（平均値）はイロプロスト群で 18.32m であったが、プラセボ群では－4.72m であった。ITT において、長期継続投与期のベースラインからの 6 分間歩行距離の変化（平均値）は、イロプロスト群で－13.74m、プラセボ群で－17.84m と共に短縮した。

ITT において、第 12 ヵ月における NYHA/WHO 機能分類が主要投与期のベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 12／30 例（40.0%）、プラセボ群で 11／30 例（36.7%）であった。長期継続投与期のベースラインから第 12 ヵ月までに NYHA/WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 4／30 例（13.3%）、プラセボ群で 10／30 例（33.3%）であった。

ITT では、PAH の悪化は、長期継続投与期の第 12 ヵ月にイロプロスト群の 7／30 例（23.3%）で認められたが、これはプラセボ群〔43.3%（13／30 例）〕より低かった。また、悪化を理由に試験を中止した被験者の割合は、イロプロスト群〔10.0%（3／30 例）〕ではプラセボ群〔23.3%（7／30 例）〕よりも低かった。この結果より、既にボセンタンを併用している被験者では、より早期に、かつ、より長期間にわたるイロプロスト投与によって、原疾患の臨床的悪化が遅延するケースがみられる可能性が考えられた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての結果の比較として、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045）、並びに国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）における有効性を比較した。なお、試験 ME97128 では、現在の PH 分類では PAH に属さない被験者が含まれていることから、有効性の比較には PAH 部分集団（追加解析）における結果を用いた。更に、これらの試験を短期試験〔試験 15503（主要投与期）、試験 ME97218 及び試験 C200-002（主要投与期）〕と長期継続投与試験〔試験 15503（長期投与）、試験 303045 及び試験 C200-002（長期継続投与期）〕に分け、有効性を比較した。

試験 15503、試験 ME97218、試験 303045 及び試験 C200-002 における有効性評価項目を表 2.7.3.3-1に示す。これらの 4 試験において、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類及び臨床的悪化は共通で評価されており、試験間での結果の比較が可能と考えられた。

なお、肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、NYHA 機能分類と WHO 肺高血圧症機能分類の両者が用いられ、それぞれの分類で各重症度レベルの内容はほぼ同一であることから、肺高血圧症の機能分類として、国内ガイドライン[10)]の記載と同様に、NYHA 機能分類と WHO 肺高血圧症機能分類を組み合わせて「NYHA/WHO 機能分類」という用語を本資料では用いることとした。また、各試験で用いられた肺高血圧症の重症度分類は、この NYHA/WHO 機能分類と同等のものである。〔ただし、試験 ME98008 の NYHA 機能分類（再評価法）を除く（2.7.6.16.2.1.3 参照）。〕

表 2.7.3.3-1　試験 15503、試験 ME97218、試験 303045 及び試験 C200-002 における有効性の評価項目の比較

	試験 15503 （国内第Ⅲ相）	試験 ME97218 （国外第Ⅲ相）	試験 303045 （国外第Ⅲ相）	試験 C200-002 （国外製造販売後第Ⅱ相）
試験の種類	短期＋長期試験	短期試験	長期試験 （試験 ME97218 の継続試験）	短期＋長期試験
対象	PAH 患者	PPH／SPH 患者	PPH／SPH 患者	PAH 患者
PAH 特異的治療薬の併用の有無	ERA、PDE5 阻害薬の併用可	一般的治療のみ	一般的治療のみ	ボセンタンを併用
有効性評価項目				
6 分間歩行距離	○	○	○（任意）	○
血行力学的パラメータ	○（短期のみ）	○	×	○（短期のみ）
NYHA/WHO 機能分類	○	○	○	○
臨床的悪化（臨床的悪化までの時間）	○	○	○	○
Borg スコア	○	○	×	○
QOL	○	○	○（任意）	×
死亡（死亡率又は生存率）	○	○	○	×
移植の必要性	○	○	×	×
複合エンドポイント	×	○	○	○（短期のみ）

ITT: intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension, WHO: World health organization.

2.7.3.3.1 試験対象集団

短期試験として、試験 15503（主要投与期）、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.3-2に示す。

被験者の平均年齢は、試験 15503（主要投与期）で 45.8 歳、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 48.7 歳、プラセボ群で 51.8 歳、及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 52.0 歳、プラセボ群で 48.6 歳であり、試験 15503 でやや低かったものの、各試験間で大きな違いは認められなかった。また、いずれの試験でも女性の割合が高かった。

体重の平均値は、試験 15503（主要投与期）で 54.70kg、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 71.62kg、プラセボ群で 72.27kg、及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 81.67kg、プラセボ群で 79.12kg であり、日本人被験者を対象とした試験 15503 で低かった。これは日本人と外国人の体格の違いによるものと考えられたが、試験に組入れられた男性被験者の割合も影響している可能性もある。

ベースラインの 6 分間歩行距離の平均値は、試験 15503（主要投与期）で 403.3m、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 335.510m、プラセボ群で 315.279m、及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 336.12m、プラセボ群で 339.54m であり、国内試験の試験 15503 がやや長い傾向にあった。これらの違いは併用薬、特に PAH 特異的治療薬の使用の有無による可能性が考えられたが、各試験での組入れ基準（試験 15503 では 100m 未満及び 500m 超の患者を除外、試験 ME97218 では 500m 以上の患者を除外、試験 C200-002 では 100～425m の患者を組入れた）が影響した可能性も考えられた。

ベースラインの PVR の平均値は、試験 15503（主要投与期）で 601.61dyn･sec･cm^{-5}、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 1007.594dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 1048.041dyn･sec･cm^{-5}、及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 821.4dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 783.4dyn･sec･cm^{-5} であり、ベースラインの PVRI の平均値は、試験 15503 で 927.14dyn･sec･cm^{-5}･m^2、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 1787.406dyn･sec･cm^{-5}･m^2、プラセボ群で 1831.473dyn･sec･cm^{-5}･m^2、及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 1514.6dyn･sec･cm^{-5}･m^2、プラセボ群で 1422.3dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であった。3 試験においてベースラインの PVR、PVRI 共に、やや差が認められたが、これは各試験における PAH に対する前治療（特に PAH 特異的治療薬の併用の有無）の違いにより生じた可能性が考えられた。

NYHA/WHO 機能分類は試験 C200-002 のプラセボ群の 1 例を除きクラスⅢ又はⅣであった。また、試験 ME97218 では他の試験と比較してクラスⅣの被験者の割合が高かったが、これは試験を実施した当時の医療環境の差、特に利用可能な他の PAH 治療薬が非常に限られていたことが影響している可能性が考えられた。

以上、組み入れ年齢に差はみられなかったものの、人種差も起因していると思われる体重の差がみられた。また 6 分間歩行距離、および PVR のベースラインにやや差が見られたが、主に併用薬の違いが起因している可能性が大きいと思われる。

表 2.7.3.3-2　試験 15503（主要投与期）、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）における人口統計学的及びベースライン特性

項目	試験 15503（主要投与期）（FAS）	試験 ME97218（ITT：PAH 部分集団）		試験 C200-002（主要投与期）（MITT）	
	イロプロスト群	イロプロスト群	プラセボ群	イロプロスト群	プラセボ群
年齢（歳）	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
平均値	45.8	48.7	51.8	52.0	48.6
SD	16.7	14.1	12.0	13.88	14.59
範囲	20-72	20-69	23-70	15-77	10-72
性別、n（%）	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
男性	1（ 4.8）	23（33.8）	24（30.8）	7（21.9）	7（21.2）
女性	20（95.2）	45（66.2）	54（69.2）	25（78.1）	26（78.8）
人種、n（%）	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
白人	0	68（100.0）	73（93.6）	28（87.5）	25（75.8）
アフリカ系アメリカ人	0	0	1（ 1.3）	0	1（ 3.0）
ヒスパニック	0	0	3（ 3.8）	4（12.5）	4（12.1）
アメリカ原住民	0	0	0	0	2（ 6.1）
アジア人	21（100.0）	0	0	0	1（ 3.0）
その他	0	0	1（ 1.3）	0	0
不明	0	0	0	0	0
体重（kg）	n=21	n=68	n=78	n=35	n=32
平均値	54.70	71.62	72.27	81.67	79.12
SD	10.51	15.61	14.57	19.369	22.435
PAH 分類、n（%）					
IPAH/HPAH	16（76.2）	51	51		
結合組織病に伴う PAH	4（19.0）	13	22		
その他の PAH	1（ 4.8）	4	5		
併用薬（PAH 特異的治療薬）n（%）	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
未治療	2（ 9.5）	68（100.0）	78（100.0）	0	0
ERA	3（14.3）	0	0	32（100.0）	33（100.0）
PDE5 阻害薬	1（ 4.8）	0	0	0	0
ERA＋PDE5 阻害薬	15（71.4）	0	0	0	0
6 分間歩行距離（m）	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
平均値	403.3	335.510	315.279	336.12	339.54
SD	77.1	98.018	93.138	60.803	72.763
中央値	428.0	338.000	320.500	343.50	358.00
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	n=21	n=64	n=74	n=31	n=33
平均値	601.61	1007.594	1048.041	821.4	783.4
SD	268.59	393.132	522.664	389.34	378.19
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^2）	n=21	n=64	n=74	n=31	n=32
平均値	927.14	1787.406	1831.473	1514.6	1422.3
SD	442.10	686.894	810.018	701.64	614.68
NYHA/WHO 機能分類、n（%）	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
Ⅰ	0	0	0	0	0
Ⅱ	0	0	0	0	1（ 3.0）
Ⅲ	21（100.0）	40（58.8）	46（59.0）	31（96.9）	30（90.9）
Ⅳ	0	28（41.2）	32（41.0）	1（ 3.1）	2（ 6.1）

ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, HPAH: heritable pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, ITT: intention-to-treat, MITT: modified intention-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation, WHO: World health organization.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.2/1, 14.1.2/3, 14.2.1/1, 14.2.2/1, 14.2.2/35,5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.1/22, 14.1/32, 14.1/36, 14.1/133, 14.2/31, 14.2/88, 5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.1.2, 14.2.1.1.1, 14.2.1.6.1, 14.2.1.9.1, 5.3.5.1.9 C200-002_add/Table 1/1

長期継続投与試験として、試験 15503 の L-SAF の人口統計学的及びベースライン特性（長期継続投与期に移行した被験者のベースライン時のデータ）、試験 303045（PAH 部分集団）の人口統計学的及びベースライン特性〔先行試験（試験 ME97218）のベースライン時のデータ〕、及び試験 C200-002 の長期継続投与期の人口統計学的及びベースライン特性（試験 C200-002 の主要投与期のベースライン時のデータ）を表 2.7.3.3-3に示す。

試験 15503 の L-SAF のベースラインにおける平均年齢は 44.5 歳、試験 303045 に組入れられた PAH 被験者の先行試験（試験 ME97218）のベースラインにおける平均年齢は 55.1 歳、試験 C200-002（長期継続投与期）に組入れられた被験者の試験 C200-002 の主要投与期のベースラインにおける平均年齢は 50.5 歳であった。平均年齢に各試験間で大きな違いは認められなかった。また、いずれの試験でも女性の割合が高かった。試験 15503（L-SAF）の被験者はすべてアジア人（日本人）であり、試験 303045 及び試験 C200-002（長期継続投与期）の被験者の大部分は白人であった。

体重の平均値は、試験 15503（L-SAF）で 55.52kg、試験 303045 で 69.56kg、試験 C200-002（長期継続投与期）で 80.37kg であり、短期試験と同様に日本人被験者を対象とした試験 15503 で低かった。

ベースラインの 6 分間歩行距離の平均値は、試験 15503（L-SAF）で 405.3m、試験 303045（PAH 部分集団）で 319.190m、試験 C200-002（長期継続投与期）で 336.81m であった。NYHA/WHO 機能分類は試験 C200-002（イロプロスト群）の 1 例を除きクラスⅢ又はⅣであったが、試験 15503（L-SAF）では全例がクラスⅢであり、試験 303045（PAH 部分集団）ではクラスⅣの被験者の割合が高かった。

長期継続投与試験の人口統計学的及びベースライン特性には、短期試験と同様に体重及びベースラインの 6 分間歩行距離にやや差がみられたが、大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-3 試験 15503（L-SAF）、試験 303045（PAH 部分集団）及び試験 C200-002 の長期継続投与期の人口統計学的及びベースライン特性

項目	試験 15503* (L-SAF) イロプロスト群	試験 303045** (FAS：PAH 部分集団) 全体 (イロプロスト群＋プラセボ群)	試験 C200-002*** (長期継続投与期) (ITT) 全体 (イロプロスト群＋プラセボ群)
年齢（歳）	n=22	n=50	n=60
平均値	44.5	55.1	50.5
SD	15.8	11.3	14.60
範囲	20-72	27-70	10-77
性別、n（%）		n=50	n=60
男性	1 (4.5)	17 (34.0)	13 (21.7)
女性	21 (95.5)	33 (66.0)	47 (78.3)
人種、n（%）	n=22	n=50	n=60
白人	0	49 (98.0)	48 (80.0)
アフリカ系アメリカ人	0	1 (2.0)	1 (1.7)
ヒスパニック	0	0	8 (13.3)
アメリカ原住民	0	0	2 (3.3)
アジア人	22 (100.0)	0	1 (1.7)
その他	0	0	0
体重（kg）	n=22	n=50	n=60
平均値	55.52	69.56	80.37
SD	9.63	16.27	21.000
併用薬（PAH 特異的治療薬）、n（%）	n=22	n=50	n=60
未治療	2 (9.1)	50 (100.0)	0
ERA のみ	3 (13.6)	0	60 (100.0)
PDE5 阻害薬のみ	2 (9.1)	0	0
ERA＋PDE5 阻害薬	15 (68.2)	0	0
6 分間歩行距離（m）	n=22	n=50	n=60
平均値	405.3	319.190	336.81
SD	74.8	100.613	68.724
中央値	424.0	333.000	351.00
NYHA/WHO 機能分類、n（%）	n=22	n=50	n=60
Ⅰ	0	0	0
Ⅱ	0	0	1 (1.7)
Ⅲ	22 (100.0)	28 (56.0)	56 (93.3)
Ⅳ	0	22 (44.0)	3 (5.0)

ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, ITT: intention-to-treat, L-SAF: long-term safety analysis set, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, SD; standard deviation, WHO: World health organization.

*：試験 15503 の長期継続投与期に移行した被験者（L-SAF）のベースライン時のデータ
**：先行試験（試験 ME97128）のベースライン時のデータ
***：試験 C200-002 の主要投与期のベースライン時のデータ

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.2/1, 14.1.2/2, 14.1.4/7, 14.2/1, 5.3.5.2.3 ME303045_PAH/Table 14.1.3/1, 14.1.3/7, 14.2.1/1, 14.2.1/7, 5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.1.2, 14.2.1.1, 14.2.5.1, 14.3.6

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 短期試験における有効性の結果の比較

短期試験における有効性の比較を表 2.7.3.3-4に示す。

PVR のベースライン値（平均値）は、試験 15503 で 601.61dyn･sec･cm^{-5}、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 1007.594dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 1048.041dyn･sec･cm^{-5}、試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 821.4dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で 783.4dyn･sec･cm^{-5}であり、試験 ME97218 で高かった。これは各試験における PAH に対する前治療（PAH 特異的治療薬の併用の有無）の違いにより生じた可能性が考えられた。

第 12 週における PVR の変化量の平均値は、試験 15503、試験 ME97218 及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群でそれぞれ－124.31、－244.020 及び－163.6dyn･sec･cm^{-5} であり、いずれの試験においても一貫した PVR の改善がみられたが、変化量としては試験 15503 で小さかった。しかし、PVR の変化率の平均値を比較した場合、いずれの試験でもベースラインから 20%前後の低下が認められ、3 試験で一貫して同程度であった。

PVRI のベースライン値（平均値）は、試験 15503 で 927.14dyn･sec･cm^{-5}･m^2、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 1787.406dyn･sec･cm^{-5}･m^2、プラセボ群で 1831.473dyn･sec･cm^{-5}･m^2、試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 1514.6dyn･sec･cm^{-5}･m^2、プラセボ群で 1422.3dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であり、試験間で差が認められた。これも PVR と同様に各試験における PAH に対する前治療の違いにより生じた可能性が考えられた。

第 12 週における PVRI の変化量の平均値は、試験 15503、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群でそれぞれ－194.70、－434.520 及び－295.3dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であり、いずれの試験においても一貫した PVRI の改善がみられた。PVR と同様に PVRI の変化率の平均値は、いずれの試験でもベースラインから 20%前後の低下が認められ、3 試験での変化率は同程度であった。

6 分間歩行距離のベースライン値（平均値）は、試験 15503 で 403.3m、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 335.510m、プラセボ群で 315.279m、試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群で 336.12m、プラセボ群で 339.54m であり、試験 15503 のベースライン値が長かった。試験 15503 では PAH に対する前治療として ERA 又は PDE5 阻害薬を併用していた被験者が多かったことが影響した可能性が考えられた。第 12 週における 6 分間歩行距離の変化量の平均値は、試験 15503、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群でそれぞれ 36.0m、31.258m 及び 30.43m であり、いずれの試験でも 30m を超える歩行距離の延長が認められた。

Borg スコアについては、試験 15503 では Borg CR 10 を、試験 ME97218 では Borg scale を、試験 C200-002 では Borg dyspnea score を使用しており、各試験で用いた Borg スコアの版が異なっていた。また、試験 ME97218 では NYHA/WHO 機能分類がクラスⅣであった被験者の割合が高く、PAH 治療薬による前治療を受けていない、より重症の被験者が組入れられた可能性が高いと考えられたが、いずれの試験においても Borg スコアに大きな変化はみられなかった。

第 12 週において、NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、試験 15503、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群でそれぞれ 61.9%、26.2%、34.4%であり、試験 15503 で高かった。一方、第 12 週

において、NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して悪化した被験者の割合は、試験 ME97218（PAH 部分集団）のイロプロスト群で 6.2%であり、試験 15503 及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群では悪化した被験者はいなかった。

QOL 評価（試験 15503 及び試験 ME97218 で実施）は、EQ-5D（descriptive health profile）ではほとんど変化がみられず、EQ-5D（VAS）では試験 ME97218 で改善が認められた。MLHF/LPH の各スコア（total score、emotional score 及び physical score）は両試験共に変化が小さかったが、試験 15503 ではベースラインと比較していずれも減少した。以上のように、試験 15503 では EQ-5D（VAS）において悪化の傾向がみられたが、その他の QOL 評価項目では、一貫して改善を示した。なお、試験 15503 では、FAS の 21 例中、12 例で EQ-5D（VAS）はベースラインから低下がみられた。この 12 例の他の有効性評価項目ではベースラインと比べて、6MWD はうち 10 例が改善、投与 5 分後の PVR はうち 10 例が改善、NYHA/WHO 機能分類はうち 7 例が改善し他の 5 例では維持されていた。また、別の QOL の指標である LPH 質問票スコアでは、12 例中 5 例で改善し 1 例が維持されていた。このように、EQ-5D（VAS）に変化があった被験者では他のパラメータの多くが改善を示しており、EQ-5D（VAS）で低下がみられた理由は不明であった。

なお、LPH 質問表は MLHF に由来し、質問項目は同様にしつつ PAH 患者に適応するように修正された質問表であるが、MLHF は心不全を評価し過去 1 か月の状態を評価、一方 LPH は PAH を評価し過去 7 日間の状態を評価するなど、厳密には両者は異なるものである。

第 12 週までに臨床的悪化が認められた被験者の割合は、試験 15503、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）のイロプロスト群でそれぞれ 0%、4.4%及び 0%であったが、試験 ME97218（PAH 部分集団）及び試験 C200-002（主要投与期）のプラセボ群ではそれぞれ 10.3%及び 15.2%と高かった。

死亡及び移植の必要性については、試験 15503 及び試験 ME97218 において、有効性の評価として実施した。試験 15503 では死亡した被験者、肺又は心肺移植が必要となった被験者のいずれもいなかった。試験 ME97218（PAH 部分集団）では、第 12 週までにイロプロスト群の 1 例（1.5%）及びプラセボ群の 3 例（3.8%）が死亡した。また、第 12 週の時点で移植が予定されていた被験者はイロプロスト群の 7 例（10.3%）及びプラセボ群の 6 例（7.9%）であったが、試験期間中に移植を受けた被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-4　短期試験におけるベースライン値及び第 12 週におけるベースラインからの変化に基づく有効性の比較

項目	試験 15503（主要投与期）（FAS） イロプロスト群	試験 ME97218（ITT：PAH 部分集団） イロプロスト群	 プラセボ群	試験 C200-002（主要投与期）（MITT） イロプロスト群	 プラセボ群
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）[b]					
ベースライン値	n=21	n=64	n=74	n=31	n=33
平均値	601.61	1007.594	1048.041[a]	821.4	783.4[a]
SD	268.59	393.132	522.664[a]	389.34	378.19[a]
変化量[c]	n=21	n=50	n=61	n=28	n=26
平均値	-124.31	-244.020	112.525[a]	-163.6	80.9[a]
SD	115.32	291.832	353.561[a]	222.80	266.80[a]
変化率（%）[c]	n=21	n=50	n=61	n=28	n=26
平均値	-21.68	-23.219	9.401[a]	-19.7	6.7[a]
SD	20.12	21.884	32.197[a]	22.11	32.41[a]
PVRI（dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}）[b]					
ベースライン値	n=21	n=64	n=74	n=31	n=32
平均値	927.14	1787.406	1831.473[a]	1514.6	1422.3[a]
SD	442.10	686.894	810.018[a]	701.64	614.68[a]
変化量[c]	n=21	n=50	n=59	n=28	n=25
平均値	-194.70	-434.520	199.085[a]	-295.3	148.5[a]
SD	179.42	537.346	580.793[a]	436.69	453.36[a]
変化率（%）[c]	n=21	n=50	n=59	n=28	n=25
平均値	-22.04	-23.105	9.901[a]	-19.2	8.3[a]
SD	19.99	21.983	32.093[a]	21.96	31.30[a]
6 分間歩行距離（m）					
ベースライン値	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
平均値	403.3	335.510	315.279	336.12	339.54
SD	77.1	98.018	93.138	60.803	72.763
変化量	n=21	n=64	n=65	n=31	n=32
平均値	36.0	31.258	-8.778	30.43	4.07
SD	46.4	75.943	79.416	59.999	61.422
Borg スコア[d]					
ベースライン値	n=21	n=68	n=77	n=32	n=33
平均値	3.33	13.6	13.7	3.9	3.5
SD	1.69	2.6	2.8	1.70	2.05
変化量	n=21	n=64	n=64	n=31	n=32
平均値	-0.07	-0.531	0.172	-0.5	0.0
SD	1.51	2.417	2.920	1.19	1.47
NYHA/WHO 機能分類[e]	n　(%)				
	n=21	n=65	n=67	n=32	n=33
改善	13 (61.9)	17 (26.2)	6 (9.0)	11 (34.4)	2 (6.1)
不変	8 (38.1)	44 (67.7)	53 (79.1)	20 (62.5)	30 (90.9)
悪化	0	4 (6.2)	8 (11.9)	0	1 (3.0)
不明	－	0	0	1 (3.1)	0

表 2.7.3.3-4 短期試験におけるベースライン値及び第 12 週におけるベースラインからの変化に基づく有効性の比較（続き）

項目	試験 15503（主要投与期）(FAS)	試験 ME97218（ITT：PAH 部分集団）		試験 C200-002（主要投与期）(MITT)	
	イロプロスト群	イロプロスト群	プラセボ群[a]	イロプロスト群	プラセボ群[a]
EQ-5D (descriptive health profile)					
ベースライン値	n=21	n=65	n=78	－	－
平均値	0.8264	0.492	0.550	－	－
SD	0.1175	0.278	0.299	－	－
変化量	n=21	n=60	n=64	－	－
平均値	0.0320	0.090	-0.014	－	－
SD	0.1236	0.238	0.319	－	－
EQ-5D (VAS)					
ベースライン値	n=21	n=67	n=77	－	－
平均値	80.1	47.284	48.935	－	－
SD	11.3	15.446	16.462	－	－
変化量	n=21	n=64	n=63	－	－
平均値	-10.5[f]	6.844	-3.175	－	－
SD	19.8[f]	15.979	19.057	－	－
MLHF/LPH[g] (total score)					
ベースライン値	n=21	n=67	n=78	－	－
平均値	17.6	56.2062	59.0897	－	－
SD	10.9	22.4729	28.7100	－	－
変化量	n=21	n=64	n=65	－	－
平均値	-2.2	-2.4886	1.2028	－	－
SD	11.4	25.4923	27.0116	－	－
MLHF/LPH[g] (emotional score)					
ベースライン値	n=21	n=66	n=78	－	－
平均値	4.8	10.4545	11.4188	－	－
SD	3.9	6.3323	6.9350	－	－
変化量	n=21	n=63	n=64	－	－
平均値	-1.2	-0.7778	0.0833	－	－
SD	3.2	5.6695	5.5116	－	－
MLHF/LPH[g] (physical score)					
ベースライン値	n=21	n=67	n=78	－	－
平均値	9.2	26.3582	26.0385	－	－
SD	4.7	9.2256	10.4477	－	－
変化量	n=21	n=64	n=65	－	－
平均値	-1.0	-3.3906	0.1077	－	－
SD	5.7	9.3937	10.0407	－	－
臨床的悪化 n (%)					
	n=21	n=68	n=78	n=32	n=33
あり	0	3 (4.4)	8 (10.3)	0	5 (15.2)
なし	21 (100.0)	64 (94.1)	65 (83.3)	32 (100.0)	28 (84.8)
不明	－	1 (1.5)	5 (6.4)	－	－

表 2.7.3.3-4 短期試験におけるベースライン値及び第 12 週におけるベースラインからの変化に基づく有効性の比較（続き）

項目	試験 15503（主要投与期）(FAS)	試験 ME97218（ITT：PAH 部分集団）		試験 C200-002（主要投与期）(MITT)	
	イロプロスト群	イロプロスト群	プラセボ群[a]	イロプロスト群	プラセボ群[a]
死亡 n（%）					
	n=21	n=68	n=78	－	－
あり	0	1（ 1.5）	3（ 3.8）	－	－
なし	21（100.0）	65（95.6）	67（85.9）	－	－
該当せず	－	2（ 2.9）	8（10.3）	－	－
移植の必要性 n（%）					
	n=21	n=68	n=76	－	－
あり	0	7（10.3）	6（ 7.9）	－	－
なし	21（100.0）	58（85.3）	61（80.3）	－	－
不明	－	3（ 4.4）	9（11.8）	－	－

EQ-5D: EuroQOL, FAS: full analysis set, ITT: intention-to-treat, LPH: Living with Pulmonary Hypertension, MITT: modified intention-to-treat, MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (adapted for PH), NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, QOL: quality of life, SD: standard deviation, VAS: visual analogue scale, WHO: World Health Organization.

PVRI=PVRxBody surface area

a: 試験 ME97218 のプラセボ群では、第 12 週のカテーテル検査時に、急性効果を測定するためにイロプロストが投与されたため、PVR 及び PVRI についてはプラセボ群は第 12 週の吸入前の測定値（トラフ）を示す。また、試験 C200-002 のプラセボ群ではプラセボが投与された。

b：PVR 及び PVRI は第 12 週の吸入後に測定した。

c: 各試験における PVR 及び PVRI の変化量は、試験 15503 では吸入後の最良値、試験 ME97218 では吸入直後の測定値、試験 C200-002 では吸入後 15 分の測定値から算出した。

d: 試験 15503 では Borg CR 10 を、試験 ME97218 では Borg scale を、試験 C200-002 では Borg dyspnea score を使用した。

e: 第 12 週における NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した場合を「改善」、1 クラス以上悪化した場合を「悪化」として集計した。

f: 試験 15503 の 1 例で、第 12 週の VAS 評価を「60」と入力すべきところを誤って「6」と入力した（5.3.5.2.1 PH-37850/Section 16.1.9.2 Errata list）。

g: 試験 15503 では LPH を使用し、試験 ME97218 では Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) adapted for PH を使用した。

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.1/1, 14.2.2/1, 14.2.2/35, 14.2.2/39, 14.2.2/43, 14.2.2/57, 5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.1/22, 14.1/32, 14.1/36, 14.1/133, 14.2/29, 14.2/33, 14.2/58, 14.2/60, 14.2/64, 14.2/66, 14.2/76, 14.2/90, 14.2/92, 14.3/48, 14.3/50, 14.3/108, 14.3/110, 5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.1.1, 14.2.1.6.1, 14.2.1.7.1, 14.2.1.8.1, 14.2.1.9.1

2.7.3.3.2.2 長期継続投与試験における有効性の結果の比較

長期継続投与試験における有効性の比較を表 2.7.3.3-5に示す。

なお、試験 303045 では先行試験（試験 ME97218）のベースライン時のデータを、試験 C200-002 の長期継続投与期では試験 C200-002 の主要投与期のベースライン時のデータをベースライン値とし、試験 15503 では長期継続投与期の最終来院（L-SAF）、試験 303045 では第 12 ヵ月（FAS：PAH 部分集団）、試験 C200-002 では第 12 ヵ月（LOCF 法、ITT）での結果を長期投与後の成績として示した。

6 分間歩行距離のベースライン値（平均値）は、試験 15503 で 405.3m、試験 303045 で 319.190m、試験 C200-002 で 336.81m であった。長期投与後における 6 分間歩行距離の変化量の平均値は、試験 15503、試験 303045 及び試験 C200-002 でそれぞれ 38.6m、31.889m 及び 7.62m であり、いずれの試験でもベースラインからの歩行距離の変化は改善の方向で維持された。

Borg スコアのベースライン値（平均値）は、試験 15503 で 3.50、試験 C200-002 で 3.7 であった。長期投与後における Borg スコアの変化量の平均値は、それぞれ-0.52 及び 0.1 であり、いずれの試験でもベースラインからの変化はみられなかった。試験 303045 試験では Borg スコアの評価は実施しなかった。

長期投与後において、NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、試験 15503 で 45.5%、試験 303045 で 26.0%（不明を除いた場合 44.8%）、試験 C200-002 で 38.3%であった。

試験 15503 では最終来院までに臨床的悪化は認められなかった。第 12 ヵ月までに臨床的悪化が認められた被験者の割合は、試験 303045 及び試験 C200-002 でそれぞれ 16.0%及び 33.3%であった。

表 2.7.3.3-5　長期継続投与試験における有効性の比較

項目	試験 15503 （長期継続投与期： 最終来院） （L-SAF）	試験 303045 （第 12 ヵ月） （FAS：PAH 部分集団）	試験 C200-002 （長期継続投与期： 第 12 ヵ月） （ITT、LOCF 法）
6 分間歩行距離（m）			
ベースライン値[a]	n=22	n=50	n=60
平均値	405.3	319.190	336.81
SD	74.8	100.613	68.724
中央値	210	333.000	351.00
変化量	n=22	n=24	n=56
平均値	38.6	31.889	7.62
SD	50.4	92.185	95.632
中央値	26.0	30.500	7.50
Borg スコア			
ベースライン値[a]	n=22	－	n=60
平均値	3.50	－	3.7
SD	1.75	－	1.92
変化量	n=22	－	n=55
平均値	-0.52	－	0.1
SD	1.67	－	2.20
NYHA/WHO 機能分類[b]　n（%）			
	n=22	n=50	n=60
改善	10（45.5）	13（26.0）	23（38.3）
不変	12（54.5）	15（30.0）	29（48.3）
悪化	0	1（ 2.0）	6（10.0）
不明	0	21（42.0）	2（ 3.3）
EQ-5D（descriptive health profile）			
ベースライン値[a]	n=22	n=47	－
平均値	0.8075	0.525	－
SD	0.1282	0.289	－
変化量	n=22	n=17	－
平均値	0.0134	0.114	－
SD	0.1305	0.192	－
EQ-5D（VAS）			
ベースライン値[a]	n=22	n=48	－
平均値	76.7	49.688	－
SD	16.7	16.535	－
変化量	n=22	n=15	－
平均値	-6.3	7.200	－
SD	18.0	8.629	－
MLHF/LPH[c]（total score）			
ベースライン値[a]	n=22	n=49	－
平均値	20.5	54.7570	－
SD	14.8	30.1805	－
変化量	n=22	n=16	－
平均値	-1.2	-6.6705	－
SD	13.2	34.4509	－

表 2.7.3.3-5 長期継続投与試験における有効性の比較（続き）

項目	試験 15503（長期継続投与期：最終来院）（L-SAF）	試験 303045（第 12 ヵ月）（FAS：PAH 部分集団）	試験 C200-002（長期継続投与期：第 12 ヵ月）（ITT、LOCF 法）
MLHF/LPH (emotional score)			
ベースライン値[a]	n=22	n=48	－
平均値	5.7	10.5069	－
SD	4.9	6.9115	－
変化量	n=22	n=16	－
平均値	-0.9	-1.9167	－
SD	4.0	6.0154	－
MLHF/LPH (physical score)			
ベースライン値[a]	n=22	n=49	－
平均値	10.6	23.1837	－
SD	6.7	10.2443	－
変化量	n=22	n=16	－
平均値	0.1	-1.8750	－
SD	6.5	12.9351	－
臨床的悪化 n (%)			
	n=22	n=50	n=60
あり	0	8 (16.0)	20 (33.3)
なし	22 (100.0)	42 (84.0)	40 (66.7)
死亡 n (%)			
	n=22	n=50	－
あり	0	11 (22.0)	－
なし	22 (100.0)	39 (78.0)	－

EQ-5D: EuroQOL, FAS: full analysis set, ITT: intention-to-treat, LPH: Living with Pulmonary Hypertension, MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (adapted for PH), NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, QOL: quality of life, SD: standard deviation, VAS: visual analogue scale, WHO: World health organization.

試験 303045 では先行試験（試験 ME97218）のベースライン値と比較、試験 C200-002 の長期継続投与期では試験 C200-002 の主要投与期のベースライン値と比較した。

a：試験 303045 では先行試験である試験 ME97218 のベースラインを、試験 C200-002 の長期継続投与期では試験 C200-002 の主要投与期のベースラインを示す。

b：第 12 ヵ月（試験 15503 の長期継続投与期では最終来院）における NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した場合を「改善」、1 クラス以上悪化した場合を「悪化」として集計した。

c：試験 303045 では Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) adapted for PH を使用した。

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.2/1, 14.2/4, 14.2/6, 14.2/8, 14.2/9, 14.2/10, 14.2/11, 14.2/12, 14.2/13, 14.2/15, 5.3.5.2.3 A31289_PAH/Table 14.1.1.13, 14.2.1/1, 14.2.1/4, 14.2.1/10, 14.2.1/15, 14.2.1/30, 14.2.1/33, 14.2.1/42, 14.2.1/45, 14.3.2/1, 5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.2.1.1, 14.2.5.1, 14.2.6.1, 14.2.7.1, 14.2.8.1

2.7.3.3.3 国内データと国外データとの一貫性

日本人被験者を対象とした試験 15503（国内試験）における平均年齢は 45.8 歳、試験 ME97218 の PAH 部分集団及び試験 C200-002（国外試験）における平均年齢は 48.6～52.0 歳であり、日本

人被験者の方がやや低かった。体重の平均値は、国内試験では 54.70kg、国外試験では 71.62～81.67kg であり、日本人被験者で低かったが、これは主に日本人と外国人の体格の違いによるものと考えられた。

ベースラインの 6 分間歩行距離の平均値は、国内試験で 403.3m、国外試験で 315.279～339.54m であった。ベースラインの PVR の平均値は、国内試験で 601.61dyn･sec･cm^{-5}、国外試験で 783.4～1048.041dyn･sec･cm^{-5} であり、ベースラインの PVRI の平均値は、国内試験で 927.14dyn･sec･cm^{-5}･m^2、国外試験で 1422.3～1831.473dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であった。NYHA/WHO 機能分類は、国内試験では全 21 例がクラスⅢ、国外試験では試験 C200-002 の 1 例を除き、その他はすべてクラスⅢ又はⅣであったが、試験 ME97218 の PAH 部分集団では他の試験と比較してクラスⅣの被験者の割合が高かった。各試験に組入れられた被験者のベースライン特性に関するこれらの違いは、試験を実施した当時の医療環境の差、特に利用可能な PAH 特異的治療薬が非常に限られていたことが影響していると考えられた。

国内試験では、第 12 週（吸入後）における PVR の変化量の最良値（平均値）は－124.31dyn･sec･cm^{-5} であり、変化率の平均値は－21.68％であった。国外試験の試験 ME97218 の PAH 部分集団でのイロプロスト群及び試験 C200-002 のイロプロスト群では、第 12 週（吸入直後又は吸入後 15 分）における PVR の変化量の平均値はそれぞれ－244.020 及び－163.6dyn･sec･cm^{-5} であり、変化率の平均値ではそれぞれ－23.219％及び－19.7％であった。

PVRI についても同様の結果がみられ、国内試験では、第 12 週（吸入後）における PVRI の変化量の最良値（平均値）は－194.70dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であり、変化率の平均値は－22.04％であった。国外試験の試験 ME97218 の PAH 部分集団でのイロプロスト群及び試験 C200-002 のイロプロスト群では、第 12 週（吸入直後又は吸入後 15 分）における PVRI の変化量の平均値はそれぞれ－434.520 及び－295.3dyn･sec･cm^{-5}･m^2 であり、変化率の平均値はそれぞれ－23.105％及び－19.2％であった。

以上のように、いずれの試験でも PVR、PVRI 共に大きく低下した。国内試験における変化量は、国外試験でみられた変化量より小さかったが、変化率で比較した場合は同程度であり、PVR、PVRI に対する効果は一貫していた。

第 12 週における 6 分間歩行距離の変化量の平均値は、試験 15503、試験 ME97218 及び試験 C200-002 のイロプロスト群でそれぞれ 36.0m、31.258m 及び 30.43m であり、いずれの試験でも共通して、歩行距離の 30m 以上の改善がみられた。

その他の有効性評価項目についても各試験でほぼ一貫した結果がみられたが、QOL 評価の EQ-5D（VAS）の結果は異なっていた。なお、国内試験では EQ-5D（VAS）において悪化の傾向がみられたが、国内試験の被験者数が少ないことから、明確な原因は不明であった。

以上のように、国内試験、国外試験共に、NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣの PAH 被験者に対して、イロプロスト吸入療法の一貫した有効性が示された。国内試験に組入れられた日本人被験者の約 90％は、イロプロストの吸入投与を開始する前に既に PAH に対する特異的な治療を受けていたにもかかわらず（約 70％は ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤の既治療）、本試験で認められた有用な傾向は、未治療患者を対象として実施した国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）及びボセンタンと併用した試験 C200-002 の結果と一致していた。また、長期投与においても、国内試験、国外試験共に 12 週間投与後にみられた有効性が継続して認められていた。

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 推奨用法・用量

通常、成人にはイロプロストとして初回は 1 回 2.5μｇを吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0μｇに増量して 1 日 6～9 回吸入する。1 回 5.0μｇに忍容性がない場合には、1 回 2.5μｇに減量する。

使用上の注意として、本剤を吸入以外の経路で投与しないこと、投与間隔は少なくとも 2 時間以上あけること、本剤の吸入に適したネブライザーを使用することとする。

肝機能障害患者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、投与量の設定は慎重に行う必要がある。初回投与量 2.5μｇを 3～4 時間ごとに（1 日 6 回相当）投与する。各患者の忍容性に応じて、1 回用量 5.0μｇへの増量する際には 3～4 時間の間隔で投与し、その後投与間隔の短縮が可能である。

透析を受けている腎不全患者又は腎障害のある患者（クレアチニン・クリアランス 30mL/min 以下）では、排泄が遅延するおそれがあるので、1 回 2.5μｇを 3～4 時間の間隔で 1 日 6 回まで投与し、患者の状態を観察しながら徐々に投与間隔を短くすること。1 回 5.0μｇに増量する際には 3～4 時間の間隔で投与し、患者の状態を観察しながら投与間隔を短くすること。

推奨用法・用量を支持するデータ

イロプロストの推奨用法・用量は国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）に基づいて設定した。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、各被験者の必要性及び忍容性に基づき、マウスピース位置での 1 回用量を 2.5 又は 5μｇとし、1 日あたり吸入回数を 6～9 回とした。このように被験者ごとに設定した投与量の範囲において、有効性及び安全性プロファイルが示され、良好な治療効果が得られた。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）におけるマウスピース位置での 1 日投与量の中央値は 30μｇ（範囲：12.5～45μｇ）であり、1 回用量 5μｇを 1 日 6 回吸入する場合と一致する。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）に参加したほとんどの被験者（80%超）ではこの投与量が使用された。イロプロスト群での 1 日投与量の平均値は 35μｇであり、プラセボ群での対応するプラセボの 1 日投与量の平均値は 45μｇであった。なお、被験者の約 90%では、1 回用量 5μｇでの反復投与で忍容性を示した。残りの 10%の被験者は、1 回用量 5μｇにおいて頭痛及び潮紅などのプロスタサイクリンに関連する副作用が認められたが、1 回用量 2.5μｇに対しては忍容性を示した。

血行力学的パラメータに対する急性効果及び血小板凝集抑制作用などの慢性効果を発揮する十分なプロスタサイクリン活性を維持し、血管壁組織修復を促進する可能性があることから、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）ではイロプロストの吸入回数を 1 日あたり 6 回以上（日中約 3 時間ごとに吸入）とすることを目標とした。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では以下の理由に基づき、最大吸入回数は 1 日あたり 9 回（日中約 2 時間ごとに吸入）と規定した。

1. 血行力学的パラメータに対する急性効果は 60～90 分間持続するため、2 時間の投与間隔は、より頻回の投与で危惧される過度の血管拡張に対するリスクを最小限にできる。

2. 1 日あたりの吸入回数を 9 回以上とした場合、被験者の体力の消耗及び服薬コンプライアンスの不良につながると考えられる。試験期間中における 1 日あたりの吸入回数の平均値は

7.3 回であり、目標吸入回数である 6～9 回の範囲内であった。また、1 日あたりの吸入回数の中央値は 1 日 6 回であった。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、夜間にイロプロストの吸入（定期的又は時々）を行った被験者は 8 例（8%）のみであった。

以上のように設定した用法・用量で実施した国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では、複合エンドポイント（6 分間歩行距離がベースラインと比較して 10%以上改善、NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善、臨床的悪化又は死亡が認められない）を有効性主要評価項目とし、イロプロスト群ではプラセボ群よりも統計的に有意な改善が認められた。更に、複合エンドポイントを構成する 6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類及び臨床的悪化、PVR を含む血行力学的パラメータ、死亡率、臓器移植の必要性、QOL などの有効性副次評価項目においても、イロプロスト吸入療法の有効性が示唆される結果であった。

国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では、ERA であるボセンタンで既に治療されている PAH 患者を、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、PAH 特異的治療薬に未治療、又は ERA 若しくは PDE5 阻害薬又はその両方が既に併用されていた PAH 患者を対象に、欧米にて承認された用法・用量である「1 回 2.5μg 又は 5.0μg、1 日 6～9 回の吸入（1 日投与量：15～45μg）」を用いて試験を実施した。この結果、両試験において、PVR の低下、6 分間歩行距離の延長、NYHA/WHO 機能分類の改善が認められ、この用法・用量が、併用薬の違いにかかわらず、かつ日本人 PAH 患者においても有効であることが支持された。

なお、肝機能障害、腎機能障害患者に対する推奨事項は、静脈内投与製剤のデータに基づき作成した。静脈内投与製剤では、通常、約 20mL/min/kg であるイロプロストのクリアランスは、肝硬変患者で 10mL/min/kg、透析を必要とする腎不全患者で 5mL/min/kg に低下した（2.7.2.2.14、2.7.2.2.15 参照）。

外国人肝機能障害患者を対象にイロプロストを静脈内投与した試験（試験 88038）において、静脈内投与後の消失半減期は健康被験者に比べて肝機能障害患者では同様であった。肝機能障害患者ではクリアランスはおよそ 1/2 であったが、肝機能障害の重症度とイロプロストのクリアランスには明確な相関はみられなかった。外国人腎機能障害患者を対象にイロプロストを静脈内投与した試験（試験 87015）において、腎機能障害患者のうち非透析患者の薬物動態プロファイルは、健康被験者と同様であったが、透析患者の全身クリアランスは、非透析患者及び健康被験者の約 1/3 であった。

2.7.3.4.2　間歇投与による効果

持続静注を必要とする他のプロスタサイクリン系薬剤（エポプロステノール、トレプロスチニル）と異なり、イロプロストは 1 日を通じて間歇投与し、夜間の投与は行わない。間歇投与の利点の 1 つは、忍容性を保持できること及び反跳現象のリスクの低減である。これは、高濃度の外因性プロスタサイクリンによるプロスタサイクリン受容体の持続的な刺激が避けられるためと考えられる[11)]。

イロプロストを間歇投与した場合の有効性を考える上で、考慮すべき点を以下に示す。

1. イロプロストは吸入投与のため、血清中イロプロスト濃度は、肺動脈に対する有効性よりも全身性の副作用に関連する。イロプロストは肺に直接送達されるため、肺動脈のプロスタサイクリン受容体での薬物濃度は循環血中の薬物濃度より高く、これは局所投与を目的とした吸入剤では通常みられるものである。このため、イロプロストの有効性評価には、薬物動態のみならず、薬力学的及び臨床的評価項目が特に重要である。

2. イロプロストには PVR 及び心拍出量などの血行力学的パラメータに対する顕著な急性効果があり、この作用は吸入終了時点に最大となり、その後の 2 時間で徐々にベースライン（吸入前）の値に戻る。運動耐容能は、最も血行力学的パラメータに左右される有効性評価項目である。このため、イロプロストのトラフ時と比較して、イロプロスト吸入後（血行力学的パラメータに対する急性効果が最大となる時点）の運動耐容能は高くなる。これにより身体活動前など、必要性に応じてイロプロストを吸入することが有効な場合があると考えられる。

3. 血行力学的パラメータに対する急性効果は間歇投与の影響を受けるが、有効性評価項目のほとんどは PVR の急激な変化に直接左右されない。イロプロストの間歇的な反復投与による持続的な効果は、血小板凝集抑制作用、抗炎症作用、及び抗血管リモデリング作用によってもたらされている可能性が考えられ、これらは本薬の非臨床データで示されている効果である。なお、以下にイロプロスト吸入による持続的な効果を反映する可能性を持つ有効性評価項目を示す。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97215）における主な有効性の評価結果の概要は、以下のようであった。

- NYHA/WHO 機能分類

NYHA/WHO 機能分類の改善は、臨床的に重要な持続的な効果を示した（2.7.3.2.2.5.2.4参照）。

- 運動耐容能

第 12 週の吸入前（トラフ時）であっても、イロプロスト群ではプラセボと比較して運動耐容能の改善がみられた。第 12 週の吸入前における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（平均値）はイロプロスト群で 14.588m、プラセボ群で 0.177m であった（2.7.3.2.2.5.2.1参照）。

- 臨床的悪化及び生存率

臨床的悪化が認められた被験者及び死亡した被験者は、イロプロスト群、プラセボ群共に少数であった。しかし、臨床的悪化が認められた被験者の割合及び死亡した被験者の割合は、イロプロスト群よりもプラセボ群の方が高い傾向が認められた（2.7.3.2.2.5.1参照）。これら評価項目は、試験全体を通して集積された治療効果を正確に反映する。

- 呼吸困難指数及び QOL

この 2 つの評価項目は、上記の臨床的悪化と同様に、試験全体を通して集積された治療効果であり、イロプロストの PVR に対する急性効果に依存しない。イロプロスト群ではプラセボ群と比較して、両方の評価項目で改善が認められた（2.7.3.2.2.5.2.5及び2.7.3.2.2.5.2.9参照）。

- 血行力学的パラメータ

血行力学的パラメータに対する急性効果に加え、イロプロストには慢性効果も認められており、間歇投与にもかかわらず、持続的な治療効果を示す。国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）において、ベースラインと比較した第 12 週の吸入前（トラフ時）の血行力学的パラメータは、イロプロスト群では安定又は改善がみられたが、プラセボ群では顕著に悪化した（2.7.3.2.2.5.12.3 参照）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

イロプロストの持続的な効果及び長期投与した場合の有効性の持続については、複数の臨床試験成績から裏付けられる。また、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の結果から、イロプロストには耐薬性（タキフィラキシー）がないことが示された。

PAH に対するイロプロスト吸入の長期有効性は、国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）で最長 2 年間の投与における評価を行った。3 ヵ月間の主要投与期に、イロプロスト又は一般的薬剤（プロスタサイクリン系薬剤を除く）を投与した後、被験者は最長 2 年間にわたる長期継続投与期に移行した（イロプロストの継続投与 22 例、イロプロスト吸入投与への切替え 30 例）。ほとんどの被験者において、長期継続投与期に症状の安定又は改善が認められ、複合エンドポイント、6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類、Mahler 呼吸困難指数、及び QOL スコアの変化に反映された（2.7.3.2.3.6参照）。イロプロスト群のうち、主要投与期の最終評価時点で複合エンドポイントに良好な反応がみられた被験者（レスポンダー）は 4／30 例（13.3%）であったが、第 15 ヵ月の時点においてレスポンダーの割合は同じ（13.3%）であり、長期継続投与期を通じて良好な反応を維持した。対照群では、イロプロスト投与による治療効果が示され、治療効果は 21 ヵ月間持続した。また、イロプロスト吸入後の血行力学的パラメータ（PVR、PAPmean 及び心拍出量）は、ベースラインと比較して長期継続投与期に著しく改善し、イロプロスト投与による長期の血行力学的作用が示された。また、イロプロスト群では、ベースラインから主要投与期の最終評価時点までに認められた初期の有益な変化が、その後の長期継続投与期を通して持続された。同様に、イロプロスト吸入に切替えた対照群の被験者でも、長期の良好な変化がみられた。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）において、12 週間の主要投与期の最終評価時点で、すべての被験者（イロプロスト群及びプラセボ群）にイロプロストを単回投与し、第 12 週の吸入直後の血行力学的パラメータを吸入前と比較した。イロプラスト群及びプラセボ群の第 12 週の吸入前に対する吸入直後の血行力学的パラメータの変化量は、PVR（イロプロスト群－211.819dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群－204.712dyn･sec･cm^{-5}）、PVRI（－376.514dyn･sec･cm^{-5}･m^2、－360.282dyn･sec･cm^{-5}･m^2）、PAPmean（－4.489mmHg、－4.926mmHg）、心拍出量（0.495L/min、0.339L/min）であり、イロプラストで良好な効果がみられた（いずれも平均値）。イロプロスト群、プラセボ群共に、イロプロストの吸入により、同程度かつ顕著な治療効果が認められ、12 週間のイロプロスト投与（連日投与）による治療効果の減弱がないことが示された（2.7.3.2.2.5.12.3 参照）。

国外第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045）では最長 4 年間、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では最長 1 年 3 ヵ月間（12 週間＋1 年間）にわたる効果の持続が示された（2.7.3.2.4.5及び2.7.3.2.5.5参照）。

日本人を対象としたイロプロストの長期有効性は、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の主要投与期（12 週間）及び長期継続投与期（40 週間）の合計 52 週間の投与により評価した。6 分間歩行距離では、主要投与期に認められた延長（平均で 36.0m／n＝21）が長期投与後も維持された（第 52 週で 36.7m／n＝17、最終来院で 38.6m／n＝22）。その他の有効性の評価項目である NYHA/WHO 機能分類、Borg CR 10 スコア、NT-proBNP 及び QOL スコアでも、長期投与の成績は主要投与期の最終来院時とほぼ同様であり、長期投与による効果の維持が確認された。本試験では治験薬が投与された 27 例のうち、23 例が 12 週間の主要投与期を、また、長期継続投与期に移行した 22 例のうち 17 例が第 52 週までの観察を完了し、臨床的悪化が認められた被験者はいなかった（2.7.3.2.1.5及び2.7.3.2.1.6参照）。

また、投与量の推移に関して、国外第Ⅲ相長期継続試験（試験 303045）の 18 ヵ月間及び国内第Ⅲ相試験（試験 15503）の 52 週間（主要投与期及び長期継続投与期）では、平均 1 日投与量

の平均値に増加はみられなかった（2.7.6.17.2.1.6 及び 2.7.6.20.2.1.5 参照）。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）の長期継続投与期では、イロプロストの平均 1 日投与量の平均値にわずかな増加がみられた。平均 1 日投与量の平均値は、第 2 ヵ月時点では 104.5μg（通常の投与量）であり、17 ヵ月後の第 19 ヵ月時点では 122.7μg となったが、増量幅は約 17％であった（2.7.6.16.2.1.5 参照）。

以上、国内外の長期投与試験の成績から、イロプロストは耐薬性がなく、長期的な効果の持続を有することが期待される。

参考文献一覧

1) http://www.nanbyou.or.jp/entry/253〔難病情報センターホームページ：「肺動脈性肺高血圧症（公費対象）」〕

2) Galie N et al. Eur Heart J. 2009;30: 2493-2537.

3) CLINICAL EXPERT REPORT for ILORIMON. April 2000（バイエル薬品社内資料）

4) Textual Summary of Intravenous and Oral Application of Iloprost for Pulmonary Hypertension. November 2001（バイエル薬品社内資料）

5) Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, et al. Ann Intern Med. 1996;124(9):820-824.

6) Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, et al. J Aerosol Sci. 1986;17:811–825.

7) Stahlhofen W, Rudolf G, James AC. J Aerosol Med. 1989;2:285–308.

8) Roth C, Gebhart J, Just-Nübling G, et al. 1996;24 (5):354–360.

9) Roth C, Gebhart J. 1996;13:192–195.

10) 中西宣文ら日本循環器学会等の合同研究班：肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）

11) Nilius SM, Hasse A, Kuger P, et al. FEBS Lett. 2000;484(3): 211-216.

2.7.4　臨床的安全性の目次

2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験の概要 8
2.7.4.1.1.2　データの併合 11
2.7.4.1.1.3　各試験の記述 12
2.7.4.1.1.3.1　第Ⅰ相試験 12
2.7.4.1.1.3.2　第Ⅰ／Ⅱ相試験 13
2.7.4.1.1.3.3　第Ⅱ相試験 13
2.7.4.1.1.3.4　第Ⅲ相試験 14
2.7.4.1.1.3.5　製造販売後臨床試験 15
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 17
2.7.4.1.2.1　国内第Ⅰ相試験：試験 15266 17
2.7.4.1.2.2　国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004 17
2.7.4.1.2.3　国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051 17
2.7.4.1.2.4　国内第Ⅲ相試験：試験 15503 17
2.7.4.1.2.5　国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 23
2.7.4.1.2.6　国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002 25
2.7.4.1.2.7　国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006 27
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 29
2.7.4.1.3.1　国内第Ⅰ相試験：試験 15266 29
2.7.4.1.3.2　国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004 30
2.7.4.1.3.3　国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051 30
2.7.4.1.3.4　国内第Ⅲ相試験：試験 15503 30
2.7.4.1.3.5　国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 33
2.7.4.1.3.6　国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002 36
2.7.4.1.3.7　国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006 38

2.7.4.2　有害事象 42
2.7.4.2.1　有害事象の解析 44
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 44
2.7.4.2.1.1.1　国内第Ⅰ相試験：試験 15266 44
2.7.4.2.1.1.2　国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004 46

2.7.4.2.1.1.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051..... 46
2.7.4.2.1.1.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 47
2.7.4.2.1.1.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 56
2.7.4.2.1.1.6 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002..... 67
2.7.4.2.1.1.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006..... 78
2.7.4.2.1.2 死亡..... 84
2.7.4.2.1.2.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266..... 84
2.7.4.2.1.2.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004..... 84
2.7.4.2.1.2.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051..... 85
2.7.4.2.1.2.4 国外第Ⅱ相試験：試験 ME98008..... 85
2.7.4.2.1.2.5 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 85
2.7.4.2.1.2.6 国外第Ⅲ相試験：試験 ME97218 及び試験 303045..... 85
2.7.4.2.1.2.7 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002..... 86
2.7.4.2.1.2.8 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006..... 86
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象..... 86
2.7.4.2.1.3.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266..... 86
2.7.4.2.1.3.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004..... 86
2.7.4.2.1.3.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051..... 86
2.7.4.2.1.3.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 87
2.7.4.2.1.3.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 89
2.7.4.2.1.3.6 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002..... 95
2.7.4.2.1.3.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006..... 97
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象..... 100
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象..... 100
2.7.4.2.1.4.2 注目する有害事象..... 103
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析..... 121
2.7.4.2.1.5.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266..... 121
2.7.4.2.1.5.2 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 121
2.7.4.2.1.5.3 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 123
2.7.4.2.1.5.4 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002..... 126
2.7.4.2.1.5.5 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006..... 128
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明..... 131

2.7.4.3 臨床検査値の評価..... 132
2.7.4.3.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266..... 132

2.7.4.3.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004..... 132
2.7.4.3.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051..... 132
2.7.4.3.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 132
2.7.4.3.4.1 主要投与期..... 132
2.7.4.3.4.2 長期投与（52 週間）..... 133
2.7.4.3.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 134
2.7.4.3.6 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002..... 141
2.7.4.3.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006..... 141
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目..... 141
2.7.4.4.1 バイタルサイン..... 141
2.7.4.4.1.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266..... 141
2.7.4.4.1.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004..... 142
2.7.4.4.1.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051..... 142
2.7.4.4.1.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 142
2.7.4.4.1.4.1 主要投与期..... 142
2.7.4.4.1.4.2 長期継続投与期..... 145
2.7.4.4.1.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 149
2.7.4.4.1.6 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002..... 150
2.7.4.4.1.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006..... 150
2.7.4.4.2 心電図..... 150
2.7.4.4.2.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266..... 150
2.7.4.4.2.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004（QTc 評価試験）..... 150
2.7.4.4.2.3 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 151
2.7.4.4.2.4 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 151
2.7.4.4.3 肺機能検査、血液ガス及び胸部 X 線検査..... 152
2.7.4.4.3.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 152
2.7.4.4.3.2 国外第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験：試験 ME98008 及び試験 ME97218..... 152
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性..... 155
2.7.4.5.1 内因性要因..... 155
2.7.4.5.1.1 年齢..... 155
2.7.4.5.1.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 155

2.7.4.5.1.1.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 156
2.7.4.5.1.2 NYHA/WHO 機能分類..... 162
2.7.4.5.1.2.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 162
2.7.4.5.1.2.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 162
2.7.4.5.1.3 性別..... 170
2.7.4.5.1.3.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 170
2.7.4.5.1.3.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 170
2.7.4.5.1.4 PAH の臨床分類..... 178
2.7.4.5.1.4.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 178
2.7.4.5.1.4.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045..... 178
2.7.4.5.1.5 肝機能障害による影響..... 187
2.7.4.5.1.6 腎機能障害による影響..... 187
2.7.4.5.1.6.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503..... 187
2.7.4.5.1.6.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218..... 188
2.7.4.5.1.6.3 臨床薬理試験（静脈内投与）..... 192
2.7.4.5.1.6.4 まとめ..... 192
2.7.4.5.2 外因性要因..... 193
2.7.4.5.2.1 食事の影響..... 193
2.7.4.5.2.2 PAH 特異的治療薬（ERA 及び／又は PDE5 阻害薬）との併用..... 193
2.7.4.5.2.3 抗血栓薬との併用..... 195
2.7.4.5.3 薬物相互作用..... 196
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用..... 196
2.7.4.5.5 過量投与..... 196
2.7.4.5.6 薬物乱用..... 197
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象..... 197
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害..... 201

2.7.4.6 市販後データ..... 202
2.7.4.6.1 推定患者及び使用パターン..... 202
2.7.4.6.1.1 臨床試験における累積使用被験者数..... 202
2.7.4.6.1.2 製造販売後の使用経験に基づく累積及び期間別の使用患者数..... 203
2.7.4.6.1.2.1 製造販売後の使用患者数（臨床試験を除く）..... 203

2.7.4.6.1.2.2　医薬品の使用パターン 204
2.7.4.6.2　非介入試験（国外試験）の結果 204
2.7.4.6.3　国外の製造販売後データ 207
2.7.4.6.3.1　個別症例報告書 207
2.7.4.6.3.2　併用薬 209
2.7.4.6.4　シグナル検出及びリスク評価 212
2.7.4.6.4.1　安全性上の懸念のまとめ 212
2.7.4.6.4.2　シグナル検出 212
2.7.4.6.4.3　リスク評価及び新規情報 212
2.7.4.6.4.3.1　重要な潜在的リスクについての新規情報 212
2.7.4.6.4.3.2　重要な特定されたリスクについての新規情報 212
2.7.4.6.4.3.3　重要な不足情報についての新規情報 227

参考文献一覧 231

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALP	alkaline phostase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APAH	associated pulmonary arterial hypertension	各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
DLCO	diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
ERA	endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEV_1	forced expiratory volume in one second	努力呼気肺活量の1秒量
FPAH	familial pulmonary arterial hypertension	家族性肺動脈性肺高血圧症
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
HARTS	hoechst adverse reaction terminology system	－
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性高血圧症
HRCT	high resolusion computed tomography	高解像度コンピュータ断層装置
INR	international normalised ratio	国際標準比
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	intent-to-treat	－
L-SAF	long-term safety analysis set	長期投与（52週間）の解析におけるSAF
NA	not applicable	該当せず
NOS	not otherwise specified	他に特定されない
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MITT	modified intent-to-treat	－
$PaCO_2$	arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PaO_2	arterial partial oxygen pressure	動脈血酸素分圧
PAP	pulmonary arterial pressure	肺動脈圧
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
pCO_2	carbon dioxide partial pressure	二酸化炭素分圧
PDE5	phosphodiesterase 5	ホスホジエステラーゼ5
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧症

略号	英語名称	日本語名称
pO_2	oxygen partial pressure	酸素分圧
PPH	primary pulmonary hypertension	原発性肺高血圧症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT-INR	international normalized ratio of prothrombin time	プロトロンビン時間の国際標準化比
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	length of the QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
RMP	Risk Management Plan	リスク管理計画
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SaO_2	oxygen saturation	酸素飽和度
SD	standard deviation	標準偏差
SPH	secondary pulmonary hypertension	二次性肺高血圧症
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TLC	total lung capacity	全肺気量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要

イロプロスト吸入用製剤は肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬として、国内では開発段階にある。以下のイロプロストの吸入投与試験を、イロプロスト吸入投与時の安全性評価における主な試験として用いた。試験の概略を表 2.7.4.1-1に示す。

- 第Ⅰ相試験：健康男性（日本人及び白人）を対象とした国内試験（試験 15266）、健康成人を対象とした国外 QTc 評価試験（試験 C200-004）
- 第Ⅰ／Ⅱ相試験：原発性肺高血圧症（PPH）及び二次性肺高血圧症（SPH）患者を対象とし3 種類のネブライザーの比較を行った国外試験（試験 ME98051）
- 第Ⅱ相試験：PPH 及び SPH 患者を対象とした国外試験（試験 ME98008）
- 第Ⅲ相試験：PAH 患者を対象とした国内試験（試験 15503）、並びに PPH 及び SPH 患者を対象とした国外試験（試験 ME97218）及びその長期継続投与試験（試験 303045）
- 製造販売後臨床試験：ボセンタン〔エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）〕治療下の PAH 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 C200-002、長期継続投与期を含む）、並びにシルデナフィル〔ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬〕単剤又はボセンタンとの併用下の PAH 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 C200-006、長期継続投与期を含む）

上記試験の安全性成績を以下に示す。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）及び国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）については、安全性データの併合解析を行った（2.7.4.1.1.2参照）。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いたイロプロストの吸入投与試験の概略

相	試験番号 ／報告書番号 ／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	イロプロストの投与量 ／ネブライザー	投与回数又は期間
Ⅰ	15266 ／A56356 （国内試験） ／5.3.3.1.1、2.7.6.3	評価	無作為化、単盲検、プラセボ比較	日本人又は白人健康男性	イロプロスト：17 （日本人：9、白人：8） プラセボ：6 （日本人：3、白人：3）	2.5 及び 5.0μg を各 1 回吸入 ／I-neb	2 回 （投与間隔：少なくとも 2 日）
	C200-004 [a] ／7564-100 （国外試験） ／5.3.4.1.1、2.7.6.12	評価	無作為化、並行群間比較 （QTc 評価）	健康男性又は女性	イロプロスト固定用量 ：40 イロプロスト漸増：41 モキシフロキサシン（経口） ：40 プラセボ：40	2.5μg を 6 回吸入又は 5.0～20μg を 6 回吸入 （用量漸増） ／ProDose	6 回 （投与間隔：2 時間）
Ⅰ／Ⅱ	ME98051 ／AX15 （国外試験） ／5.3.1.2.1、2.7.6.1	評価	非盲検、クロスオーバー （3 種類のネブライザー比較）	PPH 又は SPH 患者	イロプロスト：13	1 回 5.0μg を異なるネブライザーで各 1 回吸入 ／HaloLite、Ventstream、Ilo-Neb	3 回 （投与間隔：2 時間）
Ⅱ	ME98008 ／A02237 （国外試験） ／5.3.5.1.1、2.7.6.16	評価	無作為化、非盲検、一般的治療との比較 （PAH 特異的治療薬未治療下）	PPH 又は SPH 患者 （NYHA/WHO 機能分類　クラスⅡ、Ⅲ、Ⅳ）	イロプロスト：30 [b] 一般的治療のみ：33	マウスピース位置で換算した投与量で約 10～45μg/日、1 日 6～9 回（最大 12 回）吸入 ／Ilo-Neb	12 週間
			非盲検、非対照、長期継続投与		イロプロスト：52 （イロプロスト群から：22、対照群から：30）		21 ヵ月
Ⅲ	15503 （IBUKI 試験） ／PH-37850、PH-38026 （国内試験） ／5.3.5.2.1、5.3.5.2.7、2.7.6.20	評価	非盲検、非対照、ERA 又は PDE5 阻害薬治療下若しくは PAH 特異的治療薬未治療下	PAH 患者 （NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ）	イロプロスト：主要投与期（SAF）；27 長期継続投与期（第 52 週まで）（L-SAF）；22	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6～9 回吸入 ／I-neb	12 週間＋長期継続投与期（40 週間）[c]

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いたイロプロストの吸入投与試験の概略（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	イロプロストの投与量／ネブライザー	投与回数又は期間
Ⅲ	ME97218（AIR 試験）／A02997（国外試験）／5.3.5.1.5、2.7.6.17	評価	無作為化、二重盲検、プラセボ比較（PAH 特異的治療薬未治療下）	PPH 又は SPH 患者（NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ	イロプロスト：101 プラセボ：102	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 又は 9 回吸入／HaloLite	12 週間
	303045／A31289（国外試験）／5.3.5.2.2、2.7.6.21	評価	非盲検、非対照、長期継続投与	（ME97218 から移行）	イロプロスト：71（イロプロスト群から：40、プラセボ群から：31）	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6 又は 9 回吸入／HaloLite	最長 260 週間（60 ヵ月）
製造販売後臨床試験							
Ⅱ	C200-002[a]（STEP 試験）／C200-002（国外試験）／5.3.5.1.8、2.7.6.18	参考	無作為化、二重盲検、プラセボ比較、ボセンタン治療下	PAH 患者（NYHA/WHO 機能分類　クラスⅢ、Ⅳ）	イロプロスト：35 プラセボ：32	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 6～9 回吸入／Prodose	12 週間
	C200-002（STEP 試験）Open-label extension[a]／C200-002ext（国外試験）／5.3.5.2.5、2.7.6.22	参考	非盲検、非対照、長期継続投与	〔C200-002 主要投与期（二重盲検期）から移行〕	イロプロスト：60（イロプロスト群から：30、プラセボ群から：30）		最長 52 週間
Ⅲ	C200-006[a]（VISION 試験）／D-09.040（簡略化された報告書）（国外試験）／5.3.5.1.10、2.7.6.19	参考	無作為化、二重盲検、プラセボ比較、シルデナフィル治療下（ボセンタンも併用可）	PAH 患者（NYHA/WHO 機能分類　クラスⅡ、Ⅲ、Ⅳ）	イロプロスト 1 日 6 回：26 イロプロスト 1 日 4 回（＋プラセボ 1 日 2 回）：27 プラセボ：14	1 回 2.5 又は 5.0μg、1 日 4 又は 6 回吸入（吸入回数は無作為割付けにて決定）／I-neb	16 週間
		参考	非盲検、非対照、長期継続投与		58（イロプロスト 1 日 6 回群から：21、イロプロスト 1 日 4 回群から：26、プラセボ群から：11）		32 週間

ERA：エンドセリン受容体拮抗薬、NYHA：ニューヨーク心臓協会、PAH：肺動脈性肺高血圧症、PDE5：ホスホジエステラーゼ 5、PPH：原発性肺高血圧症、SPH：二次性肺高血圧症、WHO：世界保健機関

a：CoTherix 社（現 Actelion Pharmaceuticals 社）が実施した試験

b：治験薬投与前に死亡した 1 例を含む。

c：試験継続中。合計 52 週の投与が終了した後、被験者が継続投与を希望する場合は本剤が市販及び保険償還されるまで試験を継続する。

2.7.4.1.1.2　　データの併合

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）と国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218、試験 303045）について、安全性データ（治験薬の曝露、人口統計学的特性及び有害事象）の併合解析を行った。併合解析は、主要投与期並びに全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）について行った。主要投与期の併合解析には、試験 ME98008 の主要投与期及び試験 ME97218 のデータを、全試験期間の併合解析には、試験 ME98008 の全試験期間、並びに試験 ME97218 及び試験 303045（試験 ME97218 の長期継続投与試験）のデータを含めた。

全試験期間の併合解析は、長期継続投与期を含むいずれかの時点でイロプロスト投与を受けた被験者を対象とした。すなわち、主要投与期で対照群／プラセボ群であった被験者は、長期継続投与期でイロプロスト投与を受けた場合にのみ対象とした（5.3.5.3.1　IA RMP_SAP/Section 4.4）。

併合解析に含めた被験者数を表 2.7.4.1-2に示す。

主要投与期の併合解析には、合計 266 例（イロプロスト群 131 例、対照群／プラセボ群 135 例）が含まれた。

全試験期間の併合解析には、合計 192 例が含まれ、そのうち 61 例は主要投与期では対照群／プラセボ群の被験者であった。

表 2.7.4.1-2　主要投与期及び全試験期間の併合データに含まれる被験者数（SAF）

	主要投与期		全試験期間
	Iloprost	Control/Placebo	Iloprost
Overall	131	135	192
ME98008	30	33	60 [a]
ME97218/303045	101	102	132 [b]

SAF: safety analysis set

a. 試験 ME98008 のイロプロスト群の 30 例、及び対照群 33 例のうち長期継続投与期に移行しイロプロストが投与された 30 例

b. 試験 ME97218 のイロプロスト群の 101 例、及びプラセボ群 102 例のうち長期継続投与試験 303045 に移行しイロプロストが投与された 31 例

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T3, 5.3.5.1.5　A02997/Table 2, 5.3.5.2.2　A31289/Table 5

2.7.4.1.1.3 各試験の記述

2.7.4.1.1.3.1 第Ⅰ相試験

2.7.4.1.1.3.1.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.1

試験 15266 は、日本人及び白人の健康男性を対象とした単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であり、イロプロストを吸入投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

本試験は前投与期及び 2 つの投与期（第 1 期及び第 2 期）の計 3 期からなり、前投与期には、被験者はネブライザー（I-neb）を用いて発生させた生理食塩水 1mL（生食）のエアロゾルを短時間（約 4～10 分）で吸入した。イロプロストに割付けられた被験者は各投与期に実薬（イロプロストの 1 回投与量：2.5 及び 5.0μg）、プラセボに割付けられた被験者は各投与期にプラセボをそれぞれ単回吸入した。各吸入は絶食下で行った。

スクリーニング検査は、最初の吸入（前投与期）前 4 週間以内に実施した。被験者は、前投与期の前日（第－1 日）から第 2 期の治験薬吸入投与後 24 時間目（第 5 日）まで入院した。治験担当医師が被験者の健康状態を確認し、退院に支障をきたすような有害事象がないと判断した後、被験者は退院した。被験者は、安全確認の観察及び検査のために第 7 ～9 日に来院した。休薬期間は、前投与期と第 1 期の間は少なくとも 1 日、第 1 期と第 2 期の間は少なくとも 2 日とした。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（QTc の評価も実施）、酸素飽和度測定、肺機能検査、及び胸部 X 線検査とした。

2.7.4.1.1.3.1.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004

参照項目：2.7.6.12.1

試験 C200-004 は、健康男性又は女性を対象とした単施設、無作為化、部分的二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、QTc 評価試験であり、イロプロストを吸入投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を評価した。

被験者をモキシフロキサシン群、イロプロスト固定用量群、イロプロスト最大耐量群及びプラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。モキシフロキサシン群ではモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与、イロプロスト固定用量群ではイロプロストを 1 回 2.5μg、2 時間ごとに 6 回、合計 15μg を吸入投与、イロプロスト最大耐量群ではイロプロストを用量漸増法で 2 時間ごとに 6 回、最大耐量まで吸入投与（5、7.5、10、12.5、15 及び 20μg）、プラセボ群ではプラセボをイロプロスト最大耐量群と同様の用法で投与した。イロプロスト及びプラセボの吸入には、ネブライザーとして ProDose を用いた。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体的所見とした。

2.7.4.1.1.3.2 第Ⅰ／Ⅱ相試験

2.7.4.1.1.3.2.1 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.1

試験 ME98051 は、PPH 及び SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であり、3 種類のネブライザー（HaloLite、Ventstream 及び Ilo-Neb）を用いてイロプロストを吸入投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価した。イロプロストの吸入投与により有効性が認められた被験者を対象とした。

本試験はパイロット期と投与期の 2 期からなり、パイロット期の成績に基づいて投与期の投与量・投与方法を決定することとした。吸入時間は使用するネブライザーにより異なった。被験者を 3 種類のネブライザーによる 6 つの投与順のいずれかに無作為割付けし、イロプロストを各投与 5.0μｇずつ吸入投与した。3 回のイロプロスト投与は 1 日で実施し、各投与の間は 2 時間以上とした。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、全身血行力学的測定（観血式血圧、中心静脈圧、心拍出量、全身血管抵抗：右心カテーテル検査）、血液ガス及び末梢酸素飽和度とした。

2.7.4.1.1.3.3 第Ⅱ相試験

2.7.4.1.1.3.3.1 国外第Ⅱ相試験：試験 ME98008

参照項目：2.7.6.16.1

試験 ME98008 は、PPH 又は SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験であり、イロプロストを吸入投与したときの安全性、忍容性、臨床的有効性、被験者の QOL への影響及び死亡率に対する影響について評価した。

本試験は 3 ヵ月間の主要投与期及び 21 ヵ月間の長期継続投与期からなる試験であった。本試験の主要投与期には、臨床的に安定状態にある被験者のみを無作為割付けした。主要投与期（3 ヵ月間）において、イロプロスト群では通常の一般的治療に加えてイロプロストの吸入投与を、対照群では通常の一般的治療のみを行った。本試験で許容される一般的治療は、抗凝固剤、利尿薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、酸素療法、又はプロスタサイクリンを除く他の医療管理とし、被験者ごとの適切な一般的薬剤（プロスタサイクリン及びβ遮断薬を除く）を用いた。

スクリーニング及びベースラインでの評価の後、最初の 3 日間は被験者をより注意深く観察した。この間に各被験者に適切なトレーニングを実施し、各被験者での至適忍容用量及び 1 日あたりの吸入回数を決定した。投与前に実施したカテーテル検査での忍容性に基づいて、各被験者の 1 日投与量〔50～200μｇ（名目上）：マウスピース位置で換算した 1 日投与量では約 10～45μg〕を決定し、最初の 3 日間で確認した。イロプロストの吸入には、ネブライザーとして Ilo-Neb を用いた。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査及び肺機能検査とした。

2.7.4.1.1.3.4　第Ⅲ相試験

2.7.4.1.1.3.4.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.1

試験 15503 は、PAH 患者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験であり、イロプロストを吸入投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。

本試験は主要投与期（投与開始後 12 週間）及び長期継続投与期（40 週間）からなる。合計 52 週の投与が終了した後、被験者が継続投与を希望する場合は本薬が市販及び保険償還されるまで試験を継続することとした。

PAH に対する未治療患者、若しくは ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤、又は ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている患者を組入れ対象とした。主要投与期では、医療上の緊急な場合を除き、ERA と PDE5 阻害薬の用法・用量を変更しないこととし、長期継続投与期においては、ERA 又は PDE5 阻害薬の追加投与、若しくはこれらの用法・用量の変更を可とした。

主要投与期の第 1 日の初回吸入用量は 2.5μg とし、被験者の忍容性に問題がない場合、初回吸入終了の 2 時間後に 5.0μg に増量して 2 回目の吸入を行った。1 回 5.0μg で忍容性に問題が認められた場合には 1 回 2.5μg に減量した。1 回 2.5μg の吸入投与で忍容性に問題が認められた場合には投与を中止することとした。決定された 1 回用量での複数回の吸入において、安全性に問題がないか確認するため、第 1 日から翌朝（第 2 日）まで入院下にて被験者を観察した。イロプロストの吸入には、ネブライザーとして I-neb を使用した。

適切な 1 回用量（2.5 又は 5.0μg）が決定された後の吸入回数は、起床時、入眠前、その間 2～3 時間の間隔をあけて 4 回、すなわち、1 日に合計 6 回とした。なお、1 日 3 回までの追加吸入を可とした（1 日に最大 9 回）。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、酸素飽和度、身体的所見、12 誘導心電図、血液ガス、肺機能検査、並びに胸部 X 線検査〔及び必要に応じて高解像度コンピュータ断層装置（HRCT）〕とした。

2.7.4.1.1.3.4.2　国外第Ⅲ相試験：試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：2.7.6.17.1、2.7.6.21.1

試験 ME97218

試験 ME97218 は、PPH 又は SPH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、イロプロストを吸入投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価した。

12 週間の主要投与期（二重盲検）及び 4 週間のフォローアップ期からなる試験であった。被験者はそれまでの標準的な一般的治療に加えて（PAH 特異的治療薬には未治療）、イロプロスト又はプラセボの 12 週間投与を受けた。

イロプロスト群では、被験者ごとに設定された適切な 1 日投与量（15～45μg）を 6 又は 9 回に等分割し、ネブライザーを用いてイロプロストを吸入した。プラセボ群では、イロプロスト群と同じ条件で同様の用法・用量によりプラセボを、ネブライザーを用いて吸入した。毎日の吸入

時間は、1 日投与量及び 6 又は 9 回に等分割した 1 回用量が維持される限り、変更を可とした。ただし、これらの吸入時間は少なくとも 2 時間の間隔を空けることとした。日中に吸入する被験者の臨床状況に応じて、投与時間間隔の延長を可とした。

スクリーニング及びベースラインでの評価の後、投与期の最初の 7 日間は被験者をより注意深く観察し、この間に各被験者はネブライザーの使用方法のトレーニングを実施すると共に、各被験者での至適忍容用量及び 1 日あたりの吸入回数を決定した。本試験では、ネブライザーとして HaloLite を使用した。各被験者のイロプロストの 1 日投与量は、投与期の最初の 7 日間に 15、22.5、30 又は 45μg のいずれかに決定された。

投与期の最初の 7 日間で、被験者ごとに忍容用量及び吸入回数が決定された場合、投与期の残りの 11 週間ではこの用量及び投与回数を維持することとした。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、合併症の悪化、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、身体的所見、肺機能検査及び血液ガス、心電図、並びに胸部 X 線検査とした。

試験 303045

試験 303045 は試験 ME97218 に続く長期継続投与試験であり、試験 ME97218 を完了した被験者を対象として実施した。

各被験者でのイロプロストの 1 日投与量及び 1 日あたりの吸入回数は、先行試験である試験 ME97218 で用いた用量範囲及び吸入回数（1 日投与量 15～45μg を 6 又は 9 回に等分割）を考慮し、治験責任（分担）医師が決定した。イロプロストの 1 日投与量、1 日あたりの吸入回数、又は 1 日における吸入時間などの用法・用量については、随時、変更・調整を可とした。イロプロストは、被験者が試験 ME97218 に参加した後、最長 24 ヵ月間〔若しくは肺高血圧症（PH）治療薬として承認される又は薬価収載されるまで〕投与された。イロプロストは、被験者の臨床状態に応じ、入院又は外来のいずれかで投与した。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、肺機能検査及び血液ガス（任意）、心電図（任意）、並びに胸部 X 線検査（任意）とした。

2.7.4.1.1.3.5　製造販売後臨床試験

2.7.4.1.1.3.5.1　国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

参照項目：2.7.6.18.1、2.7.6.22.1

試験 C200-002 は、PAH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、ERA であるボセンタンを併用する被験者に対してイロプロスト吸入投与を追加したときの安全性及び有効性を評価した。

本試験は 12 週間の主要投与期（二重盲検）及び 12 ヵ月間の長期継続投与期（非盲検）からなる試験であった。被験者をイロプロスト群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けし、一般的治療（ボセンタン投与を含む）に加え、イロプロスト又はプラセボを 1 日あたりの吸入回数を 6～9 回として 12 週間投与した。イロプロスト又はプラセボの吸入にはネブライザーとして ProDose を使用した。治験薬の投与量は被験者ごとに調整した。第 1 日における初回投与量は 2.5μg とした。2.5μg で忍容性が良好な場合には、約 120 分後に 5.0μg を投与した。ほとんど

の被験者では 5.0μg で忍容性が認められることが予想された。5.0μg で忍容性が認められなかった場合には、投与量は 2.5μg に減らすことを可としたが、忍容性が回復し次第、被験者が 5.0μg の用量に戻すこととした。

主要投与期（二重盲検）の 12 週間投与を完了した被験者は、非盲検下でイロプロストを 12 ヵ月間投与する長期継続投与試験に移行できるものとした。主要投与期の 12 週間の治験薬投与を完了する前に中止した場合でも、被験者は非盲検下の長期継続投与期に移行できるものとした。移行に際しての適格性は、治験薬を 4 週間以上投与された後、治験責任（分担）医師により当該被験者は PAH に対する治療が今後も必要であると判断された場合とした。なお、長期継続投与期においても、主要投与期に割付けられた群で表記する。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、身体的所見、バイタルサイン、及び心電図（主要投与期のみ）とした。

2.7.4.1.1.3.5.2 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

参照項目：2.7.6.19.1

試験 C200-006 は、PAH 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、シルデナフィル（PDE5 阻害薬）単剤又はシルデナフィルとボセンタンとの併用下で、イロプロストを吸入投与したときの有効性及び安全性を評価することとしていたが、被験者の組入れの遅延を理由に試験を中止したため、有効性については評価しなかった。シルデナフィル又はボセンタンの用量調整は、安全性上の懸念のために、減量又は投与中止のみ可とした。

本試験は 16 週間の主要投与期（二重盲検）及び 32 週間の長期継続投与期からなる試験であった。被験者を、イロプロスト 1 日 4 回群、イロプロスト 1 日 6 回群及びプラセボ群に 2：2：1 の比で無作為割付けした。

主要投与期において、被験者にイロプロスト（1 日あたりの吸入回数は 4 回又は 6 回）又はプラセボを 16 週間投与した。イロプロストの 1 回用量を 2.5 又は 5.0μg とした。イロプロスト又はプラセボの吸入には、ネブライザーとして I-neb を用いた。

主要投与期の完了に伴い、被験者は更に 32 週間の長期継続投与期に移行できるものとした。主要投与期にイロプロストの投与を受けていた被験者は、長期継続投与期にも同じ投与を継続し、プラセボの投与を受けていた被験者は、長期継続投与期には無作為割付けにより 1 日 4 回又は 6 回のイロプロストの投与を受けた。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、身体的所見及びバイタルサインとした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.1、5.3.3.1.1

日本人被験者 12 例（イロプロスト群 9 例、プラセボ群 3 例）、白人被験者 11 例（イロプロスト群 8 例、プラセボ群 3 例）が、第 1 期の投与（イロプロスト 2.5μｇ又はプラセボ）を受けた。第 2 期の治験薬投与前に日本人被験者 2 例（イロプロスト群）が試験を中止し、日本人被験者 10 例（イロプロスト群 7 例、プラセボ群 3 例）、白人被験者 11 例（イロプロスト群 8 例、プラセボ群 3 例）が、第 2 期の投与（イロプロスト 5.0μｇ又はプラセボ）を受けた。

2.7.4.1.2.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004

参照項目：2.7.6.12.1、5.3.4.1.1

イロプロスト固定用量群ではイロプロストを 1 回 2.5μg、2 時間ごとに 6 回（合計 15μg）、イロプロスト最大耐量群ではイロプロストを用量漸増法で 2 時間ごとに 6 回、最大耐量まで吸入投与（5、7.5、10、12.5、15 及び 20μg）した。モキシフロキサシン群ではモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与、プラセボ群ではプラセボをイロプロスト最大耐量群と同様の用法で投与した。

組入れられた 161 例に治験薬が投与された。161 例のうち 3 例が試験を中止した。2 例（イロプロスト固定用量群及びイロプロスト最大耐量群）は、1 回目の投与後に発現した有害事象（それぞれ咳嗽及び心房粗動）のため、1 例（イロプロスト固定用量群）は同意撤回（5 回目の投与後）のために試験を中止した。

2.7.4.1.2.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.1、5.3.1.2.1

イロプロストの 1 回用量は 5.0μｇとし、3 回のイロプロスト投与を 1 日で実施した。各投与の間隔は 2 時間以上とした。

組入れられた 13 例のうち、1 例で 1 回目の投与開始 2 分後に血圧低下が認められたため、それ以降の治験薬投与を中止した。本被験者の代わりに新たな 1 例を組入れた。2 例は治験薬投与中止基準に該当したため、治験薬投与を中止した。

2.7.4.1.2.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.1、5.3.5.2.1

試験 15503 の主要投与期において、イロプロストの 1 回用量は 2.5 又は 5.0μｇとし、吸入回数は 1 日 6 回（最大 3 回の追加吸入可）とした。長期継続投与期（40 週間）では、主要投与期で用いられた 1 回用量を可能な限り維持して継続投与した。

主要投与期における安全性解析対象集団（SAF）27 例での治験薬の平均 1 日投与量を表 2.7.4.1-3に示す。治験薬の平均 1 日投与量の平均値は、維持用量 2.5μｇの被験者（4 例）で

14.66～17.50μg、維持用量 5.0μg の被験者（23 例）で 28.70～31.43μg であった。長期投与（52 週間）における 22 例（L-SAF）では、維持用量 2.5μg の被験者（3 例）で 14.63～15.12μg、維持用量 5.0μg の被験者（19 例）で 30.30～31.95μg であった（表 2.7.4.1-3）。維持用量が決定した後に、2 例で主要投与期に 1 回用量が 5.0μg から 2.5μg に減量された。長期継続投与期への移行後に、1 回用量が変更された被験者はいなかった（投与中断は除く）。

主要投与期を通しての治験薬の平均 1 日吸入回数の平均値±標準偏差（SD）は、6.273±0.565 回であり、中央値は 6.012 回であった。長期投与では、治験薬の平均 1 日吸入回数の平均値±SD は、6.327±0.619 回であり、中央値は 6.033 回であった（表 2.7.4.1-4）。

主要投与期における治験薬の投与期間の平均値±SD は 78.4±22.2 日であり、中央値は 85.0 日であった。長期投与では、治験薬の投与期間が 365 日を超えた被験者は、16 例（72.7%）であり、治験薬の投与期間の平均値±SD は 331.5±84.8 日、中央値は 366.0 日であった。（表 2.7.4.1-5）。

主要投与期における治験薬の総投与量の平均値±SD は、維持用量 2.5μg の被験者（4 例）で 1037.50±488.16μg、維持用量 5.0μg の被験者（23 例）で 2479.57±763.89μg であり、中央値はそれぞれ 1226.25 及び 2577.50μg であった。長期投与では、維持用量 2.5μg の被験者（3 例）で 5547.50±76.28μg、維持用量 5.0μg の被験者（19 例）で 10235.26±3280.54μg であり、中央値はそれぞれ 5582.50 及び 11162.50μg であった（表 2.7.4.1-6）。

表 2.7.4.1-3 試験 15503 における治験薬の平均 1 日投与量（SAF*及び L-SAF）**

Maintenance dose		Visit interval	n	Mean	SD	Min	Median	Max
2.5 µg	Main treatment Phase* (N=4)	DAY 1	4	17.50	3.54	12.5	18.75	20.0
		DAY 2 to DAY 8	4	14.69	0.63	13.8	15.00	15.0
		DAY 8 < - WEEK 4	4	14.66	0.61	13.8	14.94	15.0
		WEEK 4 < - WEEK 8	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 8 < - WEEK 12	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Overall [a]	4	14.70	0.67	13.7	15.03	15.1
	Extension Phase** (N=3)	WEEK 12 <- WEEK 16	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 16 <- WEEK 20	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 20 <- WEEK 24	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 24 <- WEEK 28	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 28 <- WEEK 32	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 32 <- WEEK 36	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 36 <- WEEK 40	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		WEEK 40 <- WEEK 44	3	14.97	0.05	14.9	15.00	15.0
		WEEK 44 <- WEEK 48	3	14.94	0.05	14.9	14.91	15.0
		WEEK 48 <- WEEK 52	3	14.97	0.05	14.9	15.00	15.0
		> WEEK 52	2	14.63	0.53	14.3	14.63	15.0
		Overall [b]	3	14.99	0.02	15.0	15.00	15.0

表 2.7.4.1-3 試験 15503 における治験薬の平均 1 日投与量（SAF*及び L-SAF**）（続き）

Maintenance dose		Visit interval	n	Mean	SD	Min	Median	Max
5.0 µg	Main treatment Phase* (N=23)	DAY 1	23	28.70	4.26	20.0	27.50	42.5
		DAY 2 to DAY 8	23	30.70	3.26	20.5	30.00	37.9
		DAY 8 < - WEEK 4	23	29.87	5.64	13.9	30.00	41.7
		WEEK 4 < - WEEK 8	21	31.06	4.90	15.4	30.00	42.1
		WEEK 8 < - WEEK 12	21	31.43	4.30	19.6	30.00	42.3
		Overall [a]	23	30.63	4.44	17.2	30.03	41.5
	Extension Phase** (N=19)	WEEK 12 <- WEEK 16	19	31.11	4.17	19.5	30.36	40.7
		WEEK 16 <- WEEK 20	19	30.30	6.88	7.9	30.18	40.7
		WEEK 20 <- WEEK 24	18	31.68	4.60	19.2	30.09	42.7
		WEEK 24 <- WEEK 28	18	31.15	4.30	20.0	30.00	42.7
		WEEK 28 <- WEEK 32	15	31.83	3.27	29.3	30.36	41.3
		WEEK 32 <- WEEK 36	15	31.93	3.27	30.0	30.54	41.3
		WEEK 36 <- WEEK 40	15	31.74	2.94	29.8	30.18	39.6
		WEEK 40 <- WEEK 44	15	31.82	3.02	30.0	30.18	40.2
		WEEK 44 <- WEEK 48	15	31.81	3.69	29.3	30.00	43.2
		WEEK 48 <- WEEK 52	15	31.95	3.96	29.6	30.00	44.3
		> WEEK 52	14	31.84	4.98	22.5	30.00	43.1
		Overall [b]	19	30.95	4.37	18.2	30.27	41.7
Overall	Main treatment Phase* (N=27)	DAY 1	27	27.04	5.76	12.5	27.50	42.5
		DAY 2 to DAY 8	27	28.32	6.53	13.8	30.00	37.9
		DAY 8 < - WEEK 4	27	27.62	7.57	13.8	30.00	41.7
		WEEK 4 < - WEEK 8	24	29.05	7.09	15.0	30.00	42.1
		WEEK 8 < - WEEK 12	24	29.37	6.85	15.0	30.00	42.3
		Overall [a]	27	28.27	7.07	13.7	29.97	41.5
	Extension Phase** (N=22)	WEEK 12 <- WEEK 16	22	28.91	6.85	15.0	30.09	40.7
		WEEK 16 <- WEEK 20	22	28.22	8.33	7.9	30.00	40.7
		WEEK 20 <- WEEK 24	21	29.30	7.33	15.0	30.00	42.7
		WEEK 24 <- WEEK 28	21	28.84	7.02	15.0	30.00	42.7
		WEEK 28 <- WEEK 32	18	29.03	7.11	15.0	30.00	41.3
		WEEK 32 <- WEEK 36	18	29.11	7.14	15.0	30.00	41.3
		WEEK 36 <- WEEK 40	18	28.95	6.95	15.0	30.00	39.6
		WEEK 40 <- WEEK 44	18	29.01	7.02	14.9	30.00	40.2
		WEEK 44 <- WEEK 48	18	29.00	7.28	14.9	30.00	43.2
		WEEK 48 <- WEEK 52	18	29.12	7.44	14.9	30.00	44.3
		> WEEK 52	16	29.69	7.49	14.3	30.00	43.1
		Overall [b]	22	28.77	6.91	15.0	30.02	41.7

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD : standard deviation

Average daily dose = (Total dose [µg])/(treatment duration [days])

Gaps in study medication are included.

Maintenance dose: First dose per inhalation at Day 2

a: SAF における第 1 日から第 12 週（又は中止時）までの平均 1 日投与量

b: L-SAF における第 1 日から第 52 週（又は中止時）までの平均 1 日投与量

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.5/8, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.5/4

表 2.7.4.1-4 試験 15503 における治験薬の平均 1 日吸入回数（SAF*及び L-SAF**）

	Iloprost
Main Treatment Phase* n	27
Average frequency of inhalation per day n (%)	
> 0 to < 6 times	6 (22.2)
6 to 9 times	21 (77.8)
Average frequency of inhalation per day (times)	
n	27
Mean	6.273
SD	0.565
Min	5.48
Q1	6.000
Median	6.012
Q3	6.741
Max	8.31
Main Treatment Phase and Extension Phase** n	22
Average frequency of inhalation per day n (%)	
> 0 to < 6 times	5 (22.7)
6 to 9 times	17 (77.3)
Average frequency of inhalation per day (times)	
n	22
Mean	6.327
SD	0.619
Min	5.38
Q1	6.000
Median	6.033
Q3	6.679
Max	8.34

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, Q1: first quartile, Q3: third quartile, SAF: safety analysis set, SD : standard deviation

Average frequency of inhalation per day = (sum of the number of inhalations per day [times])/(treatment duration [days])

Gaps in study medication are included.

L-SAF の結果には、主要投与期の 12 週間の結果が含まれる。

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.5/14, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.5/7

表 2.7.4.1-5 試験 15503 における治験薬の投与期間（SAF*及び L-SAF**）

	Iloprost (N=27)
Main Treatment Phase* n	27
Duration of treatment n (%)	
15 to 28 days	3 (11.1)
71 to 84 days	10 (37.0)
85 to 98 days	14 (51.9)
Duration of treatment (days)	
n	27
Mean	78.4
SD	22.2
Min	15
Median	85.0
Max	92
Main Treatment Phase and Extension Phase (52 Weeks)** n	22
Duration of treatment n (%)	
85 to 112 days	1 (4.5)
169 to 196 days	3 (13.6)
337 to 364 days	2 (9.1)
365 to 392 day	16 (72.7)
Duration of treatment (days)	
n	22
Mean	331.5
SD	84.8
Min	112
Median	366.0
Max	385

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD : standard deviation

Treatment duration does not include gaps in study medication (i.e. sum of the days when study medication was received at least once).

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.5/2, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.5/1

表 2.7.4.1-6 試験 15503 における治験薬の総投与量（SAF*及び L-SAF**）

	Maintenance dose 2.5 µg (N=4)	Maintenance dose 5.0 µg (N=23)	Maintenance dose Overall (N=27)
Main Treatment Phase* n	4	23	27
Extent of exposure n (%)			
> 0 to ≤ 500 µg	1 (25.0)	2 (8.7)	3 (11.1)
> 1000 to ≤ 1500 µg	3 (75.0)	1 (4.3)	4 (14.8)
> 2000 to ≤ 2500 µg	0	3 (13.0)	3 (11.1)
> 2500 to ≤ 3000 µg	0	14 (60.9)	14 (51.9)
> 3000 to ≤ 3500 µg	0	2 (8.7)	2 (7.4)
> 3500 to ≤ 4000 µg	0	1 (4.3)	1 (3.7)
Extent of exposure (µg)			
n	4	23	27
Mean	1037.50	2479.57	2265.93
SD	488.16	763.89	890.95
Min	315.0	350.0	315.0
Median	1226.25	2577.50	2522.50
Max	1382.5	3612.5	3612.5
Main Treatment Phase and Extension Phase** n	3	19	22
Extent of exposure n (%)			
> 3000 to ≤ 3500µg	0	2 (10.5)	2 (9.1)
> 5000 to ≤ 5500µg	1 (33.3)	0	1 (4.5)
> 5500 to ≤ 6000µg	2 (66.7)	1 (5.3)	3 (13.6)
> 6000 to ≤ 6500µg	0	1 (5.3)	1 (4.5)
> 10500 to ≤ 11000µg	0	4 (21.1)	4 (18.2)
> 11000 to ≤ 11500µg	0	5 (26.3)	5 (22.7)
> 11500 to ≤ 12000µg	0	2 (10.5)	2 (9.1)
> 12000 to ≤ 125000µg	0	2 (10.5)	2 (9.1)
> 12500 to ≤ 13000µg	0	1 (5.3)	1 (4.5)
> 15500 to ≤ 16000µg	0	1 (5.3)	1 (4.5)
Extent of exposure (µg)			
n	3	19	22
Mean	5547.50	10235.26	9596.02
SD	76.28	3280.54	3454.90
Min	5460.0	3097.5	3097.5
Median	5582.50	11162.50	11021.25
Max	5600.0	15517.5	15517.5

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD : standard deviation

Total administered dose

Maintenance dose: First dose per inhalation at Day 2

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.5/6, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.5/3

2.7.4.1.2.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.3

全試験期間の併合解析における投与状況を表 2.7.4.1-7に示す。

試験 ME98008（主要投与期又は長期継続投与期）、試験 ME97218、試験 303045 のいずれかでイロプロストが投与された被験者は 192 例であった。このうち、イロプロストの投与期間が 3 ヵ月以上の被験者が 131 例、6 ヵ月以上が 104 例、12 ヵ月以上が 85 例であった。イロプロストの曝露量は 248.556 人年であった。

表 2.7.4.1-7 併合解析における治験薬（イロプロスト）の投与状況－全試験期間（SAF）

Duration of Exposure (at least)	Persons	Person Time [years]
missing	3	
1 day	189	248.556
1 month	183	248.323
2 months	175	247.305
3 months	131	237.06
6 months	104	229.04
12 months	85	215.904
18 months	70	197.936
24 months	39	141.99
36 months	25	111.466
48 months	18	87.773
Total person time		248.556

SAF: safety analysis set

Note: For calculation a month equals 30.4375 days and a year equals 365.25 days.

The following subjects have missing duration of exposure: 98008-000248, 98008-000249, 98008-000602

引用元：5.3.5.3.3 IA_RMP_all/Table 2

個別試験の結果

試験 ME98008（イロプロスト群 30 例、対照群 33 例）では、目標用量（名目上）を 100μg/日（範囲 50～200μg/日、マウスピース位置で換算した 1 日投与量は約 10～45μg）とし、6 回（範囲 6～12 回）に分けて吸入投与した。イロプロストの投与期間が 1 年以上であった被験者は 40 例（イロプロスト群 18 例、対照群 22 例）、631 日以上であった被験者は 29 例（イロプロスト群 16 例、対照群 13 例）であった（2.7.6.16.2.1.5 参照）。

試験 ME97218（イロプロスト群 101 例、プラセボ群 102 例）では、イロプロスト群では被験者ごとに設定された適切な 1 日投与量を 15～45μg とし、6 又は 9 回に等分割して吸入投与した。イロプロスト群でのイロプロストの 1 日投与量の中央値はすべて評価時点（中止時来院を除く）において 30μg であった。第 8 日から第 12 週において、イロプロスト群でのイロプロストの 1 回用量は、被験者の 89.0%～93.0%において 5.0μg であった。また、24 時間あたりの吸入回数の中央値はすべての評価時点で 6 回であり、その範囲は 5～9 回であった。プラセボ群での 24 時間あたりの吸入回数の中央値は各評価時点で 6～9 回であった。第 12 週における 24 時間あたり

の吸入回数の平均値はイロプロスト群で 7.3 回、プラセボ群で 7.5 回であり、中央値はそれぞれ 6.0 回、7.0 回であった（2.7.6.17.2.1.6 参照）。

試験 303045（イロプロスト群 40 例、プラセボ群 31 例）では、先行試験である試験 ME97218 と同様に、イロプロストの 1 日投与量を 15～45μg とし、6 又は 9 回に等分割して吸入投与した。全体集団では、第 12 週から第 18 ヵ月におけるすべての評価時点で、イロプロストの 1 日投与量の中央値は 30μg であり、24 時間あたりの吸入回数の中央値は 6 回であった（表 2.7.4.1-8、表 2.7.4.1-9）。

表 2.7.4.1-8　試験 303045 における第 12 週から第 18 ヵ月での 1 日投与量（μg）（FAS）

	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 12	Iloprost	40	33.94	8.16	12.5	30.00	45.0
	Placebo	31	35.32	8.26	15.0	30.00	45.0
	Overall	71	34.54	8.18	12.0	30.00	45.0
Month 3	Iloprost	36	32.29	6.36	22.5	30.00	45.0
	Placebo	21	31.85	7.43	15.0	30.00	45.0
	Overall	57	32.13	6.71	15.0	30.00	45.0
Month 6	Iloprost	34	32.06	8.29	10.0	30.00	45.0
	Placebo	24	32.50	9.06	12.5	30.00	45.0
	Overall	58	32.24	8.54	10.0	30.00	45.0
Month 9	Iloprost	24	31.15	6.76	15.0	30.00	45.0
	Placebo	12	32.50	6.22	25.0	30.00	45.0
	Overall	36	31.60	6.52	15.0	30.00	45.0
Month 12	Iloprost	25	34.17	7.18	22.5	30.00	45.0
	Placebo	15	26.25	5.61	25.0	30.00	45.0
	Overall	40	32.19	6.64	22.5	30.00	45.0
Month 18	Iloprost	22	32.05	7.82	15.0	30.00	45.0
	Placebo	10	33.50	5.80	30.0	30.00	45.0
	Overall	32	32.50	7.18	15.0	30.00	45.0

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation
引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 60

表 2.7.4.1-9 試験 303045 における第 12 週から第 18 ヵ月での 24 時間あたりの吸入回数（FAS）

	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 12	Iloprost	40	7.1	1.5	5	6.0	9
	Placebo	31	7.2	1.5	6	6.0	9
	Overall	71	7.1	1.5	5	6.0	9
Month 3	Iloprost	36	6.6	1.3	5	6.0	9
	Placebo	21	6.7	1.1	6	6.0	9
	Overall	57	6.6	1.2	5	6.0	9
Month 6	Iloprost	34	6.7	1.4	4	6.0	9
	Placebo	24	6.9	1.4	5	6.0	9
	Overall	58	6.8	1.4	4	6.0	9
Month 9	Iloprost	24	6.5	1.2	5	6.0	9
	Placebo	12	6.5	1.2	5	6.0	9
	Overall	36	6.5	1.2	5	6.0	9
Month 12	Iloprost	25	7.0	1.4	5	6.0	9
	Placebo	15	6.4	1.1	5	6.0	9
	Overall	40	6.8	1.3	5	6.0	9
Month 18	Iloprost	22	6.8	1.6	3	6.0	9
	Placebo	10	6.7	1.2	6	6.0	9
	Overall	32	6.8	1.5	3	6.0	9

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation
引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 59

2.7.4.1.2.6 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

試験 C200-002 ではイロプロストの 1 回用量は、忍容性に応じて 2.5 又は 5.0μg とし、1 日あたりの吸入回数は 6～9 回とした（2.7.4.1.1.3.5.1参照）。

治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-10（主要投与期）及び表 2.7.4.1-11（全試験期間）に示す。

主要投与期（12 週間）の SAF における治験薬の 1 日投与量の平均値（範囲）は、イロプロスト群で 26.8μg（2.5～32.4μg）、プラセボ群で 27.8μg（11.6～33.3μg）であった。また、1 日あたりの平均吸入回数の平均値（範囲）は、イロプロスト群で 5.56 回（1.0～6.5 回）、プラセボ群で 5.70 回（3.5～6.7 回）であった。

長期継続投与期に移行した被験者（長期継続投与期の ITT）について、全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）におけるイロプロストの投与期間の平均値±SD は、イロプロスト群で 374.5±110.98 日であり、プラセボ群で 249.5±142.66 日であった。

表 2.7.4.1-10 試験 C200-002 における治験薬の投与量－主要投与期（SAF）

Timepoint	Iloprost Group (N=35)			Placebo Group (N=32)		
Parameter	n	Mean Dose/Day (µg)	Mean No. of Inhalation Sessions/Day	n	Mean Dose/Day (µg)	Mean No. of Inhalation Sessions/Day
Week 1						
Mean (SD)	34	26.88 (6.172)	5.56 (0.986)	32	27.65 (3.532)	5.67 (0.410)
Median (Range)		28.57 (2.5-32.1)	5.71 (1.0-6.4)		28.57 (13.9-34.3)	5.71 (4.4-6.9)
Week 4						
Mean (SD)	33	27.40 (6.877)	5.76 (1.148)	32	28.10 (5.835)	5.80 (0.756)
Median (Range)		30.00 (0.7-33.6)	6.00 (0.1-6.7)		30.00 (7.5-37.6)	6.00 (2.7-7.5)
Week 8						
Mean (SD)	32	28.43 (4.496)	5.86 (0.555)	31	27.75 (5.894)	5.64 (0.881)
Median (Range)		29.91 (13.8-31.6)	6.0 (3.0-6.3)		29.82 (4.8-33.6)	5.96 (1.9-6.7)
Week 12						
Mean (SD)	32	28.19 (4.570)	5.82 (0.544)	27	28.76 (2.326)	5.75 (0.465)
Median (Range)		29.39 (13.7-35.0)	5.88 (3.4-7.0)		29.11 (19.5-33.9)	5.82 (3.9-6.8)
Overall						
Mean (SD)	34	26.76 (6.979)	5.56 (1.231)	32	27.76 (4.767)	5.70 (0.603)
Median (Range)		29.46 (2.5-32.4)	5.91 (1.0-6.5)		29.07 (11.6-33.3)	5.82 (3.5-6.7)

SAF: safety analysis set, SD : standard deviation

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3

表 2.7.4.1-11 試験 C200-002 における治験薬（イロプロスト）の投与期間－全試験期間（長期継続投与期の ITT）

		Iloprost (N=30)	Placebo (N=30)	Total (N=60)
Overall Iloprost exposure (days)	n	29	30	59
	Mean (SD)	374.5 (110.98)	249.5 (142.66)	310.9 (141.74)
	Median	438.0	327.0	361.0
	(range)	(153-493)	(3-401)	(3-493)
Overall iloprost exposure by duration of dosing n (%)	<12 weeks	0	8 (26.7)	8 (13.6)
	<25 weeks	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)
	<38 weeks	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
	<51 weeks	3 (10.3)	9 (30.0)	12 (20.3)
	<64 weeks	13 (44.8)	10 (33.3)	23 (39.0)
	>64 weeks	7 (24.1)	0	7 (11.9)
	Missing	1	0	1

ITT: intent-to-treat, SD : standard deviation

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.3.1

2.7.4.1.2.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

試験 C200-006 では、イロプロストの 1 回用量を 2.5 又は 5.0μｇとし、1 日あたりの吸入回数は 1 日 6 回又は 4 回とした。長期継続投与期では、主要投与期にイロプロストの投与を受けていた被験者は同じ投与を継続し、プラセボの投与を受けていた被験者はイロプロスト 1 日 4 回又は 6 回に無作為に割付けられ、投与を受けた。主要投与期を完了した 58 例のうち、56 例が非盲検の長期継続投与期へ移行した。また、主要投与期において 4 週間以上の治験薬投与を受けており、治験責任（分担）医師により PAH に対する治療が必要であると判断され、移行に際しての適格性を満たした 2 例が、長期継続投与期に移行した（2.7.6.19.2.1 参照）。

治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-12（主要投与期）及び表 2.7.4.1-13（長期継続投与期）に示す。

主要投与期において、治験薬が 16 週間を超えて投与された被験者の割合は各群の約 70%であった。投与期間の中央値は、イロプロスト 1 日 6 回群及びイロプロスト 1 日 4 回群では共に 16.14 週間であり、プラセボ群では 16.21 週間であった。

長期継続投与期において、治験薬が 16 週間を超えて投与された被験者の割合は、イロプロスト 1 日 6 回群で 73%、イロプロスト 1 日 4 回群で 78%であり、治験薬が 32 週間以上投与された被験者の割合は、それぞれ 54%、56%であった。投与期間の中央値は、両群共に 32 週間を超えていた。

表 2.7.4.1-12 試験 C200-006 における治験薬の投与期間－主要投与期（SAF）

Duration of exposure (Weeks)	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
0- 1	0	0	1 (7)
> 1- 4	2 (8)	1 (4)	1 (7)
> 4- 10	0	0	1 (7)
> 10- 16	5 (19)	7 (26)	1 (7)
> 16	19 (73)	19 (70)	10 (71)
Overall Extent of Exposure			
Mean (SD)	15.22 (3.803)	15.55 (3.152)	13.35 (6.005)
Median	16.14	16.14	16.21
Min, Max	3.0, 18.0	1.1, 18.0	0.3, 17.7

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.1.1 Table 9.2

表 2.7.4.1-13 試験 C200-006 における治験薬の投与期間－長期継続投与期（SAF）

Extent of exposure (Weeks)	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)
0-1	0	0
> 1-4	1 (4)	2 (6)
> 4-16	5 (19)	2 (6)
> 16-32	5 (19)	7 (22)
> 32	14 (54)	18 (56)
Unknown [a]	1 (4)	3 (9)
Overall Extent of Exposure		
Mean (SD)	27.22 (10.32)	29.83 (9.159)
Median	32.14	32.71
Min, Max	3.9, 38.6	3.1, 37.9

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

a. Last dose date was unknown for some patients.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.2 Table 9

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

試験 15266 における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14（日本人被験者）及び表 2.7.4.1-15（白人被験者）に示す。

被験者は全例が男性であった。日本人被験者の平均年齢（範囲）は 27.4 歳（20～39 歳）で、体重の平均値±SD は 64.2±6.8kg、体格指数（BMI）の平均値±SD は 21.4±1.7mg/m^2 であり、全例が非喫煙者であった。白人被験者の平均年齢（範囲）は 28.0 歳（20～39 歳）で、体重の平均値±SD は 74.8±10.8kg、BMI の平均値±SD は 23.4±2.7kg/m^2 であり、全例が非喫煙者であった。

表 2.7.4.1-14 試験 15266 における人口統計学的特性－日本人被験者（SAF）

		Safety Analysis Set (N=12)
Race n (%)	Asian	12 (100.0)
Sex n (%)	Male	12 (100.0)
Age (years)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	27.4 ± 6.5 (25.5, 20.0- 39.0)
Height (cm)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	173.0 ± 4.7 (173.6, 164.9-181.2)
Body weight (kg)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	64.2 ± 6.8 (62.2, 55.8- 81.6)
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	21.4 ± 1.7 (21.4, 18.2- 24.9)
Current smoker n (%)	No	0
Alcohol Consumption n (%)	Abstinent	7 (58.3)
	Light alcohol consumption	5 (41.7)

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD：standard deviation

引用元：5.3.3.1.1 A56356/ Table 14.1/8

表 2.7.4.1-15 試験 15266 における人口統計学的特性－白人被験者（SAF）

		Safety Analysis Set (N=11)
Race n (%)	White	11 (100.0)
Sex n (%)	Male	11 (100.0)
Age (years)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	28.0 ± 5.8 (29.0, 20.0- 39.0)
Height (cm)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	178.7 ± 6.2 (179.0, 168.9-188.9)
Body weight (kg)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	74.8 ± 10.8 (76.4, 59.4- 96.1)
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD (Median, Min-Max)	23.4 ± 2.7 (24.1, 18.5- 26.9)
Current smoker n (%)	No	0
Alcohol Consumption n (%)	Abstinent	0
	Light alcohol consumption	11 (100.0)

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD：standard deviation

引用元：5.3.3.1.1 A56356/ Table 14.1/9

2.7.4.1.3.2　国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004

参照項目：2.7.6.12.1

161 例中、男性が 80 例、女性が 81 例であった。平均年齢は 25 歳（範囲 18～47 歳）、平均体重は 73.9kg（51.6～106.3kg）であった（5.3.4.1.1 7564-100　Table 14.1-1）。

2.7.4.1.3.3　国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.1

13 例中、男性が 4 例、女性が 9 例であった。年齢は 26～71 歳、体重は 41～86kg であった。

2.7.4.1.3.4　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

試験 15503 の SAF 及び L-SAF における主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-16に示す。

SAF では、被験者はすべてアジア人（日本人）であり、女性が 26 例、男性が 1 例であった。平均年齢は 46.4 歳（範囲：20～72 歳）であり、25 例が非喫煙者であった。

L-SAF における人口統計学的及びベースライン特性の結果は、SAF と同様であった。

表 2.7.4.1-16 試験 15503 における主な人口統計学的及びベースライン特性（SAF 及び L-SAF）

	SAF Iloprost (N=27)	L-SAF Iloprost (N=22)
Sex n (%)		
Female	26 (96.3)	21 (95.5)
Male	1 (3.7)	1 (4.5)
Race n (%)		
ASIAN	27 (100.0)	22 (100.0)
Ethnicity n (%)		
NOT HISPANIC OR LATINO	27 (100.0)	22 (100.0)
Age (years)		
n	27	22
Mean	46.4	44.5
SD	15.5	15.8
Min	20	20
Median	46.0	44.0
Max	72	72
Age Group n (%)		
<65 YEARS	24 (88.9)	21 (95.5)
≥ 65 to <75 YEARS	3 (11.1)	1 (4.5)
Weight (kg)		
n	27	22
Mean	56.67	55.52
SD	12.39	9.63
Min	37.6	38.9
Median	53.20	53.95
Max	88.1	77.0
Height (cm)		
n	27	22
Mean	158.30	158.27
SD	5.77	6.19
Min	142.7	142.7
Median	158.40	158.30
Max	169.9	169.9
Body Mass Index (kg/m^2)		
n	27	22
Mean	22.64	22.23
SD	5.08	4.21
Min	15.5	15.5
Median	21.11	21.31
Max	35.3	34.2
History of cigarette n (%)		
NEVER	25 (92.6)	21 (95.5)
FORMER	2 (7.4)	1 (4.5)
Creatinine clearance at baseline n (%)		
>30 to <=50 mL/min	1 (3.7)	0
>50 to <=80 mL/min	10 (37.0)	9 (40.9)
>80 mL/min	15 (55.6)	13 (59.1)
Missing	1 (3.7)	0

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD : standard deviation

Body Mass Index: derived from Weight and Height [weight(kg)/(height(m)*height(m))]

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.2/2, Table 16.1.9.4.1/1, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.2/1

SAF 及び L-SAF における PAH の臨床分類を表 2.7.4.1-17に示す。

SAF における PAH の臨床分類では、ダナポイント分類の特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）が 18 例（66.7%）、遺伝性肺動脈性高血圧症（HPAH）が 2 例（7.4%）、結合組織病に伴う PAH が 5 例（18.5%）及び先天性心疾患に伴う PAH が 2 例（7.4%）であった。

PAH に対して、ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれかが投与されていた被験者が 5 例〔18.5%；ERA のみ 3 例（11.1%）、PDE5 阻害薬のみ 2 例（7.4%）〕、ERA と PDE5 阻害薬の両方が投与されていた被験者が 19 例（70.4%）、未治療の被験者が 3 例（11.1%）であった。

SAF の全 27 例の NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢであった。

L-SAF において、PAH の臨床分類は SAF と同様であった。

表 2.7.4.1-17　試験 15503 における PAH の臨床分類及びその他の疾患特性（SAF 及び L-SAF）

	SAF Iloprost (N=27) n (%)	L-SAF Iloprost (N=22) n (%)
Dana point classification of PAH		
Idiopathic PAH (IPAH)	18 (66.7)	16 (72.7)
Heritable PAH (HPAH)	2 (7.4)	1 (4.5)
Connective tissue disease	5 (18.5)	4 (18.2)
Congenital heart disease	2 (7.4)	1 (4.5)
Subtype of connective tissue disease		
(Only subjects with Connective tissue disease)		
Systemic lupus erythematosus	2 (40.0)	2 (50.0)
Systemic Scleroderma	2 (40.0)	1 (25.0)
Mixed connective tissue disease	1 (20.0)	1 (25.0)
Subtype of congenital heart disease		
(Only subjects with Congenital heart disease)		
Atrial Septal Defect	2 (100.0)	1 (100.0)
Type of PAH		
Idiopathic/Heritable	20 (74.1)	17 (77.3)
Connective tissue disease	5 (18.5)	4 (18.2)
Other forms	2 (7.4)	1 (4.5)
Type of pre-treatment		
Naive	3 (11.1)	2 (9.1)
ERA or PDE5i	5 (18.5)	5 (22.7)
ERA alone	3 (11.1)	3 (13.6)
PDE5i alone	2 (7.4)	2 (9.1)
ERA and PDE5i	19 (70.4)	15 (68.2)
NYHA/WHO class at Baseline		
Class Ⅲ	27 (100.0)	22 (100.0)

ERA: endothelin receptor antagonist, L-SAF: long-term safety analysis set, NYHA/WHO class: New York Heart Association/World Health Organization functional class, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, SAF: safety analysis set.

PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.2/4, 5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.2/2

2.7.4.1.3.5　国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.6、5.3.5.3.7

主要投与期及び全試験期間の併合解析における人口統計学的及びベースラインの特性をそれぞれ表 2.7.4.1-18及び表 2.7.4.1-19に示す。

主要投与期の併合解析には合計 266 例（イロプロスト群 131 例、対照群／プラセボ群 135 例）が含まれた。被験者の平均年齢はイロプロスト群で 49.1 歳（範囲：20～70 歳）、対照群／プラセボ群で 51.8 歳（範囲：23～78 歳）であった。全体では、女性（68.0%）が多かった。両群の人口統計学的又はベースラインの特性に関して大きな違いは認められなかった。

全試験期間の併合解析には 192 例が含まれた。被験者の平均年齢は 50.5 歳（範囲：20～78 歳）であり、女性（68.2%）が多かった。

いずれの試験もほとんどの被験者が白人であった。試験 ME98008 では全例が、試験 ME97218 ではイロプロスト群の 99.0%、プラセボ群の 93.1%が、試験 303045 ではイロプロスト群の 97.5%、プラセボ群の 93.5%が白人であった（2.7.6.16.2.1.3、2.7.6.17.2.1.4、5.3.5.2.2 Table 13 参照）。

主要投与期と全試験期間の人口統計学的又はベースラインの特性は同様であった。

表 2.7.4.1-18 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における人口統計学的及びベースラインの特性－主要投与期（SAF）

	Iloprost N=131 n (%)	Control/Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Gender			
male	39 (29.8)	46 (34.1)	85 (32.0)
female	92 (70.2)	89 (65.9)	181 (68.0)
Age (years)			
mean	49.1	51.8	50.5
SD	13.5	12.1	12.8
Min	20	23	20
Median	53.0	53.0	53.0
Max	70	78	78
Age Group			
＜65years	116 (88.5)	113 (83.7)	229 (86.1)
≧65 - ＜75years	15 (11.5)	21 (15.6)	36 (13.5)
≧75years	0	1 (0.7)	1 (0.4)
NYHA/WHO class			
Ⅱ	11 (8.4)	10 (7.4)	21 (7.9)
Ⅲ	73 (55.7)	77 (57.0)	150 (56.4)
Ⅳ	47 (35.9)	48 (35.6)	95 (35.7)
Creatinine Clearance Group			
<=30mL/min	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
>30 - ≦50mL/min	14 (10.7)	18 (13.3)	32 (12.0)
>50 - ≦80mL/min	75 (57.3)	72 (53.3)	147 (55.3)
>80mL/min	41 (31.3)	43 (31.9)	84 (31.6)

NYHA/WHO class: New York Heart Association/World Health Organization functional class, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 1

表 2.7.4.1-19　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における人口統計学的及びベースラインの特性－全試験期間（SAF）

	Iloprost N=192 n (%)
Gender	
male	61 (31.8)
female	131 (68.2)
Age (years)	
mean	50.5
SD	13.0
Min	20
Median	54.0
Max	78
Age Group	
＜65years	167 (87.0)
≧65 - ＜75years	24 (12.5)
≧75years	1 (0.5)
NYHA/WHO class	
Ⅱ	21 (10.9)
Ⅲ	107 (55.7)
Ⅳ	64 (33.3)
Creatinine Clearance Group	
<=30mL/min	3 (1.6)
>30 - ≦50mL/min	24 (12.5)
>50 - ≦80mL/min	108 (56.3)
>80mL/min	57 (29.7)

NYHA/WHO class: New York Heart Association/World Health Organization functional class, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.3.7　IA-all/Table 1

個別試験の結果

試験 ME98008 では、PPH 被験者の大半が孤発性 PH であり（イロプロスト群 16 例、対照群 18 例）、SPH 被験者は血栓塞栓性の SPH（3 例、2 例）、間質性肺炎に伴う SPH（3 例、2 例）及び心シャントに伴う SPH（2 例、2 例）が比較的多かった（2.7.6.16.2.1.3 参照）。

試験 ME97218 では、PPH 被験者の大半が孤発性 PH（イロプロスト群 46 例、プラセボ群 43 例）であり、SPH 被験者は慢性血栓塞栓性 PH（32 例、24 例）及び結合組織病に伴う PH（13 例、21 例）が比較的多かった（2.7.6.17.2.1.4 参照）。

試験 303045 については 2.7.6.21.2.1.4 を参照のこと。

2.7.4.1.3.6　国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

試験 C200-002 における人口統計学的及びベースラインの特性（主要投与期及び長期継続投与期）を表 2.7.4.1-20及び表 2.7.4.1-21に示す。

主要投与期の MITT では、平均年齢はイロプロスト群で 52.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.6 歳（範囲：10～72 歳）であった。全体では、女性（78.5%）及び白人（81.5%）が多かった。両群の人口統計学的又はベースラインの特性に関して大きな違いは認められなかった。

長期継続投与期の ITT では、平均年齢はイロプロスト群で 53.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.0 歳（範囲：10～72 歳）であり、全体では女性（78.3%）及び白人（80.0%）が多かった。両群の人口統計学的又はベースラインの特性に関して大きな違いは認められなかった。

主要投与期と長期継続投与期の人口統計学的又はベースラインの特性は一貫していた。

なお、いずれの被験者でもボセンタンの用量は組入れ時の用量（固定用量：125mg を 1 日 2 回経口投与）を継続し、主要投与期中にボセンタンの投与を中止、又は減量した被験者はいなかった（2.7.6.18.2.1.4 参照）。

表 2.7.4.1-20 試験 C200-002 における人口統計学的及びベースラインの特性－主要投与期 (MITT)

	Iloprost N=32	Placebo N=33	Total N=65
Age (years)			
mean	52.0	48.6	50.3
SD	13.88	14.59	14.24
range	15-77	10-72	10-77
Gender n (%)			
male	7 (21.9)	7 (21.2)	14 (21.5)
female	25 (78.1)	26 (78.8)	51 (78.5)
Race n (%)			
Caucasian	28 (87.5)	25 (75.8)	53 (81.5)
African American	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Hispanic	4 (12.5)	4 (12.1)	8 (12.3)
Native American	0	2 (6.1)	2 (3.1)
Asian	0	1 (3.0)	1 (1.5)
NYHA/WHO Class n (%)			
Ⅱ	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Ⅲ	31 (96.9)	30 (90.9)	61 (93.8)
Ⅳ	1 (3.1)	2 (6.1)	3 (4.6)
Primary Diagnosis n (%)			
PPH	16 (50.0)	20 (60.6)	36 (55.4)
SPH	16 (50.0)	13 (39.4)	29 (44.6)

MITT: modified intent-to-treat, NYHA: New York Heart Association, PPH: primary pulmonary hypertension, SD: standard deviation, SPH: secondary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.1.2

表 2.7.4.1-21 試験 C200-002 における人口統計学的及びベースラインの特性－全試験期間（長期継続投与期の ITT）

	Former Iloprost [a] N=30	Former Placebo [a] N=30	Total N=60
Age (years)			
mean	53.0	48.0	50.5
SD	14.35	14.65	14.60
range	15-77	10-72	10-77
Gender n (%)			
male	6 (20.0)	7 (23.3)	13 (21.7)
female	24 (80.0)	23 (76.7)	47 (78.3)
Race n (%)			
Caucasian	26 (86.7)	22 (73.3)	48 (80.0)
African American	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Hispanic	4 (13.3)	4 (13.3)	8 (13.3)
Native American	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Asian	0	1 (3.3)	1 (1.7)
NYHA/WHO Class n (%)			
Ⅱ	1 (3.3) [b]	0	1 (1.7)
Ⅲ	28 (93.3)	28 (93.3)	56 (93.3)
Ⅳ	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Primary Diagnosis n (%)			
PPH (IPAH)	16 (53.3)	20 (66.7)	36 (60.0)
SPH (APAH)	14 (46.7)	10 (33.3)	24 (40.0)

ITT: intent-to-treat, NYHA/WHO class: New York Heart Association/World Health Organization functional class, SD: standard deviation, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

a. 投与群は主要投与期における群を示す。すべての被験者は長期継続投与期にイロプロストが投与された。

b. 被験者番号 07-54 は、NYHA/WHO 機能分類クラスⅡの組み入れが許容された最初の治験実施計画書に従って主要投与期に組み入れられた。改訂された治験実施計画書では NYHA/WHO 機能分類クラスⅡの患者の組み入れは禁止されていたが、被験者番号 07-54 はそのまま長期継続投与期に移行した。

引用元：5.3.5.1.8 5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.1.2

2.7.4.1.3.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

試験 C200-006 における人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.4.1-22（主要投与期）及び表 2.7.4.1-23（長期継続投与期）に示す。

主要投与期では、全被験者集団での平均年齢（範囲）は 54.8 歳（24～85 歳）であり、女性（78%）及び白人（76%）が多かった。男性被験者の割合がプラセボ群で低かった（1 例のみ）ことを除き、群間では人口統計学的特性に顕著な差はなかった。

NYHA 機能分類クラスⅣの 1 例を除く、その他のすべての被験者は NYHA 機能分類クラスⅡ又はⅢであった。ベースラインの治療は、被験者の 73%でシルデナフィル単剤が投与されており、被験者の 27%ではシルデナフィルとボセンタンが併用投与されていた。

長期継続投与期には、主要投与期に治験薬の投与を受けた 67 例のうちの 58 例が含まれることから、長期継続投与期に移行した被験者の人口統計学的及びベースラインの特性は主要投与期のものと同様であった。群間での最も顕著な違いは、イロプロスト 1 日 4 回群では年齢の平均値及び中央値がイロプロスト 1 日 6 回群よりも高いことであり、イロプロスト 1 日 4 回群では 65 歳以上の被験者の割合が高かった。また、イロプロスト 1 日 4 回群では女性の割合がやや低かった。

表 2.7.4.1-22 試験 C200-006 における人口統計学的及びベースラインの特性－主要投与期（SAF）

	Iloprost 6x/day (N=26)	Iloprost 4x/day (N=27)	Placebo (N=14)	Total (N=67)
Age (Years)				
N	26	27	14	67
Mean (SD)	51.9 (11.95)	56.6 (16.27)	56.9 (11.90)	54.8 (13.85)
Median	51.0	59.0	55.5	54.0
Min, Max	29, 74	24, 85	32, 73	24, 85
Age Range n (%)				
12-18 years	0	0	0	0
19-40 years	4 (15)	4 (15)	1 (7)	9 (13)
41-64 years	19 (73)	13 (48)	8 (57)	40 (60)
≥ 65 years	3 (12)	10 (37)	5 (36)	18 (27)
Gender n (%)				
Male	6 (23)	8 (30)	1 (7)	15 (22)
Female	20 (77)	19 (70)	13 (93)	52 (78)
Race n (%)				
Caucasian	20 (77)	23 (85)	8 (57)	51 (76)
Black	1 (4)	0	2 (14)	3 (4)
Hispanic	3 (12)	4 (15)	3 (21)	10 (15)
Native American	0	0	0	0
Asian	2 (8)	0	0	2 (3)
Other	0	0	1 (7)	1 (1)
6-Minute Walk Distance (m)				
N	26	27	14	67
Mean (SD)	322.4 (91.12)	303.8 (75.22)	298.0 (118.4)	309.8 (90.78)
Median	343.5	326.0	308.5	326.0
Min, Max	160, 449	125, 414	101, 448	101, 449
< 350 m n (%)	15 (58)	19 (70)	8 (57)	42 (63)
≥ 350 m n (%)	11 (42)	8 (30)	6 (43)	25 (37)
PAH Diagnosis n (%)				
IPAH or FPAH	18 (69)	21 (78)	8 (57)	47 (70)
APAH*	8 (31)	6 (22)	6 (43)	20 (30)
NYHA Functional Class n (%)				
Ⅰ	0	0	0	0
Ⅱ	6 (23)	9 (33)	4 (29)	19 (28)
Ⅲ	19 (73)	18 (67)	10 (71)	47 (70)
Ⅳ	1 (4)	0	0	1 (1)
Baseline therapy n (%)				
Sildenafil	18 (69)	21 (78)	10 (71)	49 (73)
Sildenafil + Bosentan	8 (31)	6 (22)	4 (29)	18 (27)

APAH: associated pulmonary arterial hypertension, FPAH: familial pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, NYHA: New York Heart Association, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

* Subjects with more than one associated PAH were only counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.1 Table 7.2

表 2.7.4.1-23 試験 C200-006 における人口統計学的及びベースラインの特性－長期継続投与期（SAF）

	Iloprost 6x/day (N=26)	Iloprost 4x/day (N=32)	Total (N=58)
Age (years)			
N	26	32	58
Mean (SD)	52.4 (13.33)	56.7 (15.17)	54.7 (14.41)
Median	50.5	58.0	54.5
Min, Max	29, 74	24, 85	24, 85
Age Range n (%)			
12-18years	0	0	0
19-40years	5 (19)	4 (13)	9 (16)
41-64years	16 (62)	17 (53)	33 (57)
≥ 65years	5 (19)	11 (34)	16 (28)
Gender n (%)			
Male	4 (15)	9 (28)	13 (22)
Female	22 (85)	23 (72)	45 (78)
Race n (%)			
Caucasian	18 (69)	26 (81)	44 (76)
Black	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Hispanic	4 (15)	4 (13)	8 (14)
Asian	2 (8)	0	2 (3)
Other	0	1 (3)	1 (2)
6-Minute Walk Distance (m)			
N	26	32	58
Mean (SD)	317.4 (92.74)	298.8 (84.98)	307.1 (88.25)
Median	321.5	316.5	321.5
Min, Max	160, 449	101, 414	101, 449
< 350 m n (%)	16 (62)	22 (69)	38 (66)
≥ 350 m n (%)	10 (38)	10 (31)	20 (34)
PAH Diagnosis n (%)			
IPAH or FPAH	18 (69)	24 (75)	42 (72)
APAH*	8 (31)	8 (25)	16 (28)
NYHA Functional Class n (%)			
Ⅰ	0	0	0
Ⅱ	6 (23)	8 (25)	14 (24)
Ⅲ	20 (77)	24 (75)	44 (76)
Ⅳ	0	0	0
Baseline therapy n (%)			
Sildenafil	20 (77)	24 (75)	44 (76)
Sildenafil + Bosentan	6 (23)	8 (25)	14 (24)

APAH: associated pulmonary arterial hypertension, FPAH: familial pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, NYHA: New York Heart Association, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

* Subjects with more than one associated PAH were only counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.2 Table 7

2.7.4.2 有害事象

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における有害事象の収集・評価方法を表 2.7.4.2-1に示す。

試験 ME98008 及び試験 ME97218 では、治験薬投与開始前の有害事象も含めて有害事象の解析を行った。試験 303045 及び試験 C200-002 では治験薬投与開始後の有害事象について解析を行った。試験 15266、試験 15503 及び試験 C200-006 では、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を用いて有害事象の解析を行った。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 では、有害事象を Hoechst adverse reaction terminology system（HARTS）によりコード化したが、本申請に際して ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 16.1 で再コード化し、解析を行った。また、再コード化した有害事象を用いて、これらの試験の併合解析を行った。試験 15503 では、有害事象は MedDRA〔主要投与期：Ver. 16.1、長期投与（52 週間）：Ver. 17.1〕によりコード化した。

試験 15503 及び併合解析について、注目する有害事象並びに内因性要因に関する検討を行った（2.7.4.2.1.4.2及び2.7.4.5.1参照）。

表 2.7.4.2-1 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における有害事象の評価

項目	試験 15503 (国内第Ⅲ相)	試験 ME98008 (国外第Ⅱ相)	試験 ME97218 (国外第Ⅲ相)	試験 303045 (国外第Ⅲ相)	併合解析 (国外第Ⅱ相と国外第Ⅲ相)	製造販売後臨床試験	
						試験 C200-002 (国外第Ⅱ相)	試験 C200-006 (国外第Ⅲ相)
主に評価に用いた有害事象	TEAE (治験薬初回投与以降、投与終了後 30 日までに、発現又は悪化した有害事象) [a]	有害事象 (治験薬投与開始前も含む)	有害事象 (治験薬投与開始前も含む)	有害事象	有害事象	有害事象 (治験薬投与開始後のみ)	TEAE (CRF に記録された有害事象)
コーディング辞書	主要投与期：MedDRA Ver. 16.1 長期投与 (52 週間)：MedDRA Ver. 17.1	MedDRA Ver. 16.1 で再コード [b]	MedDRA Ver. 16.1 で再コード [b]	MedDRA Ver. 16.1 で再コード [b]	MedDRA Ver. 16.1 で再コード [b]	MedDRA Ver. 7.0	MedDRA Ver. 10.0
治験薬との因果関係分類	・関連なし ・関連あり	・関連なし ・関連性は考えにくい ・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連なし ・関連性は考えにくい ・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連なし ・関連性は考えにくい ・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連なし ・関連性は考えにくい ・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連性は考えにくい ・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり	・関連なし ・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり
治験薬と関連ありに分類した治験薬との因果関係分類 [c]	・関連あり	・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり ・明らかに関連あり ・不明	・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり	・関連あるかもしれない ・おそらく関連あり
重症度の分類	・軽度 ・中等度 ・高度	・軽度 ・中等度 ・高度	・軽度 ・中等度 ・高度	・軽度 ・中等度 ・高度	・軽度 ・中等度 ・高度	・軽度 ・中等度 ・高度	・軽度 ・中等度 ・高度 ・生命を脅かす

HARTS：Hoechst adverse reaction terminology system、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、TEAE: 治験薬投与下で発現した有害事象、CRF: case report form

a: 治験薬投与終了 30 日後を過ぎて発現した有害事象であっても、治験責任（分担）医師が治験薬投与との因果関係を「関連あり」と判断した有害事象は記録することとした。

b: 治験総括報告書では HARTS Ver. 2.3。本申請に際しての追加解析時に MedDRA Ver. 16.1 で再コードした。

c: 試験 ME98008、試験 ME97218、試験 303045 及び併合解析については、本申請に際して MedDRA Ver. 16.1 で再コードした際に用いた分類を示す。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

以下に、国内第Ⅰ相試験（試験 15266）、国外第Ⅰ相（試験 C200-004）、国外第Ⅰ／Ⅱ相（試験 ME98051）、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）、国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218、及び試験 303045）、及び製造販売後臨床試験（試験 C200-002、試験 C200-006）について、比較的よくみられた有害事象を示す。

有害事象の発現時期別の解析結果（試験 ME98008、試験 15503、並びに試験 ME97218 及び試験 303045）を表 2.7.4.7.1～表 2.7.4.7.6 に示す。

2.7.4.2.1.1.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.2.1

試験 15266 における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE をそれぞれ表 2.7.4.2-2及び表 2.7.4.2-3に示す。

TEAE は 23 例中 6 例（26.1%）に認められた。内訳はイロプロスト群が 5 例、プラセボ群が 1 例であった。人種／民族別では、イロプロスト群で日本人 2 例（22.2%）、白人 3 例（37.5%）、プラセボ群では日本人 0 例、白人 1 例（33.3%）であった。

イロプロスト群でみられた TEAE 及びその発現割合は、日本人では頭痛が 22.2%（2／9 例）、嘔吐、異常感及び鼻咽頭炎が各 11.1%（1／9 例）、白人では耳不快感、下痢及び咳嗽が各 12.5%（1／8 例）であった。すべての TEAE の重症度は軽度であった。

治験薬と関連のある TEAE は 23 例中 3 例（13.0%）に認められた。この 3 例はすべてイロプロスト群の被験者であり、日本人が 2 例（22.2%）、白人が 1 例（12.5%）であった。

イロプロスト群における治験薬と関連のある TEAE 及びその発現割合は、日本人では頭痛が 22.2%（2 例）、異常感及び嘔吐が各 11.1%（1 例）、白人では咳嗽が 12.5%（1 例）であった。

表 2.7.4.2-2 試験 15266 における TEAE (SAF)

MedDRA ver. 14.0 System organ class Preferred term		Japanese Placebo (N=3) n (%)	 Iloprost (N=9) n (%)	Caucasian Placebo (N=3) n (%)	 Iloprost (N=8) n (%)	Total (N=23) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		0	2 (22.2)	1 (33.3)	3 (37.5)	6 (26.1)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (4.3)**
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (33.3)**	**1 (12.5)**	**3 (13.0)**
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (33.3)	1 (12.5)	2 (8.7)
Vomiting	嘔吐	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**1 (4.3)**
Feeling abnormal	異常感	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**1 (4.3)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**2 (8.7)**
Headache	頭痛	0	2 (22.2)	0	0	2 (8.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (4.3)**
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

引用元 : 5.3.3.1.1 A56356/Table 14.3.1/5

表 2.7.4.2-3 試験 15266 における治験薬と関連のある TEAE (SAF)

MedDRA ver. 14.0 System organ class Preferred term		Japanese Placebo (N=3) n (%)	 Iloprost (N=9) n (%)	Caucasian Placebo (N=3) n (%)	 Iloprost (N=8) n (%)	Total (N=23) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		0	2 (22.2)	0	1 (12.5)	3 (13.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**1 (4.3)**
Vomiting	嘔吐	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**1 (4.3)**
Feeling abnormal	異常感	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**2 (8.7)**
Headache	頭痛	0	2 (22.2)	0	0	2 (8.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (4.3)**
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event.

引用元 : 5.3.3.1.1 A56356/Table 14.3.1/7

2.7.4.2.1.1.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004

参照項目：2.7.6.12.2.1

いずれかの群で発現割合が 20%以上の TEAE は、胸部不快感（モキシフロキサシン群 0%、イロプロスト固定用量群 27.5%、イロプロスト最大耐量群 36.6%、プラセボ群 0%）、浮動性めまい（2.5%、20.0%、36.6%、12.5%）、潮紅（0%、10.0%、34.1%、2.5%）、悪心（2.5%、7.5%、29.3%、0%）、頭痛（0%、5.0%、48.8%、7.5%）であった。いずれの群でも高度の TEAE の発現はなく、大半が軽度であった。

いずれかの群で発現割合が 20%以上の治験薬と関連のある TEAE は、胸部不快感（0%、27.5%、36.6%、0%）、浮動性めまい（0%、20.0%、36.6%、12.5%）、潮紅（0%、10.0%、34.1%、2.5%）、悪心（2.5%、7.5%、29.3%、0%）、頭痛（0%、5.0%、48.8%、7.5%）であった。

2.7.4.2.1.1.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.2.1

被験者 13 例のうち TEAE が認められたのは、HaloLite で 10 例（76.9%）、Ventstream で 9 例（69.2%）及び Ilo-Neb で 12 例（92.3%）であった。全体で発現例数の多かった TEAE は、血管拡張（HaloLite 6 例、Ventstream 8 例、Ilo-Neb 10 例）であり、次いで頭痛（4 例、3 例、4 例）、注射部位疼痛（1 例、1 例、3 例）、咳嗽増加（2 例、0 例、1 例）及び眼痛（1 例、1 例、1 例）であった。いずれの TEAE も重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE の発現はなかった。

治験薬と関連のある TEAE は、HaloLite で 10 例（76.9%）、Ventstream で 9 例（69.2%）及び Ilo-Neb で 12 例（92.3%）に認められ、その内訳は、血管拡張（6 例、8 例、10 例）、頭痛（4 例、3 例、4 例）、眼痛（1 例、1 例、1 例）、咳嗽増加（2 例、0 例、1 例）、味覚倒錯（1 例、0 例、1 例）、動悸（1 例、0 例、0 例）、咽喉痛（1 例、0 例、0 例）、発疹（1 例、0 例、0 例）、心室性期外収縮（0 例、0 例、1 例）、胸痛 NEC（0 例、0 例、1 例）、並びに耳鳴（0 例、0 例、1 例）であった。

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の種類及び発現割合に、3 種類のネブライザー間で大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

2.7.4.2.1.1.4.1 主要投与期

参照項目：2.7.6.20.2.5

試験 15503 の主要投与期に発現した TEAE を表 2.7.4.2-4に示す。

主要投与期において、TEAE は 27 例中 25 例（92.6%）に認められた。発現割合が 10%以上の TEAE は、頭痛が 37.0%（10 例）、咳嗽が 18.5%（5 例）、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてりが各 11.1%（各 3 例）であった。

TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は発現しなかった。

表 2.7.4.2-4 試験 15503 における TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		25 (92.6)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (3.7)**
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (3.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (3.7)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (3.7)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (3.7)**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**8 (29.6)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	3 (11.1)
Nausea	悪心	2 (7.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (14.8)**
Fatigue	疲労	1 (3.7)
Feeling hot	熱感	1 (3.7)
Malaise	倦怠感	1 (3.7)
Pyrexia	発熱	1 (3.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (18.5)**
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (11.1)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.7)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (3.7)**
Injury	損傷	1 (3.7)
Investigations	**臨床検査**	**3 (11.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.7)**
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.7)

表 2.7.4.2-4 試験 15503 における TEAE－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (7.4)**
Arthralgia	関節痛	1 (3.7)
Back pain	背部痛	1 (3.7)
Pain in jaw	顎痛	1 (3.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (48.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (3.7)
Headache	頭痛	10 (37.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (3.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (3.7)**
Dysuria	排尿困難	1 (3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**9 (33.3)**
Cough	咳嗽	5 (18.5)
Dysphonia	発声障害	1 (3.7)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3.7)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.7)
Hypoxia	低酸素症	1 (3.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (3.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.7)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)
Tracheal disorder	気管障害	1 (3.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**5 (18.5)**
Dermatitis	皮膚炎	1 (3.7)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (3.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.7)
Rash	発疹	1 (3.7)
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (22.2)**
Flushing	潮紅	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	1 (3.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary System Organ Class and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary System Organ Class.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/3

主要投与期に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-5に示す。

治験薬と関連のある TEAE は、27 例中 20 例（74.1%）に認められた。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛が 37.0%（10 例）、咳嗽が 14.8%（4 例）、腹部不快感、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてりが各 11.1%（各 3 例）であった。

表 2.7.4.2-5　試験 15503 における治験薬と関連のある TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one drug-related TEAE		20 (74.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (25.9)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	2 (7.4)
Nausea	悪心	2 (7.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (7.4)**
Fatigue	疲労	1 (3.7)
Feeling hot	熱感	1 (3.7)
Investigations	**臨床検査**	**3 (11.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.7)**
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (3.7)**
Pain in jaw	顎痛	1 (3.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (48.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (3.7)
Headache	頭痛	10 (37.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**8 (29.6)**
Cough	咳嗽	4 (14.8)
Hypoxia	低酸素症	1 (3.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (3.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)
Tracheal disorder	気管障害	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (7.4)**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (3.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (22.2)**
Flushing	潮紅	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	1 (3.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/4

2.7.4.2.1.1.4.2　長期投与（52 週間）

参照項目：2.7.6.20.2.6

試験 15503 の長期投与（52 週間）における TEAE を表 2.7.4.2-6に示す。

TEAE は 22 例中 22 例（100.0%）に発現した。発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎及び頭痛が各 45.5%（各 10 例）、咳嗽が 18.2%（4 例）、並びに下痢、顎痛、潮紅及びほてりが各 13.6%（各 3 例）であった。TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は発現しなかった。

なお、長期継続投与期に発現した TEAE は、22 例中 22 例（100.0%）に認められた。発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎が 40.9%（9 例）、頭痛が 13.6%（3 例）であった。TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は発現しなかった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 16.1.9.1.2/1、16.1.9.1.2/2）。

試験 15503 の長期投与（52 週間）において、比較的発現割合が高かった有害事象の多く（頭痛、鼻咽頭炎）は、投与開始後比較的初期（6 ヵ月目頃まで）に多く発現した（表 2.7.4.7-2）。

表 2.7.4.2-6 試験 15503 における TEAE－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		22 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (13.6)
Anaemia[1]	貧血	1 (4.5)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (4.5)
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (4.5)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.5)
Right ventricular failure	右室不全	1 (4.5)
Eye disorders	眼障害	3 (13.6)
Chromatopsia	色視症	1 (4.5)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (63.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (9.1)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (4.5)
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)
Colitis	大腸炎	2 (9.1)
Diarrhoea	下痢	3 (13.6)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)
Enteritis	小腸炎	1 (4.5)
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (4.5)
Glossitis	舌炎	1 (4.5)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (9.1)
Nausea	悪心	2 (9.1)
Vomiting	嘔吐	1 (4.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)
Fatigue	疲労	1 (4.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.5)
Pyrexia	発熱	1 (4.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.5)
Liver disorder	肝障害	1 (4.5)

表 2.7.4.2-6 試験 15503 における TEAE－長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.5)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (4.5)
Infections and infestations[2]	感染症および寄生虫症	16 (72.7)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (4.5)
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	1 (4.5)
Chlamydial infection	クラミジア感染	1 (4.5)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.5)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (45.5)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (9.1)
Pneumonia	肺炎	1 (4.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (9.1)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (4.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1)
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (4.5)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (4.5)
Investigations	臨床検査	3 (13.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)
Cardiolipin antibody positive	カルジオリピン抗体陽性	1 (4.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (4.5)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (4.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (27.3)
Arthralgia	関節痛	1 (4.5)
Back pain	背部痛	1 (4.5)
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (4.5)
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.5)
Pain in jaw	顎痛	3 (13.6)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (54.5)
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.5)
Headache	頭痛	10 (45.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (4.5)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4.5)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (13.6)
Insomnia	不眠症	2 (9.1)
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	1 (4.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.5)
Dysuria	排尿困難	1 (4.5)

表 2.7.4.2-6 試験 15503 における TEAE－長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	9 (40.9)
Cough	咳嗽	4 (18.2)
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)
Hypoxia	低酸素症	1 (4.5)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (9.1)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.5)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	8 (36.4)
Dermatitis	皮膚炎	1 (4.5)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (4.5)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.5)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.5)
Pruritus	そう痒症	1 (4.5)
Rash	発疹	1 (4.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (4.5)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)
Urticaria	蕁麻疹	2 (9.1)
Vitiligo	尋常性白斑	1 (4.5)
Vascular disorders	**血管障害**	6 (27.3)
Flushing	潮紅	3 (13.6)
Hot flush	ほてり	3 (13.6)
Hypotension	低血圧	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第 52 週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められた TEAE を示す。

1：被験者 200110003 に発現した「貧血」が有害事象として集計されていなかったため、実際の被験者数は 2 例である（5.3.5.2.7 PH-38026/ Section 16.1.9.2）。

2：被験者 200170002 に発現した「口腔ヘルペス」が有害事象として集計されていなかった。SOC の被験者数は変わらない（5.3.5.2.7 PH-38026/ Section 16.1.9.2）。

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/3

長期投与（52 週間）における治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-7に示す。

治験薬と関連のある TEAE は、22 例中 17 例（77.3%）に発現した。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛が 40.9%（9 例）、並びに咳嗽、潮紅及びほてりが各 13.6%（各 3 例）であった。

なお、長期継続投与期に発現した治験薬と関連のある TEAE は 22 例中 5 例（22.7%）に認められた。いずれの TEAE も 1 例のみので、末梢性浮腫、心電図 QT 延長、頭痛、不眠症、接触性皮膚炎及び脂漏性皮膚炎であった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 16.1.9.1.2/3）。

表 2.7.4.2-7 試験 15503 における治験薬と関連のある TEAE－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		17 (77.3)
Cardiac disorders[1]	**心臓障害**	**1 (4.5)**
Right ventricular failure[1]	右室不全	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (22.7)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (9.1)
Diarrhoea	下痢	1 (4.5)
Nausea	悪心	2 (9.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (9.1)**
Fatigue	疲労	1 (4.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.5)
Investigations	**臨床検査**	**2 (9.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (4.5)**
Pain in jaw	顎痛	1 (4.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**11 (50.0)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.5)
Headache	頭痛	9 (40.9)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (4.5)**
Insomnia	不眠症	1 (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (31.8)**
Cough	咳嗽	3 (13.6)
Hypoxia	低酸素症	1 (4.5)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (13.6)**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (4.5)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (4.5)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (27.3)**
Flushing	潮紅	3 (13.6)
Hot flush	ほてり	3 (13.6)
Hypotension	低血圧	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第 52 週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められた TEAE を示す。

1：被験者 200140002 に発現した「右室不全」が誤って治験薬と関連のある有害事象として集計されたため、実際は 0 例（0%）である（5.3.5.2.7 PH-38026/ Section 16.1.9.2）。

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/4

2.7.4.2.1.1.5　国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

2.7.4.2.1.1.5.1　主要投与期の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

参照項目：5.3.5.3.6

主要投与期の併合解析におけるいずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-8に示す。

有害事象は、イロプロスト群の 131 例中 120 例（91.6%）、対照群／プラセボ群の 135 例中 118 例（87.4%）に認められた。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 37.4%、対照群／プラセボ群 27.4%）、頭痛（29.0%、25.9%）、潮紅（25.2%、14.8%）、顎痛（13.0%、7.4%）、胸痛（12.2%、7.4%）、末梢性浮腫（11.5%、17.0%）、悪心（11.5%、10.4%）、下痢（9.2%、10.4%）、回転性めまい（7.6%、11.9%）、右室不全（6.1%、11.1%）であった。

イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上高い有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 37.4%、対照群／プラセボ群 27.4%）、潮紅（25.2%、14.8%）及び顎痛（13.0%、7.4%）であった。一方、イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上低い有害事象は、末梢性浮腫（11.5%、17.0%）及び右室不全（6.1%、11.1%）であった。

有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であり、高度の有害事象はイロプロスト群 32 例（24.4%）、対照群／プラセボ群 35 例（25.9%）に認められた（5.3.5.3.6　IA-main/Table 20）。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重症度が高度の有害事象は、失神（イロプロスト群 6.1%、対照群／プラセボ群 0.7%）、右室不全（2.3%、5.2%）、頭痛（2.3%、2.2%）、肺動脈性肺高血圧症（1.5%、3.0%）、呼吸困難（1.5%、2.2%）であった。

表 2.7.4.2-8 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		120 (91.6)	118 (87.4)	238 (89.5)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**24 (18.3)**	**30 (22.2)**	**54 (20.3)**
Palpitations	動悸	9 (6.9)	5 (3.7)	14 (5.3)
Right ventricular failure	右室不全	8 (6.1)	15 (11.1)	23 (8.6)
Tachycardia	頻脈	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**12 (9.2)**	**17 (12.6)**	**29 (10.9)**
Vertigo	回転性めまい	10 (7.6)	16 (11.9)	26 (9.8)
Eye disorders	**眼障害**	**9 (6.9)**	**4 (3.0)**	**13 (4.9)**
Conjunctivitis	結膜炎	3 (2.3)	0	3 (1.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**49 (37.4)**	**46 (34.1)**	**95 (35.7)**
Abdominal pain	腹痛	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)
Constipation	便秘	2 (1.5)	4 (3.0)	6 (2.3)
Diarrhoea	下痢	12 (9.2)	14 (10.4)	26 (9.8)
Dry mouth	口内乾燥	5 (3.8)	4 (3.0)	9 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.8)	5 (3.7)	6 (2.3)
Gastritis	胃炎	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	3 (2.3)	0	3 (1.1)
Glossodynia	舌痛	5 (3.8)	1 (0.7)	6 (2.3)
Nausea	悪心	15 (11.5)	14 (10.4)	29 (10.9)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Vomiting	嘔吐	8 (6.1)	2 (1.5)	10 (3.8)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**56 (42.7)**	**56 (41.5)**	**112 (42.1)**
Asthenia	無力症	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
Chest discomfort	胸部不快感	4 (3.1)	9 (6.7)	13 (4.9)
Chest pain	胸痛	16 (12.2)	10 (7.4)	26 (9.8)
Death	死亡	4 (3.1)	4 (3.0)	8 (3.0)
Fatigue	疲労	8 (6.1)	11 (8.1)	19 (7.1)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3 (2.3)	0	3 (1.1)
Malaise	倦怠感	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)
Oedema	浮腫	8 (6.1)	6 (4.4)	14 (5.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (11.5)	23 (17.0)	38 (14.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**4 (3.1)**	**7 (5.2)**	**11 (4.1)**
Hepatomegaly	肝腫大	2 (1.5)	4 (3.0)	6 (2.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**42 (32.1)**	**40 (29.6)**	**82 (30.8)**
Bronchitis	気管支炎	7 (5.3)	3 (2.2)	10 (3.8)
Influenza	インフルエンザ	5 (3.8)	4 (3.0)	9 (3.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11 (8.4)	10 (7.4)	21 (7.9)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	4 (3.0)	4 (1.5)
Pneumonia	肺炎	4 (3.1)	1 (0.7)	5 (1.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (4.6)	9 (6.7)	15 (5.6)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)

表 2.7.4.2-8 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Investigations	**臨床検査**	**31 (23.7)**	**23 (17.0)**	**54 (20.3)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	8 (6.1)	2 (1.5)	10 (3.8)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (5.3)	3 (2.2)	10 (3.8)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	4 (3.1)	5 (3.7)	9 (3.4)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**7 (5.3)**	**12 (8.9)**	**19 (7.1)**
Decreased appetite	食欲減退	3 (2.3)	4 (3.0)	7 (2.6)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**41 (31.3)**	**31 (23.0)**	**72 (27.1)**
Arthralgia	関節痛	2 (1.5)	4 (3.0)	6 (2.3)
Back pain	背部痛	10 (7.6)	6 (4.4)	16 (6.0)
Joint swelling	関節腫脹	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)
Muscle spasms	筋痙縮	6 (4.6)	3 (2.2)	9 (3.4)
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
Pain in jaw	顎痛	17 (13.0)	10 (7.4)	27 (10.2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**51 (38.9)**	**49 (36.3)**	**100 (37.6)**
Dizziness	浮動性めまい	4 (3.1)	10 (7.4)	14 (5.3)
Headache	頭痛	38 (29.0)	35 (25.9)	73 (27.4)
Syncope	失神	11 (8.4)	8 (5.9)	19 (7.1)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**13 (9.9)**	**12 (8.9)**	**25 (9.4)**
Anxiety	不安	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Depression	うつ病	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
Insomnia	不眠症	7 (5.3)	3 (2.2)	10 (3.8)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**6 (4.6)**	**3 (2.2)**	**9 (3.4)**
Gynaecomastia	女性化乳房	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**73 (55.7)**	**60 (44.4)**	**133 (50.0)**
Cough	咳嗽	49 (37.4)	37 (27.4)	86 (32.3)
Dysphonia	発声障害	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
Dyspnoea	呼吸困難	9 (6.9)	7 (5.2)	16 (6.0)
Epistaxis	鼻出血	8 (6.1)	7 (5.2)	15 (5.6)
Haemoptysis	喀血	7 (5.3)	4 (3.0)	11 (4.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (3.1)	4 (3.0)	8 (3.0)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	6 (4.6)	4 (3.0)	10 (3.8)
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)

表 2.7.4.2-8　併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**29 (22.1)**	**17 (12.6)**	**46 (17.3)**
Alopecia	脱毛症	3 (2.3)	0	3 (1.1)
Hyperhidrosis	多汗症	4 (3.1)	5 (3.7)	9 (3.4)
Pruritus	そう痒症	5 (3.8)	4 (3.0)	9 (3.4)
Rash	発疹	4 (3.1)	3 (2.2)	7 (2.6)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**2 (1.5)**	**6 (4.4)**	**8 (3.0)**
Tooth extraction	抜歯	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**51 (38.9)**	**32 (23.7)**	**83 (31.2)**
Flushing	潮紅	33 (25.2)	20 (14.8)	53 (19.9)
Hot flush	ほてり	8 (6.1)	2 (1.5)	10 (3.8)
Hypertension	高血圧	4 (3.1)	4 (3.0)	8 (3.0)
Hypotension	低血圧	8 (6.1)	8 (5.9)	16 (6.0)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6　IA-main/Table 8

主要投与期の併合解析におけるいずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.2-9に示す。

主要投与期において、治験薬と関連のある有害事象はイロプロスト群の 131 例中 97 例（74.0%）、対照群／プラセボ群の 135 例中 82 例（60.7%）に認められた。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 32.1%、対照群／プラセボ群 19.3%）、頭痛（26.7%、20.7%）、潮紅（24.4%、12.6%）、顎痛（13.0%、6.7%）であった。

イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上高い治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 32.1%、対照群／プラセボ群 19.3%）、頭痛（26.7%、20.7%）、潮紅（24.4%、12.6%）、顎痛（13.0%、6.7%）、ほてり（6.1%、0.7%）であった。一方、イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 5%以上低い治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

治験薬と関連のある有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であり、高度の治験薬と関連のある有害事象は、イロプロスト群 11 例（8.4%）、対照群／プラセボ群 7 例（5.2%）に認められた（5.3.5.3.6　IA-main/Table 38）。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重症度が高度の治験薬と関連のある有害事象は、失神（イロプロスト群 3.1%、対照群／プラセボ群 0%）、頭痛（2.3%、0.7%）であった。

表 2.7.4.2-9 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Number (%) of subjects with at least one drug-related adverse event		97 (74.0)	82 (60.7)	179 (67.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**10 (7.6)**	**8 (5.9)**	**18 (6.8)**
Palpitations	動悸	4 (3.1)	4 (3.0)	8 (3.0)
Tachycardia	頻脈	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**4 (3.1)**	**9 (6.7)**	**13 (4.9)**
Vertigo	回転性めまい	3 (2.3)	9 (6.7)	12 (4.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**29 (22.1)**	**26 (19.3)**	**55 (20.7)**
Diarrhoea	下痢	7 (5.3)	7 (5.2)	14 (5.3)
Dry mouth	口内乾燥	4 (3.1)	4 (3.0)	8 (3.0)
Glossodynia	舌痛	4 (3.1)	1 (0.7)	5 (1.9)
Nausea	悪心	9 (6.9)	9 (6.7)	18 (6.8)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	3 (2.2)	3 (1.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**21 (16.0)**	**20 (14.8)**	**41 (15.4)**
Chest discomfort	胸部不快感	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Chest pain	胸痛	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)
Death	死亡	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)
Fatigue	疲労	4 (3.1)	6 (4.4)	10 (3.8)
Malaise	倦怠感	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7 (5.3)**	**6 (4.4)**	**13 (4.9)**
Bronchitis	気管支炎	4 (3.1)	0	4 (1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**22 (16.8)**	**13 (9.6)**	**35 (13.2)**
Pain in jaw	顎痛	17 (13.0)	9 (6.7)	26 (9.8)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**41 (31.3)**	**32 (23.7)**	**73 (27.4)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.5)	5 (3.7)	7 (2.6)
Headache	頭痛	35 (26.7)	28 (20.7)	63 (23.7)
Syncope	失神	5 (3.8)	1 (0.7)	6 (2.3)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (3.1)**	**3 (2.2)**	**7 (2.6)**
Insomnia	不眠症	3 (2.3)	0	3 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**55 (42.0)**	**35 (25.9)**	**90 (33.8)**
Cough	咳嗽	42 (32.1)	26 (19.3)	68 (25.6)
Dysphonia	発声障害	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Epistaxis	鼻出血	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
Haemoptysis	喀血	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**16 (12.2)**	**6 (4.4)**	**22 (8.3)**
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)

表 2.7.4.2-9 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Vascular disorders	**血管障害**	**42 (32.1)**	**22 (16.3)**	**64 (24.1)**
Flushing	潮紅	32 (24.4)	17 (12.6)	49 (18.4)
Hot flush	ほてり	8 (6.1)	1 (0.7)	9 (3.4)
Hypotension	低血圧	3 (2.3)	5 (3.7)	8 (3.0)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 26

個別試験での結果

試験 ME98008 の主要投与期において、有害事象はイロプロスト群の 30 例中 25 例（83.3%）、対照群の 33 例中 25 例（75.8%）に発現した。いずれかの群で発現割合 10%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 26.7%、対照群 18.2%）、潮紅（26.7%、12.1%）、末梢性浮腫（13.3%、18.2%）、頭痛（13.3%、9.1%）、悪心（10.0%、6.1%）、胸痛（10.0%、3.0%）、顎痛（10.0%、3.0%）であった。また、いずれかの群で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、潮紅（イロプロスト群 26.7%、対照群 9.1%）、咳嗽（23.3%、12.1%）、頭痛（13.3%、6.1%）、顎痛（10.0%、3.0%）であった（付表 2.7.6.16-7）。

試験 ME97218 の第 12 週までにおいて、有害事象はイロプロスト群の 101 例中 91 例（90.1%）、プラセボ群の 102 例中 90 例（88.2%）に発現した。いずれかの群で発現割合 10%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 37.6%、プラセボ群 23.5%）、頭痛（29.7%、19.6%）、潮紅（22.8%、8.8%）、悪心（11.9%、7.8%）、顎痛（11.9%、2.9%）、下痢（8.9%、10.8%）、末梢性浮腫（7.9%、14.7%）、回転性めまい（6.9%、10.8%）であった。また、いずれかの群で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 31.7%、プラセボ群 15.7%）、頭痛（27.7%、13.7%）、潮紅（21.8%、8.8%）、顎痛（11.9%、2.9%）であった（付表 2.7.6.17-7）。

2.7.4.2.1.1.5.2　　全試験期間の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.7

全試験期間の併合解析における発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-10に示す。

有害事象は 192 例中 185 例（96.4%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽（39.1%）、頭痛（33.3%）、末梢性浮腫（23.4%）、潮紅（21.4%）、右室不全（19.8%）、悪心（15.6%）、気管支炎（15.6%）、胸痛（13.5%）、顎痛（13.5%）、鼻咽頭炎（12.5%）、呼吸困難（12.0%）、下痢（11.5%）、失神（11.5%）、浮動性めまい（10.4%）であった。

重症度別では、高度の有害事象は 192 例中 86 例（44.8%）、中等度の有害事象は 192 例中 69 例（35.9%）、軽度の有害事象は 192 例中 29 例（15.1%）に認められた（5.3.5.3.7　IA-all/Table 20）。発現割合が 2%以上の高度の有害事象は、右室不全（10.4%）、失神（6.3%）、呼吸困難（3.6%）、肺動脈性肺高血圧症（3.6%）、全身健康状態低下（2.6%）、頭痛（2.6%）、肺炎（2.1%）であった。

表 2.7.4.2-10　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における発現割合 2%以上の有害事象－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		185 (96.4)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**16 (8.3)**
Anaemia	貧血	5 (2.6)
Leukocytosis	白血球増加症	4 (2.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**72 (37.5)**
Arrhythmia	不整脈	4 (2.1)
Palpitations	動悸	17 (8.9)
Right ventricular failure	右室不全	38 (19.8)
Tachycardia	頻脈	5 (2.6)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**23 (12.0)**
Tinnitus	耳鳴	4 (2.1)
Vertigo	回転性めまい	17 (8.9)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**85 (44.3)**
Abdominal pain	腹痛	7 (3.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (2.1)
Ascites	腹水	6 (3.1)
Constipation	便秘	6 (3.1)
Diarrhoea	下痢	22 (11.5)
Dry mouth	口内乾燥	8 (4.2)
Dyspepsia	消化不良	5 (2.6)
Glossodynia	舌痛	6 (3.1)
Nausea	悪心	30 (15.6)
Vomiting	嘔吐	13 (6.8)

表 2.7.4.2-10 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における発現割合 2%以上の有害事象－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	106 (55.2)
Asthenia	無力症	7 (3.6)
Chest discomfort	胸部不快感	8 (4.2)
Chest pain	胸痛	26 (13.5)
Death	死亡	6 (3.1)
Fatigue	疲労	15 (7.8)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	6 (3.1)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	6 (3.1)
Malaise	倦怠感	9 (4.7)
Oedema	浮腫	16 (8.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	45 (23.4)
Pyrexia	発熱	8 (4.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	88 (45.8)
Bronchitis	気管支炎	30 (15.6)
Infection	感染	4 (2.1)
Influenza	インフルエンザ	10 (5.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	24 (12.5)
Pneumonia	肺炎	9 (4.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	14 (7.3)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	15 (7.8)
Limb injury	四肢損傷	4 (2.1)
Investigations	臨床検査	47 (24.5)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	6 (3.1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.1)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	4 (2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (4.7)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	6 (3.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	22 (11.5)
Decreased appetite	食欲減退	6 (3.1)
Gout	痛風	5 (2.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	70 (36.5)
Arthralgia	関節痛	9 (4.7)
Back pain	背部痛	18 (9.4)
Joint swelling	関節腫脹	4 (2.1)
Muscle spasms	筋痙縮	12 (6.3)
Pain in extremity	四肢痛	8 (4.2)
Pain in jaw	顎痛	26 (13.5)
Nervous system disorders	神経系障害	99 (51.6)
Dizziness	浮動性めまい	20 (10.4)
Dysgeusia	味覚異常	4 (2.1)
Headache	頭痛	64 (33.3)
Paraesthesia	錯感覚	4 (2.1)
Syncope	失神	22 (11.5)

表 2.7.4.2-10 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における発現割合 2%以上の有害事象－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**31 (16.1)**
Depression	うつ病	7 (3.6)
Insomnia	不眠症	13 (6.8)
Sleep disorder	睡眠障害	7 (3.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**123 (64.1)**
Cough	咳嗽	75 (39.1)
Dysphonia	発声障害	7 (3.6)
Dyspnoea	呼吸困難	23 (12.0)
Epistaxis	鼻出血	15 (7.8)
Haemoptysis	喀血	11 (5.7)
Hypoxia	低酸素症	4 (2.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	11 (5.7)
Productive cough	湿性咳嗽	4 (2.1)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	15 (7.8)
Throat irritation	咽喉刺激感	7 (3.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**47 (24.5)**
Alopecia	脱毛症	4 (2.1)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	4 (2.1)
Eczema	湿疹	5 (2.6)
Hyperhidrosis	多汗症	6 (3.1)
Pruritus	そう痒症	13 (6.8)
Rash	発疹	11 (5.7)
Rash macular	斑状皮疹	4 (2.1)
Skin disorder	皮膚障害	5 (2.6)
Vascular disorders	**血管障害**	**69 (35.9)**
Flushing	潮紅	41 (21.4)
Hot flush	ほてり	13 (6.8)
Hypertension	高血圧	6 (3.1)
Hypotension	低血圧	12 (6.3)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 8

全試験期間の併合解析における発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.2-11に示す。

全試験期間において、治験薬と関連のある有害事象は 192 例中 148 例（77.1%）に認められた。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（32.8%）、頭痛（27.6%）、潮紅（19.8%）、顎痛（13.5%）であった。

表 2.7.4.2-11 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one drug-related adverse event		148 (77.1)
Cardiac disorders	心臓障害	15 (7.8)
Palpitations	動悸	7 (3.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	12 (6.3)
Vertigo	回転性めまい	9 (4.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	43 (22.4)
Diarrhoea	下痢	10 (5.2)
Dry mouth	口内乾燥	5 (2.6)
Glossodynia	舌痛	5 (2.6)
Nausea	悪心	17 (8.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	36 (18.8)
Asthenia	無力症	4 (2.1)
Chest discomfort	胸部不快感	4 (2.1)
Chest pain	胸痛	7 (3.6)
Death	死亡	4 (2.1)
Fatigue	疲労	7 (3.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (2.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (6.8)
Bronchitis	気管支炎	5 (2.6)
Pneumonia	肺炎	4 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	36 (18.8)
Arthralgia	関節痛	4 (2.1)
Pain in jaw	顎痛	26 (13.5)
Nervous system disorders	神経系障害	66 (34.4)
Dizziness	浮動性めまい	9 (4.7)
Dysgeusia	味覚異常	4 (2.1)
Headache	頭痛	53 (27.6)
Syncope	失神	6 (3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	84 (43.8)
Cough	咳嗽	63 (32.8)
Dysphonia	発声障害	5 (2.6)
Epistaxis	鼻出血	5 (2.6)
Haemoptysis	喀血	5 (2.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5 (2.6)
Throat irritation	咽喉刺激感	6 (3.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	24 (12.5)
Pruritus	そう痒症	4 (2.1)
Rash	発疹	7 (3.6)

表 2.7.4.2-11　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Vascular disorders	血管障害	55 (28.6)
Flushing	潮紅	38 (19.8)
Hot flush	ほてり	12 (6.3)
Hypotension	低血圧	4 (2.1)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.
引用元：5.3.5.3.7　IA-all/Table 26

個別試験での結果

試験 ME98008 の長期継続投与期において、有害事象は全体の 52 例中 51 例（98.1%）に発現した。全体で発現割合 10%以上の有害事象は、頭痛（40.4%）、咳嗽（36.5%）、末梢性浮腫（32.7%）、浮動性めまい（25.0%）、気管支炎（23.1%）、潮紅（23.1%）、悪心（21.2%）、胸痛（19.2%）、鼻咽頭炎（19.2%）、右室不全（17.3%）、浮腫（17.3%）、動悸（15.4%）、失神（15.4%）、背部痛（15.4%）、回転性めまい（13.5%）、疲労（13.5%）、上気道感染（13.5%）、下痢（11.5%）、顎痛（11.5%）、口腔咽頭痛（11.5%）であった。また、全体で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（30.8%）、頭痛（28.8%）、潮紅（19.2%）、浮動性めまい（13.5%）、回転性めまい（11.5%）、顎痛（11.5%）であった（付表 2.7.6.16-15）。

試験 303045 において、有害事象は全体の 71 例中 67 例（94.4%）に発現した。全体で発現割合 10%以上の有害事象は、右室不全（33.8%）、咳嗽（29.6%）、末梢性浮腫（23.9%）、気管支炎（19.7%）、顎痛（16.9%）、呼吸困難（16.9%）、頭痛（14.1%）、肺動脈性肺高血圧症（11.3%）であった。また、全体で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（23.9%）、顎痛（16.9%）であった（付表 2.7.6.21-7）。

時期別の有害事象の発現割合

試験 ME98008 並びに試験 ME97218 及び試験 303045 について、全試験期間における時期別（3 ヵ月ごと）の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-1～表 2.7.4.7-4 に示す。

試験 ME98008 の全試験期間において、比較的発現割合が高かった有害事象の多く（頭痛、咳嗽、末梢性浮腫、潮紅等）は、投与開始後比較的初期（6 ヵ月目頃まで）に多く発現した（表 2.7.4.7-1）。

試験 ME97218 及び試験 303045 において、比較的発現割合が高かった有害事象の多く（咳嗽、末梢性浮腫、気管支炎等）は、投与開始後比較的初期（6 ヵ月目頃まで）に多く発現した（表 2.7.4.7-3）。

2.7.4.2.1.1.6　国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

2.7.4.2.1.1.6.1　試験 C200-002 の主要投与期

参照項目：2.7.6.18.2.3

試験 C200-002 の主要投与期において発現したすべての有害事象を表 2.7.4.2-12に示す。

主要投与期において、有害事象はイロプロスト群の 35 例中 35 例（100.0%）、プラセボ群の 32 例中 29 例（90.6%）に認められた。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、頭痛（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（20.0%、12.5%）、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）、悪心（17.1%、15.6%）、胸部不快感（17.1%、12.5%）、浮動性めまい（14.3%、25.0%）、動悸（11.4%、12.5%）、疲労（2.9%、15.6%）、呼吸困難増悪（2.9%、12.5%）、肺高血圧症（2.9%、12.5%）、上気道感染（2.9%、12.5%）であった。

イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上高い有害事象は、頭痛（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）であった。一方、イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上低い有害事象は、浮動性めまい（14.3%、25.0%）、疲労（2.9%、15.6%）であった。

有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であり、高度の有害事象はイロプロスト群の 35 例中 5 例（14.3%）、プラセボ群の 32 例中 7 例（21.9%）に認められた。

表 2.7.4.2-12 試験 C200-002 における有害事象－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Total patients with adverse events		35 (100.0)	29 (90.6)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (2.9)**	**3 (9.4)**
Anaemia	貧血	1 (2.9)	2 (6.3)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (3.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**5 (14.3)**	**6 (18.8)**
Bradycardia	徐脈	1 (2.9)	0
Palpitations	動悸	4 (11.4)	4 (12.5)
Right ventricular failure	右室不全	0	2 (6.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1 (2.9)**	**0**
Tinnitus	耳鳴	1 (2.9)	0
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**2 (6.3)**
Scleral haemorrhage	強膜出血	0	1 (3.1)
Visual disturbance	視覚障害	0	1 (3.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**13 (37.1)**	**11 (34.4)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	3 (9.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (3.1)
Diarrhoea	下痢	2 (5.7)	0
Dry mouth	口内乾燥	3 (8.6)	0
Gastrointestinal ulcer	胃腸潰瘍	1 (2.9)	0
Glossodynia	舌痛	2 (5.7)	0
Nausea	悪心	6 (17.1)	5 (15.6)
Oesophagitis	食道炎	1 (2.9)	0
Oral pain	口腔内痛	0	1 (3.1)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (2.9)	0
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	0	1 (3.1)
Stomatitis	口内炎	0	2 (6.3)
Tongue dry	舌乾燥	1 (2.9)	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (6.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**16 (45.7)**	**14 (43.8)**
Asthenia	無力症	0	1 (3.1)
Chest discomfort	胸部不快感	6 (17.1)	4 (12.5)
Chest pain	胸痛	7 (20.0)	4 (12.5)
Fatigue	疲労	1 (2.9)	5 (15.6)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (2.9)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1 (3.1)
Oedema	浮腫	1 (2.9)	2 (6.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (8.6)	3 (9.4)
Pain	疼痛	1 (2.9)	0
Rigors	悪寒	1 (2.9)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**8 (22.9)**	**9 (28.1)**
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (3.1)
Hordeolum	麦粒腫	1 (2.9)	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (2.9)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (3.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (3.1)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (2.9)	0
Oral infection	口腔感染	1 (2.9)	0

表 2.7.4.2-12 試験 C200-002 における有害事象－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.9)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (2.9)	1 (3.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (5.7)	1 (3.1)
Tooth infection	歯感染	1 (2.9)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.9)	4 (12.5)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (2.9)**	**3 (9.4)**
Animal bite	動物咬傷	1 (2.9)	0
Contusion	挫傷	0	2 (6.3)
Muscle strain	筋挫傷	0	1 (3.1)
Investigations	**臨床検査**	**3 (8.6)**	**5 (15.6)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.9)	1 (3.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9)	2 (6.3)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (3.1)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (2.9)	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	1 (2.9)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.9)	0
Heart rate increased	心拍数増加	0	1 (3.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査値異常	1 (2.9)	1 (3.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (2.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (8.6)**	**4 (12.5)**
Anorexia	食欲不振	1 (2.9)	2 (6.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.9)	0
Fluid overload	水分過負荷	1 (2.9)	0
Fluid retention	体液貯留	0	1 (3.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (5.7)	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1 (3.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**16 (45.7)**	**7 (21.9)**
Arthralgia	関節痛	2 (5.7)	1 (3.1)
Back pain	背部痛	1 (2.9)	2 (6.3)
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (3.1)
Muscle cramp	筋痙攣	1 (2.9)	2 (6.3)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (2.9)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.9)	0
Myalgia	筋痛	1 (2.9)	0
Neck pain	頚部痛	1 (2.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (8.6)	2 (6.3)
Pain in jaw	顎痛	10 (28.6)	3 (9.4)
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (3.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**22 (62.9)**	**16 (50.0)**
Burning sensation	灼熱感	1 (2.9)	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (14.3)	8 (25.0)
Dizziness exertional	労作性めまい	0	1 (3.1)
Dysgeusia	味覚異常	0	2 (6.3)
Headache	頭痛	19 (54.3)	7 (21.9)
Lethargy	嗜眠	0	1 (3.1)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0	1 (3.1)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (2.9)	0
Syncope	失神	1 (2.9)	2 (6.3)

表 2.7.4.2-12 試験 C200-002 における有害事象－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (8.6)**	**7 (21.9)**
Anxiety	不安	1 (2.9)	0
Depression	うつ病	1 (2.9)	2 (6.3)
Distractibility	転導性	0	1 (3.1)
Insomnia	不眠症	1 (2.9)	2 (6.3)
Libido decreased	リビドー減退	0	1 (3.1)
Panic attack	パニック発作	0	1 (3.1)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**3 (8.6)**	**4 (12.5)**
Haematuria	血尿	0	1 (3.1)
Nocturia	夜間頻尿	2 (5.7)	1 (3.1)
Polyuria	多尿	0	1 (3.1)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.9)	0
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (3.1)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Menorrhagia	月経過多	1 (2.9)	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	0	1 (3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**24 (68.6)**	**13 (40.6)**
Cough	咳嗽	14 (40.0)	6 (18.8)
Crackles lung	肺ラ音	1 (2.9)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (2.9)	2 (6.3)
Dysphonia	発声障害	1 (2.9)	0
Dyspnoea exacerbated	呼吸困難増悪	1 (2.9)	4 (12.5)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.9)	0
Haemoptysis	喀血	1 (2.9)	0
Hoarseness	嗄声	1 (2.9)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (2.9)	1 (3.1)
Nasal congestion	鼻閉	1 (2.9)	1 (3.1)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	7 (20.0)	2 (6.3)
Pleurisy	胸膜炎	1 (2.9)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (2.9)	4 (12.5)
Sinus pain	副鼻腔痛	2 (5.7)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.7)	0
Yawning	あくび	1 (2.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**5 (14.3)**	**5 (15.6)**
Night sweats	寝汗	1 (2.9)	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.9)	2 (6.3)
Rash	発疹	1 (2.9)	2 (6.3)
Rash papular	丘疹	1 (2.9)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (3.1)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (2.9)	0
Telangiectasia	毛細血管拡張症	1 (2.9)	0

表 2.7.4.2-12 試験 C200-002 における有害事象－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Vascular disorders	血管障害	12 (34.3)	5 (15.6)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (3.1)
Flushing	潮紅	9 (25.7)	3 (9.4)
Hypotension	低血圧	2 (5.7)	1 (3.1)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	1 (2.9)	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.3.2.1

試験 C200-002 の主要投与期において発現したすべての治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.2-13に示す。

主要投与期において、治験薬と関連のある有害事象はイロプロスト群の 35 例中 32 例（91.4%）、プラセボ群の 32 例中 19 例（59.4%）に認められた。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（イロプロスト群 48.6%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（31.4%、12.5%）、顎痛（25.7%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（17.1%、6.3%）、咽喉頭疼痛（17.1%、3.1%）、浮動性めまい（14.3%、18.8%）、胸部不快感（14.3%、12.5%）、悪心（11.4%、6.3%）であった。

イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上高い治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（イロプロスト群 48.6%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（31.4%、12.5%）、顎痛（25.7%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（17.1%、6.3%）、咽喉頭疼痛（17.1%、3.1%）であった。一方、イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上低い治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-13 試験 C200-002 における治験薬と関連のある有害事象－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
At least one adverse event		32 (91.4)	19 (59.4)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Anaemia	貧血	1 (2.9)	1 (3.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2 (5.7)**	**4 (12.5)**
Palpitations	動悸	2 (5.7)	3 (9.4)
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (3.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (25.7)**	**6 (18.8)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (3.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (3.1)
Diarrhoea	下痢	1 (2.9)	0
Dry mouth	口内乾燥	2 (5.7)	0
Glossodynia	舌痛	2 (5.7)	0
Nausea	悪心	4 (11.4)	2 (6.3)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (2.9)	0
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	0	1 (3.1)
Stomatitis	口内炎	0	2 (6.3)
Vomiting	嘔吐	0	1 (3.1)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**10 (28.6)**	**6 (18.8)**
Chest discomfort	胸部不快感	5 (14.3)	4 (12.5)
Chest pain	胸痛	6 (17.1)	2 (6.3)
Fatigue	疲労	0	2 (6.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (3.1)
Rigors	悪寒	1 (2.9)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Oral infection	口腔感染	1 (2.9)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (3.1)
Investigations	**臨床検査**	**2 (5.7)**	**1 (3.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (2.9)	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	1 (2.9)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.9)	0
Heart rate increased	心拍数増加	0	1 (3.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (2.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (3.1)**
Anorexia	食欲不振	0	1 (3.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**11 (31.4)**	**4 (12.5)**
Arthralgia	関節痛	1 (2.9)	0
Back pain	背部痛	1 (2.9)	1 (3.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.9)	0
Myalgia	筋痛	1 (2.9)	0
Pain in jaw	顎痛	9 (25.7)	3 (9.4)

表 2.7.4.2-13 試験 C200-002 における治験薬と関連のある有害事象－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**19 (54.3)**	**14 (43.8)**
Burning sensation	灼熱感	1 (2.9)	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (14.3)	6 (18.8)
Dysgeusia	味覚異常	0	2 (6.3)
Headache	頭痛	17 (48.6)	7 (21.9)
Lethargy	嗜眠	0	1 (3.1)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0	1 (3.1)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**2 (6.3)**
Insomnia	不眠症	0	1 (3.1)
Libido decreased	リビドー減退	0	1 (3.1)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (2.9)**	**0**
Menorrhagia	月経過多	1 (2.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**18 (51.4)**	**8 (25.0)**
Cough	咳嗽	11 (31.4)	4 (12.5)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (2.9)	2 (6.3)
Dysphonia	発声障害	1 (2.9)	0
Dyspnoea exacerbated	呼吸困難増悪	0	2 (6.3)
Haemoptysis	喀血	1 (2.9)	0
Hoarseness	嗄声	1 (2.9)	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	6 (17.1)	1 (3.1)
Pleurisy	胸膜炎	1 (2.9)	0
Sinus pain	副鼻腔痛	1 (2.9)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**4 (12.5)**
Pruritus	そう痒症	0	2 (6.3)
Rash	発疹	0	1 (3.1)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (3.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**10 (28.6)**	**4 (12.5)**
Flushing	潮紅	9 (25.7)	3 (9.4)
Hypotension	低血圧	1 (2.9)	1 (3.1)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Note: unrelated = unlikely, related = probably + possibly

Each subject is counted once with maximum relation to study drug within each category, ie. Each system organ class, each preferred term within each system organ class. The order or relation to study drug is: unlilkely < possibly < probably.

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.3.2.3

2.7.4.2.1.1.6.2　試験 C200-002 の長期継続投与期

参照項目：2.7.6.22.2.3

試験 C200-002 の長期継続投与期において全体での発現割合 2％以上の有害事象を表 2.7.4.2-14に示す。

長期継続投与期において、有害事象は全体で 60 例中 53 例（88.3%）、イロプロスト群の 30 例中 27 例（90.0%）、プラセボ群の 30 例中 26 例（86.7%）に認められた。

全体での発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽（40.0%）、浮動性めまい（23.3%）、潮紅（21.7％）、肺高血圧症（20.0％）、上気道感染（18.3％）、頭痛（18.3％）、胸痛（16.7%）、末梢性浮腫（13.3%）、胸部不快感（11.7%）、失神（10.0%）、悪心（10.0%）であった。

重症度が高度の有害事象は、全体で 60 例中 20 例（33.3%）、イロプロスト群の 30 例中 11 例（36.7%）、プラセボ群の 30 例中 9 例（30.0%）に認められた。

表 2.7.4.2-14 試験 C200-002 における全体での発現割合 2%以上の有害事象－長期継続投与期（ITT）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Total subjects with adverse events		27 (90.0)	26 (86.7)	53 (88.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**4 (13.3)**	**6 (20.0)**	**10 (16.7)**
Bradycardia	徐脈	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Palpitations	動悸	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**13 (43.3)**	**6 (20.0)**	**19 (31.7)**
Abdominal distension	腹部膨満	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Abdominal pain	腹痛	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Diarrhoea	下痢	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Glossodynia	舌痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Haematochezia	血便排泄	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Nausea	悪心	4 (13.3)	2 (6.7)	6 (10.0)
Rectal haemorrhage	直腸出血	2 (6.7)	0	2 (3.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**13 (43.3)**	**16 (53.3)**	**29 (48.3)**
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3.3)	6 (20.0)	7 (11.7)
Chest pain	胸痛	7 (23.3)	3 (10.0)	10 (16.7)
Fatigue	疲労	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Malaise	倦怠感	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Oedema	浮腫	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
Pain	疼痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pyrexia	発熱	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Rigors	悪寒	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Sudden death	突然死	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (3.3)**	**2 (6.7)**	**3 (5.0)**
Hepatomegaly	肝腫大	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**14 (46.7)**	**10 (33.3)**	**24 (40.0)**
Bronchitis	気管支炎	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Dental caries	齲歯	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
Pneumonia	肺炎	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Respiratory tract infection	気道感染	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (10.0)	8 (26.7)	11 (18.3)
Investigations	**臨床検査**	**7 (23.3)**	**4 (13.3)**	**11 (18.3)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Liver function test abnormal	肝機能検査値異常	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (16.7)**	**4 (13.3)**	**9 (15.0)**
Fluid overload	水分過負荷	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Fluid retention	体液貯留	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (10.0)	0	3 (5.0)

表 2.7.4.2-14 試験 C200-002 における全体での発現割合 2%以上の有害事象－長期継続投与期（ITT）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**8 (26.7)**	**9 (30.0)**	**17 (28.3)**
Back pain	背部痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Muscle cramp	筋痙攣	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Myalgia	筋痛	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Pain in jaw	顎痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (43.3)**	**17 (56.7)**	**30 (50.0)**
Dizziness	浮動性めまい	7 (23.3)	7 (23.3)	14 (23.3)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Headache	頭痛	4 (13.3)	7 (23.3)	11 (18.3)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Syncope	失神	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (10.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (13.3)**	**4 (13.3)**	**8 (13.3)**
Anxiety	不安	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Depression	うつ病	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Emotional distress	感情的苦悩	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2 (6.7)**	**0**	**2 (3.3)**
Nocturia	夜間頻尿	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**17 (56.7)**	**22 (73.3)**	**39 (65.0)**
Cough	咳嗽	8 (26.7)	16 (53.3)	24 (40.0)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
Dyspnoea exacerbated	呼吸困難増悪	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Epistaxis	鼻出血	0	3 (10.0)	3 (5.0)
Hypoxia	低酸素症	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Nasal congestion	鼻閉	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	5 (16.7)	7 (23.3)	12 (20.0)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (13.3)**	**2 (6.7)**	**6 (10.0)**
Rash	発疹	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (23.3)**	**10 (33.3)**	**17 (28.3)**
Flushing	潮紅	6 (20.0)	7 (23.3)	13 (21.7)
Varicose vein	静脈瘤	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, ITT: intent-to-treat

Note: Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.3.2.1

試験 C200-002 の長期継続投与期において全体群での発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.2-15に示す。

長期継続投与期において、治験薬と関連のある有害事象は全体で 60 例中 30 例（50.0%）、イロプロスト群の 30 例中 11 例（36.7%）、プラセボ群の 30 例中 19 例（63.3%）に認められた。

全体での発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽（28.3%）、潮紅（18.3%）、頭痛（10.0%）であった。

表 2.7.4.2-15 試験 C200-002 における全体での発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象－長期継続投与期（ITT）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
At least one adverse event		11 (36.7)	19 (63.3)	30 (50.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (3.3)**	**3 (10.0)**	**4 (6.7)**
Nausea	悪心	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**2 (6.7)**	**5 (16.7)**	**7 (11.7)**
Chest discomfort	胸部不快感	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Chest pain	胸痛	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (6.7)**	**4 (13.3)**	**6 (10.0)**
Muscle cramp	筋痙攣	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pain in jaw	顎痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (6.7)**	**7 (23.3)**	**9 (15.0)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Headache	頭痛	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (10.0)
Syncope	失神	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**4 (13.3)**	**15 (50.0)**	**19 (31.7)**
Cough	咳嗽	4 (13.3)	13 (43.3)	17 (28.3)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (20.0)**	**5 (16.7)**	**11 (18.3)**
Flushing	潮紅	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, ITT: intent-to-treat

Note: Unrelated = unlikely, Related = probably + possibly

Each subject is counted once with maximum relation to study drug within each category, ie. Each system organ class, each preferred term within each system organ class. The order or relation to study drug is: Unlilkely < possibly < probably.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.3.2.3

2.7.4.2.1.1.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

2.7.4.2.1.1.7.1 試験 C200-006 の主要投与期

参照項目：2.7.6.19.2.3

試験 C200-006 における主要投与期の全被験者集団の 3 例以上で報告された TEAE を表 2.7.4.2-16に示す。

主要投与期において、TEAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 24 例（92%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 27 例中 22 例（81%）、プラセボ群の 14 例中 14 例（100%）に認められた。

イロプロスト群全体又はプラセボ群で発現割合が 10%以上の TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 32%、プラセボ群 14%）、咳嗽（26%、14%）、潮紅（17%、7%）、低血圧（13%、7%）、鼻咽頭炎（11%、7%）、浮動性めまい（8%、21%）、肺高血圧症（2%、21%）であった。

イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上高い TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 32%、プラセボ群 14%）、咳嗽（26%、14%）、潮紅（17%、7%）であった。一方、イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上低い TEAE は、浮動性めまい（8%、21%）、肺高血圧症（2%、21%）であった。

重症度が高度の TEAE は、イロプロスト群全体 53 例中 7 例（13%）、プラセボ群の 14 例中 4 例（29%）に認められた。

表 2.7.4.2-16 試験 C200-006 における全被験者集団の 3 例以上で報告された TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Total Number (%) of Subjects	With AEs [c]	24 (92)	22 (81)	46 (87)	14 (100)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**6 (23)**	**2 (7)**	**8 (15)**	**1 (7)**
Palpitations	動悸	3 (12)	0	3 (6)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (35)**	**4 (15)**	**13 (25)**	**2 (14)**
Diarrhoea	下痢	2 (8)	1 (4)	3 (6)	1 (7)
Dry mouth	口内乾燥	2 (8)	1 (4)	3 (6)	0
Nausea	悪心	2 (8)	2 (7)	4 (8)	1 (7)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**9 (35)**	**5 (19)**	**14 (26)**	**2 (14)**
Chest discomfort	胸部不快感	4 (15)	1 (4)	5 (9)	1 (7)
Fatigue	疲労	2 (8)	1 (4)	3 (6)	1 (7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4)	3 (11)	4 (8)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**14 (54)**	**9 (33)**	**23 (43)**	**5 (36)**
Bronchitis	気管支炎	0	2 (7)	2 (4)	1 (7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (15)	2 (7)	6 (11)	1 (7)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (12)	0	3 (6)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (8)	0	2 (4)	1 (7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (23)**	**3 (11)**	**9 (17)**	**2 (14)**
Back pain	背部痛	3 (12)	0	3 (6)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**14 (54)**	**11 (41)**	**25 (47)**	**4 (29)**
Dizziness	浮動性めまい	4 (15)	0	4 (8)	3 (21)
Headache	頭痛	10 (38)	7 (26)	17 (32)	2 (14)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4)	2 (7)	3 (6)	0
Syncope	失神	2 (8)	3 (11)	5 (9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**14 (54)**	**11 (41)**	**25 (47)**	**6 (43)**
Cough	咳嗽	6 (23)	8 (30)	14 (26)	2 (14)
Dry throat	咽喉乾燥	3 (12)	0	3 (6)	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (8)	0	2 (4)	1 (7)
Epistaxis	鼻出血	2 (8)	2 (7)	4 (8)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (8)	1 (4)	3 (6)	1 (7)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	1 (4)	1 (2)	3 (21)
Throat irritation	咽喉刺激感	4 (15)	0	4 (8)	1 (7)
Vascular disorders	**血管障害**	**8 (31)**	**6 (22)**	**14 (26)**	**2 (14)**
Flushing	潮紅	6 (23)	3 (11)	9 (17)	1 (7)
Hypotension	低血圧	3 (12)	4 (15)	7 (13)	1 (7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b:Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 20

試験 C200-006 における主要投与期の全被験者集団の 3 例以上で報告された治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-17に示す。

主要投与期において、治験薬と関連のある TEAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 19 例（73%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 27 例中 15 例（56%）、プラセボ群の 14 例中 9 例（64%）に認められた。

イロプロスト群全体又はプラセボ群で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 30%、プラセボ群 14%）、潮紅（17%、0%）、咳嗽（15%、0%）、低血圧（11%、7%）であった。

イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上高い治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 30%、プラセボ群 14%）、潮紅（17%、0%）、咳嗽（15%、0%）であった。一方、イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上低い治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.2-17 試験 C200-006 における全被験者集団の 3 例以上で報告された治験薬と関連のある TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [c]		19 (73)	15 (56)	34 (64)	9 (64)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (27)**	**3 (11)**	**10 (19)**	**1 (7)**
Diarrhoea	下痢	2 (8)	1 (4)	3 (6)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**5 (19)**	**3 (11)**	**8 (15)**	**2 (14)**
Chest discomfort	胸部不快感	3 (12)	0	3 (6)	1 (7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**11 (42)**	**8 (30)**	**19 (47)**	**4 (29)**
Dizziness	浮動性めまい	4 (15)	0	4 (8)	1 (7)
Headache	頭痛	9 (35)	7 (26)	16 (30)	2 (14)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**12 (46)**	**4 (15)**	**16 (30)**	**3 (21)**
Cough	咳嗽	5 (19)	3 (11)	8 (15)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	3 (12)	0	3 (6)	1 (7)
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (27)**	**6 (22)**	**13 (25)**	**1 (7)**
Flushing	潮紅	6 (23)	3 (11)	9 (17)	0
Hypotension	低血圧	2 (8)	4 (15)	6 (11)	1 (7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Notes: includes AEs that's possibly or probably related, or with missing relationship.

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b:Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 21

2.7.4.2.1.1.7.2　試験 C200-006 の長期継続投与期

参照項目：2.7.6.19.2.3

試験 C200-006 における長期継続投与期の全被験者集団の 3 例以上で報告された TEAE を表 2.7.4.2-18に示す。

長期継続投与期において、TEAE は全体の 58 例中 53 例（91%）、イロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 23 例（88%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 32 例中 30 例（94%）に認められた。

全体で発現割合 10%以上の TEAE は、頭痛（28%）、咳嗽（19%）、潮紅（17%）、浮動性めまい（14%）、失神（12%）、咽喉頭疼痛（12%）、口内乾燥（10%）、胸部不快感（10%）、上気道感染（10%）であった。イロプロスト 1 日 6 回群での発現割合がイロプロスト 1 日 4 回群よりも 5%以上高い TEAE は、頭痛（イロプロスト 1 日 6 回群 38%、イロプロスト 1 日 4 回群 19%）、潮紅（23%、13%）、浮動性めまい（23%、6%）、咽喉頭疼痛（19%、6%）、口内乾燥（15%、6%）、鼻咽頭炎（15%、3%）、動悸（15%、0%）、呼吸困難（12%、6%）、悪心（12%、0%）、気管支炎（8%、0%）、背部痛（8%、0%）、不安（8%、0%）、咽喉乾燥（8%、0%）であった。

重症度が高度の TEAE は、全体で 15 例に報告された。

表 2.7.4.2-18 試験 C200-006 における全被験者集団の 3 例以上で報告された TEAE－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [c]		23 (88)	30 (94)	53 (91)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (4)**	**3 (9)**	**4 (7)**
Anaemia	貧血	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**5 (19)**	**7 (22)**	**12 (21)**
Cardiac failure	心不全	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Palpitations	動悸	4 (15)	0	4 (7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**6 (23)**	**9 (28)**	**15 (26)**
Constipation	便秘	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Diarrhoea	下痢	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Dry mouth	口内乾燥	4 (15)	2 (6)	6 (10)
Dysphagia	嚥下障害	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Nausea	悪心	3 (12)	0	3 (5)
Vomiting	嘔吐	0	3 (9)	3 (5)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**7 (27)**	**10 (31)**	**17 (29)**
Asthenia	無力症	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Chest discomfort	胸部不快感	3 (12)	3 (9)	6 (10)
Chest pain	胸痛	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Oedema	浮腫	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (8)	3 (9)	5 (9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**12 (46)**	**14 (44)**	**26 (45)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (15)	1 (3)	5 (9)
Pneumonia	肺炎	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (8)	4 (13)	6 (10)
Investigations	**臨床検査**	**3 (12)**	**2 (6)**	**5 (9)**
International normalised ratio increased	INR 増加	2 (8)	1 (3)	3 (5)

表 2.7.4.2-18 試験 C200-006 における全被験者集団の 3 例以上で報告された TEAE－長期継続投与期（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**3 (12)**	**7 (22)**	**10 (17)**
Pain in extremity	四肢痛	0	4 (13)	4 (7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**14 (54)**	**15 (47)**	**29 (50)**
Dizziness	浮動性めまい	6 (23)	2 (6)	8 (14)
Headache	頭痛	10 (38)	6 (19)	16 (28)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Syncope	失神	1 (4)	6 (19)	7 (12)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (15)**	**1 (3)**	**5 (9)**
Depression	うつ病	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**14 (54)**	**15 (47)**	**29 (50)**
Cough	咳嗽	5 (19)	6 (19)	11 (19)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (12)	2 (6)	5 (9)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	5 (19)	2 (6)	7 (12)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (4)	4 (13)	5 (9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (12)**	**5 (16)**	**8 (14)**
Rash	発疹	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (27)**	**5 (16)**	**12 (21)**
Flushing	潮紅	6 (23)	4 (13)	10 (17)

INR: International normalised ratio, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b:Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 19

試験 C200-006 における長期継続投与期の全被験者集団の 3 例以上で報告された治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-19に示す。

長期継続投与期において、治験薬と関連のある TEAE は全体の 58 例中 34 例（59%）、イロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 17 例（65%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 32 例中 17 例（53%）に認められた。

全体で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（28%）、潮紅（17%）、浮動性めまい（10%）、咳嗽（10%）であった。

表 2.7.4.2-19 試験 C200-006 における全被験者集団の 3 例以上で報告された治験薬と関連のある TEAE－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [c]		17 (65)	17 (53)	34 (59)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (19)**	**4 (13)**	**9 (16)**
Dry mouth	口内乾燥	3 (12)	1 (3)	4 (7)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**4 (15)**	**3 (9)**	**7 (12)**
Chest discomfort	胸部不快感	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (50)**	**8 (25)**	**21 (36)**
Dizziness	浮動性めまい	5 (19)	1 (3)	6 (10)
Headache	頭痛	10 (38)	6 (19)	16 (28)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**10 (38)**	**4 (13)**	**14 (24)**
Cough	咳嗽	4 (15)	2 (6)	6 (10)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	4 (15)	1 (3)	5 (9)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (23)**	**5 (16)**	**11 (19)**
Flushing	潮紅	6 (23)	4 (13)	10 (17)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Notes: includes AEs that's possibly or probably related, or with missing relationship.

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b:Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 20

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 国内第 I 相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.2.1

2.7.4.2.1.2.1.1 主要投与期

試験 15266 では、死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.2.2 国外第 I 相試験：試験 C200-004

参照項目：2.7.6.12.2.1

試験 C200-004 では、死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.2.3　　国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.2.1

試験 ME98051 では、死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.2.4　　国外第Ⅱ相試験：試験 ME98008

参照項目：2.7.6.16.2.3.5

主要投与期において、イロプロスト群で 30 例中 2 例（6.7%）、対照群で 33 例中 2 例（6.1%）の死亡が報告された。4 例の死因はすべてうっ血性心不全であった。イロプロスト群の 2 例のうちの 1 例は、無作為割付け直後のイロプロスト投与を開始する前に死亡した。対照群の 2 例のうちの 1 例は、当初、肺塞栓症を有していたが回復し、その後、イロプロスト投与への変更の 4 日後に右心不全により死亡した。

長期継続投与期の死亡例は全被験者 52 例中 4 例（7.7%）であり、いずれも対照群（主要投与期での割付け群）であった。長期継続投与期の第 12 ヵ月までに報告された死亡例は 52 例中 3 例（5.8%）であり、主要投与期（第 3 ヵ月まで）に報告された死亡〔イロプロスト群で 30 例中 2 例（6.7%）、対照群で 33 例中 2 例（6.1%）〕と比較して割合は高くなかった。長期継続投与期に死亡した 4 例のうちの 3 例の死因は、うっ血性心不全であり、基礎疾患から予測されるものであった。残りの 1 例はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症に伴う PH を有する被験者であり、第 15 ヵ月の来院の後、自宅で心停止により死亡した（検死は行われなかった）。治験責任（分担）医師からは、おそらく HIV の病状の進行により当該被験者の PH が悪化していたためと報告された。

2.7.4.2.1.2.5　　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.5.4、2.7.6.20.2.6.4

試験 15503 の長期投与（52 週間）で死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.2.6　　国外第Ⅲ相試験：試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：2.7.6.17.2.3.5、2.7.6.21.2.3.5

試験 ME97218 では、第 12 週までにイロプロスト群の 101 例中 1 例、及びプラセボ群の 102 例中 4 例が死亡した。また、第 16 週まででは、イロプロスト群で合計 101 例中 3 例、プラセボ群で合計 102 例中 7 例が死亡した。更に、試験終了後に 3 例（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 2 例）で死亡が報告された。いずれの死亡も治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連性は考えにくい」とされた。

膠原病に伴う PH を有する 2 例を除き、死因はすべて心血管系のイベントによるものであった。膠原病に伴う PH を有する 2 例のうちの 1 例は、イロプロスト群の被験者であり、フォローアップ期に気管支肺炎及び肺線維症により死亡した。別の 1 例は、プラセボ群の被験者であり、呼吸不全、肺炎の疑い及び心停止により死亡した。

試験 303045（試験 ME97218 の長期継続投与試験）では合計 15 例の死亡が報告された。また、別の 1 例（試験 ME97218 での割付け群はプラセボ群）は治験薬の投与中止の 1 年後に死亡したが、死因は突然死であった。

大半の被験者（11 例）の死因は、本試験の対象疾患の進行に関連するものであった。その他の死因は、消化器癌、過量服薬以外の自殺企図及び敗血症であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2.7 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

参照項目：2.7.6.18.2.3.5、2.7.6.22.2.3.5

主要投与期に死亡は報告されなかった。長期継続投与期に 2 例が死亡した（死因は共に不明である）が、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2.8 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

参照項目：2.7.6.19.2.3.5

主要投与期に死亡は報告されなかった。長期継続投与期に 2 例が死亡した。1 例は高度の右心不全及び PAH の悪化の結果として死亡し、別の 1 例は肺炎及び PAH の悪化により死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.2.1

試験 15266 では重篤な有害事象（SAE）の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004

参照項目： 2.7.6.12.2.1

試験 C200-004 では、SAE の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.2.1

吸入投与を行った試験 ME98051 では、SAE の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

2.7.4.2.1.3.4.1 主要投与期

参照項目：2.7.6.20.2.5.5

試験 15503 の主要投与期に発現した重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4.2-20に示す。

重篤な TEAE は 27 例中 2 例（7.4%）に認められた。1 例では頭痛が、別の 1 例では急性心筋梗塞が発現した。このうち、治験薬と関連のある事象は頭痛のみであった。

被験者 200010001 は第 1 日に頭痛を発現した。本事象により入院したため、重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断した。転帰は「回復」であった。

被験者 200050001 では第 78 日の治験薬投与中止後に、一般診療でのカテーテル検査が施行された。その後、胸部症状及び心電図の変化が認められ、急性心筋梗塞（右室枝分岐部分の閉塞）を発現した。治験責任（分担）医師は、右室枝分岐部分の閉塞はカテーテル検査の合併症であると考え、治験薬との因果関係を否定した。本事象により入院したため、重篤と判断された。本事象の重症度は中等度で、転帰は「回復」であった。

表 2.7.4.2-20 試験 15503 における重篤な TEAE の一覧－主要投与期（SAF）

Subject ID	Race/ Sex/ Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 16.1)	Dose on AE onset day	Intensity	TEAE	Relative day of AE onset	Duration of AE (days)	Related to study drug	Action taken with study treatment	Outcome of AE
200010001	Asian/ Female/ 37	Headache 頭痛	2.5μg /5.0μg	Mild	Yes	1	112	Yes	Dose Not Changed	Recovered / Resolved
200050001	Asian/ Female/ 40	Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	5.0μg	Moderate	Yse	78	15	No	NA	Recovered /Resolved

AE: adverse event, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, NA: not applicable, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Relative day is the day relative to the start of study drug.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.2/4

2.7.4.2.1.3.4.2 長期継続投与期

参照項目：2.7.6.20.2.6.5

長期投与（52 週間）において、3 例の重篤な有害事象が認められ、うち 1 例（被験者番号 200010001）は主要投与期に発現し、長期継続投期でも継続していた（表 2.7.6.20 47、表 2.7.6.20 71）。」

試験 15503 の長期継続投与期に新たに発現した重篤な TEAE を表 2.7.4.2-21に示す。

長期継続投与期（第 52 週まで）に重篤な TEAE は 22 例中 2 例（9.1%）で報告された。1 例（被験者 200010001）では大腸ポリープ及び処置による出血が、別の 1 例（被験者 200160001）では肺炎が発現した。

被験者 200010001 では、第 202 日に大腸ポリープが発現し、被験者はポリープ切除のため入院した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。その後、第 206 日に処置による出血（大腸ポリープの内視鏡的切除に伴う術後出血）が認められ、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。

被験者 200160001 では、第 90 日に肺炎が発現し、入院した。本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。

表 2.7.4.2-21 試験 15503 における重篤な TEAE の一覧－長期継続投与期（L-SAF）

Subject ID	Race/ Sex/ Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 17.1)	Dose on AE onset day	Intensity	TEAE	Relative day of AE onset	Duration of AE (days)	Related to study drug	Action taken with study treatment	Outcome of AE
200010001	Asian/ Female/ 37	Large intestine polyp 大腸ポリープ	5.0µg	Moderate	Yes	202	10	No	Dose Not Changed	Recovered /Resolved
		Procedural haemorrhage 処置による出血	5.0µg	Moderate	Yes	206	6	No	Dose Not Changed	Recovered /Resolved
200160001	Asian/ Female/ 64	Pneumonia 肺炎	5.0µg	Mild	Yse	90	24	No	Dose Not Changed	Recovered /Resolved

AE: adverse event, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, NA: not applicable, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Relative day is the day relative to the start of study drug.

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.2/4、16.1.9.1.2/4

なお、第 52 週以降のデータは最終化されていないが、[redacted] 年 [redacted] 月末までの予備的データにおいて、重篤な有害事象（肺動脈性肺高血圧症）が 1 例に認められた。被験者 200110002 では、第 411 日に肺動脈性肺高血圧症（医師報告語：PAH の悪化）が認められ、被験者は入院した。本事

象の重症度は高度で、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。本被験者は治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

2.7.4.2.1.3.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

2.7.4.2.1.3.5.1 主要投与期の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

参照項目：5.3.5.3.6

主要投与期の併合解析におけるいずれかの群で 2 例以上にみられた SAE を表 2.7.4.2-22に示す。

SAE はイロプロスト群の 131 例中 38 例（29.0%）、対照群／プラセボ群の 135 例中 33 例（24.4%）に認められた。

いずれかの群で 4 例以上にみられた SAE は、失神（イロプロスト群 5.3%、プラセボ群 0.7%）、右室不全（3.8%、8.1%）、死亡（3.1%、3.0%）であった。その他の SAE の発現割合は、いずれの群でも 3%未満（3 例以下）であった。

表 2.7.4.2-22 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるいずれかの群で 2 例以上にみられた SAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		38 (29.0)	33 (24.4)	71 (26.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**10 (7.6)**	**16 (11.9)**	**26 (9.8)**
Right ventricular failure	右室不全	5 (3.8)	11 (8.1)	16 (6.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**10 (7.6)**	**9 (6.7)**	**19 (7.1)**
Chest pain	胸痛	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
Death	死亡	4 (3.1)	4 (3.0)	8 (3.0)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (1.5)	2 (0.8)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (2.3)**	**4 (3.0)**	**7 (2.6)**
Pneumonia	肺炎	2 (1.5)	0	2 (0.8)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**8 (6.1)**	**2 (1.5)**	**10 (3.8)**
Syncope	失神	7 (5.3)	1 (0.7)	8 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (5.3)**	**12 (8.9)**	**19 (7.1)**
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 14

主要投与期の併合解析における治験薬と関連のあるSAEを表 2.7.4.2-23に示す。

治験薬と関連のあるSAEはイロプロスト群の131例中12例（9.2%）、対照群／プラセボ群の135例中9例（6.7%）に認められた。

いずれかの群で2例以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるSAEは、失神（イロプロスト群 3.1%、対照群／プラセボ群 0%）、死亡（2.3%、2.2%）、肺動脈性肺高血圧症（1.5%、0.7%）、運動耐性低下（0%、1.5%）であった。

表 2.7.4.2-23　併合解析（試験ME98008及び試験ME97218）における治験薬と関連のあるSAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)	Total N=266 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		12 (9.2)	9 (6.7)	21 (7.9)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**2 (1.5)**	**2 (0.8)**
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (0.8)**	**0**	**1 (0.4)**
Nausea	悪心	1 (0.8)	0	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (2.3)**	**6 (4.4)**	**9 (3.4)**
Death	死亡	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (1.5)	2 (0.8)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (1.5)**	**0**	**2 (0.8)**
Bronchitis	気管支炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Pneumonia	肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**4 (3.1)**	**0**	**4 (1.5)**
Syncope	失神	4 (3.1)	0	4 (1.5)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (0.8)**	**0**	**1 (0.4)**
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (1.5)**	**2 (1.5)**	**4 (1.5)**
Hypocapnia	低炭酸症	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (0.8)**	**1 (0.7)**	**2 (0.8)**
Haemodynamic instability	血行動態不安定	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	0	1 (0.7)	1 (0.4)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

引用元：5.3.5.3.6　IA-main/Table 32

個別試験での結果

試験 ME98008 の主要投与期において、SAE はイロプロスト群の 30 例中 7 例（23.3%）、対照群の 33 例中 7 例（21.2%）に認められた（2.7.6.16.2.3.6.1 参照）。最も発現割合が高かった SAE は死亡（イロプロスト群 2 例、対照群 3 例）であり、次いで右室不全（1 例、3 例）、うっ血性心不全（1 例、1 例）、末梢性浮腫（1 例、1 例）であった。その他の SAE はいずれも 1 例での発現であった（付表 2.7.6.16-13）。治験薬と関連のある SAE は、イロプロスト群の 30 例中 3 例（10.0%）、対照群の 33 例中 3 例（9.1%）に認められた。内訳は、死亡がイロプロスト群 2 例、プラセボ群 3 例、出血性膀胱炎がイロプロスト群 1 例であった（付表 2.7.6.16-14）。

試験 ME97218 の第 12 週までにおいて、SAE はイロプロスト群の 101 例中 29 例（28.7%）、プラセボ群の 102 例中 25 例（24.5%）に認められた。最も発現割合が高かった SAE は右室不全（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 8 例）であり、次いで肺動脈性肺高血圧症（3 例、3 例）、失神（5 例、0 例）、呼吸困難（2 例、2 例）、上室性頻脈（2 例、1 例）、胸痛（2 例、1 例）、悪心（1 例、1 例）、死亡（1 例、1 例）、運動耐性低下（0 例、2 例）、肺炎（2 例、0 例）、低血圧（1 例、1 例）であった。その他の SAE はいずれも 1 例での発現であった（付表 2.7.6.17-13）。治験薬と関連のある SAE は、イロプロスト群の 101 例中 8 例（7.9%）、プラセボ群の 102 例中 6 例（5.9%）に認められた。最も発現割合が高かった SAE は失神（イロプロスト群 3 例、プラセボ群 0 例）であり、次いで運動耐性低下（0 例、2 例）、肺動脈性肺高血圧症（1 例、1 例）であった。その他の治験薬と関連のある SAE はいずれも 1 例での発現であった（付表 2.7.6.17-14）。

2.7.4.2.1.3.5.2　全試験期間の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.7

全試験期間の併合解析における 2 例以上で報告された SAE を表 2.7.4.2-24に示す。

SAE は 192 例中 108 例（56.3%）に認められた。発現割合が 3%以上の SAE は、右室不全（15.1%）、失神（6.8%）、呼吸困難（4.7%）、肺動脈性肺高血圧症（4.7%）、末梢性浮腫（4.2%）、死亡（3.1%）、全身健康状態低下（3.1%）、肺炎（3.1%）であった。

表 2.7.4.2-24 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における 2 例以上で報告された SAE－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		108 (56.3)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (1.6)**
Anaemia	貧血	2 (1.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**41 (21.4)**
Atrial flutter	心房粗動	3 (1.6)
Cardiac failure	心不全	2 (1.0)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (1.6)
Right ventricular failure	右室不全	29 (15.1)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (1.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**13 (6.8)**
Ascites	腹水	3 (1.6)
Gastritis	胃炎	2 (1.0)
Vomiting	嘔吐	3 (1.6)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**32 (16.7)**
Asthenia	無力症	2 (1.0)
Chest pain	胸痛	2 (1.0)
Death	死亡	6 (3.1)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	6 (3.1)
Oedema	浮腫	2 (1.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (4.2)
Pyrexia	発熱	2 (1.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**21 (10.9)**
Bronchitis	気管支炎	3 (1.6)
Device related infection	医療機器関連感染	2 (1.0)
Erysipelas	丹毒	2 (1.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.0)
Infection	感染	2 (1.0)
Pneumonia	肺炎	6 (3.1)
Sepsis	敗血症	2 (1.0)
Septic shock	敗血症性ショック	2 (1.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (2.1)**
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (1.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**19 (9.9)**
Headache	頭痛	3 (1.6)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (1.0)
Syncope	失神	13 (6.8)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**6 (3.1)**
Renal failure	腎不全	3 (1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**26 (13.5)**
Dyspnoea	呼吸困難	9 (4.7)
Haemoptysis	喀血	2 (1.0)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	9 (4.7)
Respiratory failure	呼吸不全	3 (1.6)

表 2.7.4.2-24　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における 2 例以上で報告された SAE－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	13 (6.8)
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	2 (1.0)
Lung transplant	肺移植	2 (1.0)
Preoperative care	術前ケア	3 (1.6)
Vascular disorders	血管障害	9 (4.7)
Shock	ショック	3 (1.6)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
引用元：5.3.5.3.7　IA-all/Table 14

全試験期間の併合解析における治験薬と関連のある SAE を表 2.7.4.2-25に示す。

治験薬と関連のある SAE は、192 例中 24 例（12.5%）に認められた。2 例以上の被験者で発現した治験薬と関連のある SAE は、死亡（2.1%）、失神（2.1%）、肺炎（1.6%）、末梢性浮腫（1.0%）、肺動脈性肺高血圧症（1.0%）、ショック（1.0%）であった。

表 2.7.4.2-25 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における治験薬と関連のある SAE－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		24 (12.5)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.5)**
Right ventricular failure	右室不全	1 (0.5)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1 (0.5)**
Vertigo	回転性めまい	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (0.5)**
Nausea	悪心	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**8 (4.2)**
Asthenia	無力症	1 (0.5)
Death	死亡	4 (2.1)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	1 (0.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (2.6)**
Bronchitis	気管支炎	1 (0.5)
Erysipelas	丹毒	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	3 (1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (0.5)**
Back pain	背部痛	1 (0.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**5 (2.6)**
Headache	頭痛	1 (0.5)
Syncope	失神	4 (2.1)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (0.5)**
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (2.6)**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)
Haemoptysis	喀血	1 (0.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	2 (1.0)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (1.6)**
Haemodynamic instability	血行動態不安定	1 (0.5)
Shock	ショック	2 (1.0)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 32

個別試験での結果

試験 ME98008 の長期継続投与期において、SAE は全体の 52 例中 28 例（53.8%）に認められた。最も発現割合が高かった SAE は右室不全であり、全体の 17.3%（9／52 例）に発現した。また、末梢性浮腫が 4 例、うっ血性心不全、無力症、死亡、浮腫、医療機器関連感染、副鼻腔炎、失神、肺移植及び術前ケアが各 2 例に発現した。その他の SAE はいずれも 1 例での発現であった（付表 2.7.6.16-21）。治験薬と関連のある SAE は、全体の 52 例中 6 例（11.5%）に認められた。末梢性浮腫が 2 例に発現し、その他の治験薬と関連のある SAE はいずれも 1 例での発現であった（付表 2.7.6.16-22）。なお、試験 ME98008 の全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）において、SAE は 63 例中 36 例（57.1%）に発現した（2.7.6.16.2.3.6.2 参照）。

試験 303045 において SAE は、全体の 71 例中 50 例（70.4%）に認められた（2.7.6.21.2.3.6 参照）。最も発現が多かった SAE は右室不全（16 例）であり、次いで、呼吸困難及び肺動脈性肺高血圧症（各 6 例）、全身健康状態低下（5 例）、肺炎及び失神（各 4 例）、心房粗動、末梢性浮腫、呼吸不全及びショック（各 3 例）、貧血、心不全、腹水、胃炎、嘔吐、発熱、気管支炎、敗血症、敗血症性ショック、低ナトリウム血症、頭痛及びくも膜下出血（各 2 例）に発現した。その他の SAE はいずれも 1 例での発現であった（付表 2.7.6.21-13）。治験薬と関連のある SAE は、71 例中 6 例（8.5%）に認められた。内訳は、肺炎及びショックが各 2 例、右室不全、心疾患による浮腫及び呼吸不全が各 1 例であった（付表 2.7.6.21-14）。

2.7.4.2.1.3.6　国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

2.7.4.2.1.3.6.1　試験 C200-002 の主要投与期

参照項目：2.7.6.18.2.3.6

試験 C200-002 の主要投与期における SAE を表 2.7.4.2-26に示す。

主要投与期において、イロプロスト群では 35 例中 5 例（14.3%）に 5 件、プラセボ群では 32 例中 7 例（21.9%）に 13 件の SAE が発現した。イロプロスト群ではいずれの事象も 1 例での発現であった。プラセボ群で 2 例以上に発現した SAE は、肺高血圧症 12.5%（4 例）、及び右室不全 6.3%（2 例）であった。

治験薬と関連のある SAE は、イロプロスト群の 2 例に 2 件、プラセボ群の 1 例に 1 件認められた。イロプロスト群で認められた治験薬と関連のある SAE は、頭痛（2.9%）及び直腸出血（2.9%）であり、プラセボ群で認められた治験薬と関連のある SAE は右室不全（3.1%）であった。

表 2.7.4.2-26 試験 C200-002 における SAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Total patients with serious adverse events		5 (14.3)	7 (21.9)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (3.1)**
Anaemia	貧血	0	1 (3.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**2 (6.3)**
Right ventricular failure	右室不全	0	2 (6.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (2.9)**	**0**
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (2.9)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0**	**2 (6.3)**
Chest pain	胸痛	0	1 (3.1)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1 (3.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (3.1)
Pneumonia	肺炎	1 (2.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (3.1)**
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (3.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (2.9)**	**0**
Headache	頭痛	1 (2.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (5.7)**	**4 (12.5)**
Hypoxia	低酸素症	1 (2.9)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (2.9)	4 (12.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (3.1)**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (3.1)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.3.2.5

2.7.4.2.1.3.6.2 試験 C200-002 の長期継続投与期

参照項目：2.7.6.22.2.3.6

試験 C200-002 の長期継続投与期における SAE を表 2.7.4.2-27に示す。

長期継続投与期において、全体で 60 例中 14 例（23.3%）に 22 件の SAE が認められた。イロプロスト群では 30 例中 7 例（23.3%）に 14 件、プラセボ群では 30 例中 7 例（23.3%）に 8 件の SAE が発現した。

全体で 2 例以上の被験者に認められた SAE は、肺高血圧症（11.7%）、胸痛（3.3%）、末梢性浮腫（3.3%）、突然死（3.3%）、肺炎（3.3%）であった。

イロプロスト群の肺炎（1 件）は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判断された。他の SAE については治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.2-27 試験 C200-002 における SAE－長期継続投与期（ITT）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Total subjects with serious adverse events		7 (23.3)	7 (23.3)	14 (23.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Bradycardia	徐脈	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3.3)	0	1 (1.7)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
Chest pain	胸痛	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pain	疼痛	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Sudden death	突然死	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Pneumonia	肺炎	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, ITT: intent-to-treat

Note: Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.3.2.5

2.7.4.2.1.3.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

2.7.4.2.1.3.7.1 試験 C200-006 の主要投与期

参照項目：2.7.6.19.2.3.6.1

試験 C200-006 の主要投与期における SAE を表 2.7.4.2-28に示す。

主要投与期において、SAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 3 例（12%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 27 例中 5 例（19%）、プラセボ群の 14 例中 3 例（21%）に認められた。

複数の被験者に発現した SAE は、プラセボ群の 2 例で認められた肺高血圧症のみであり、そのほかの SAE はいずれも 1 例のみで報告された。

治験薬と関連のある SAE は、プラセボ群の 1 例で報告された胸痛のみであった。

表 2.7.4.2-28 試験 C200-006 における SAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Total Number (%) of Subjects With SAEs [c]		3 (12)	5 (19)	8 (15)	3 (21)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (4)**	**1 (4)**	**2 (4)**	**0**
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (4)	1 (2)	0
Right ventricular failure	右室不全	1 (4)	0	1 (2)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**1 (4)**	**1 (2)**	**0**
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (4)	1 (2)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0**	**0**	**0**	**1 (7)**
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (4)**	**2 (7)**	**3 (6)**	**0**
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (4)	1 (2)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (4)	0	1 (2)	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (4)	1 (2)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**0**
Fluid overload	水分過負荷	1 (4)	0	1 (2)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**0**
Multiple myeloma	多発性骨髄腫	1 (4)	0	1 (2)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (4)**	**1 (2)**	**0**
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (4)	1 (2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**2 (7)**	**2 (4)**	**2 (14)**
Epistaxis	鼻出血	0	1 (4)	1 (2)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	1 (4)	1 (2)	2 (14)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b:Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 23

2.7.4.2.1.3.7.2 試験 C200-006 の長期継続投与期

参照項目：2.7.6.19.2.3.6.2

試験 C200-006 試験の長期継続投与期における SAE を表 2.7.4.2-29に示す。

長期継続投与期において、SAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 4 例（15%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 32 例中 13 例（41%）に認められた。

全体で複数の被験者に発現した SAE は、肺高血圧症（7%）、肺炎（3%）、水分過負荷（3%）であった。その他の SAE はいずれも 1 例のみに報告された。いずれの SAE も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-29 試験 C200-006 における SAE－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Total Number (%) of Subjects With SAEs [c]		4 (15)	13 (41)	17 (29)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (3)**	**1 (2)**
Anaemia	貧血	0	1 (3)	1 (2)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**4 (13)**	**4 (7)**
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (3)	1 (2)
Cardiac failure	心不全	0	1 (3)	1 (2)
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (3)	1 (2)
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	1 (3)	1 (2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (12)**	**2 (6)**	**5 (9)**
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (3)	1 (2)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	1 (4)	0	1 (2)
Pneumonia	肺炎	1 (4)	1 (3)	2 (3)
Sepsis	敗血症	1 (4)	0	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (8)**	**0**	**2 (3)**
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (4)	0	1 (2)
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (4)	0	1 (2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4)**	**2 (6)**	**3 (5)**
Dehydration	脱水	1 (4)	0	1 (2)
Fluid overload	水分過負荷	0	2 (6)	2 (3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**
Multiple myeloma	多発性骨髄腫	1 (4)	0	1 (2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**2 (6)**	**2 (3)**
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (3)	1 (2)
Syncope	失神	0	1 (3)	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (4)**	**3 (9)**	**4 (7)**
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (4)	3 (9)	4 (7)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**
Lupus vasculitis	ループス血管炎	1 (4)	0	1 (2)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b:Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 22

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.2.1

試験 15266 では、イロプロスト群の日本人被験者 1 例が第 1 期のイロプロスト 2.5μg 投与後に、異常感及び嘔吐により試験を中止した。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。異常感及び嘔吐は未治療で消失した。

2.7.4.2.1.4.1.2 国外第Ⅱ相試験：試験 ME98008

試験 ME98008 の主要投与期において、治験薬の投与中止に至った有害事象はイロプロスト群の 30 例中 1 例（3.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は頭痛及び潮紅であり、いずれも治験薬と関連のある有害事象であった（付表 2.7.6.16-11 及び付表 2.7.6.16-12）。

試験 ME98008 の長期継続投与期では、治験薬の投与中止に至った有害事象は全体の 52 例中 7 例（13.5%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、右室不全（3 例）、腹水（1 例）、運動耐性低下（1 例）、全身健康状態低下（1 例）、末梢性浮腫（1 例）、突然死（1 例）、丹毒（1 例）、胃腸炎（1 例）、呼吸困難（1 例）であった。このうち、治験薬と関連のある有害事象は丹毒のみであった（付表 2.7.6.16-19 及び付表 2.7.6.16-20）。

2.7.4.2.1.4.1.3 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

2.7.4.2.1.4.1.3.1 主要投与期

参照項目：2.7.6.20.2.5.6

試験 15503 の主要投与期において、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-30に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 27 例中 2 例（7.4%）に発現した。1 例（被験者番号 200080001）では浮動性めまいが発現し、治験薬と関連のある TEAE であった。別の 1 例（被験者番号 200150004）では呼吸困難が発現し、治験薬と関連のない TEAE であった。いずれの事象も非重篤であり、未治療で消失した。

表 2.7.4.2-30 試験 15503 における治験薬の投与中止に至った有害事象一覧－主要投与期（SAF）

Subject ID	Race/ Sex/ Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 16.1)	TEAE	Intensity	Related to study drug	Related to protocol - required procedure	Serious	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of AE	Outcome of AE
200080001	Asian/ Female/ 68	Dizziness 浮動性めまい	Yes	Mild	Yes	No	No	58	Drug Withdrawn	None	Recovered/ Resolved
200150004	Asian/ Female/ 53	Dyspnoea 呼吸困難	Yes	Mild	No	No	No	21	Drug Withdrawn	None	Recovered/ Resolved

AE: adverse event, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.2/2

2.7.4.2.1.4.1.3.2 長期継続投与期

参照項目：2.7.6.20.2.6.6

試験 15503 の長期継続投与期に新たに認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-31に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 22 例中 2 例（9.1%）に発現した。1 例（被験者 200090001）では舌炎が発現し、別の 1 例（被験者 200150006）では鼻咽頭炎が発現した。いずれの事象も治験薬と関連のない TEAE であり、共に非重篤で、転帰は「回復」であった。

なお、第 52 週以降のデータは最終化されていないが、[redacted] 年 [redacted] 月までの予備的データにおいて、2 例 が有害事象により試験を中止した。被験者 200040001 では、第 419 日に無気肺（医師報告語：無気肺化）が認められ、治験薬の投与を中止し試験を中止した。本事象は非重篤で、重症度は中等度、治験薬と関連のある有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。被験者 200110002 では、第 411 日に肺動脈性肺高血圧症（医師報告語：PAH の悪化）が認められ、被験者は入院した。本事象は重篤で、重症度は高度、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。本被験者は治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

表 2.7.4.2-31 試験 15503 における治験薬の投与中止に至った有害事象一覧－長期継続投与期（L-SAF）

Subject ID	Race/ Sex/ Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 17.1)	TEAE	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Serious	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of AE	Outcome of AE
200090001	Asian/ Female/ 61	Glossitis 舌炎	Yes	Moderate	No	Yes	No	70	Drug Withdrawn	-	Recovered/ Resolved
200150006	Asian/ Female/ 58	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	Yes	Mild	No	Yes	No	9	Drug Withdrawn	None	Recovered/ Resolved

AE: adverse event, L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE: serious adverse event, TEAE: treatment-emergent adverse event

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.2/2、16.1.9.1.2/6

2.7.4.2.1.4.1.4 国外第Ⅲ相試験：試験 ME97218 及び試験 303045

試験 ME97218 の第 12 週までに治験薬の投与中止に至った有害事象は、イロプロスト群で 101 例中 5 例（5.0%）及びプラセボ群で 102 例中 10 例（9.8%）に発現した。最も多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、右室不全（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 2 例）、及び、肺動脈性肺高血圧症（2 例、1 例）であり、次いで、運動耐性低下（0 例、2 例）、浮腫（1 例、1 例）であった。その他の事象はいずれも 1 例での発現であった（付表 2.7.6.17-11）。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、イロプロスト群では浮腫、失神及び咳嗽（各 1 例）、プラセボ群では運動耐性低下（2 例）、上室性頻脈、頻脈及び低炭酸症（各 1 例）であった（付表 2.7.6.17-12）。

試験 303045 では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体で 71 例中 23 例（32.4%）に発現した。最も多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、右室不全（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 3 例）であり、次いで、全身健康状態低下（1 例、2 例）、肺動脈性肺高血圧症（1 例、2 例）、失神（0 例、2 例）、呼吸困難（1 例、1 例）であった（付表 2.7.6.21-11）。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、全体で 71 例中 6 例（8.5%）に発現した。いずれの事象も 1 例での発現で、イロプロスト群では発疹、プラセボ群では右室不全、肺炎、咳嗽、喉頭刺激感、呼吸不全、ほてりであった（付表 2.7.6.21-12）。

2.7.4.2.1.4.1.5 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

参照項目：2.7.6.18.2.3.7、2.7.6.22.2.3.7

主要投与期では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、イロプロスト群の 35 例中 1 例及びプラセボ群の 32 例中 5 例に発現した。このうちの 3 例（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 2 例）では治験薬と関連のある有害事象であった。

イロプロスト群では、1 例に頭痛（高度）、悪心（軽度）及び浮動性めまい（軽度）が認められ、いずれも治験薬と関連のある有害事象であった。プラセボ群では、肺高血圧症（高度）が 2

例に、胸部不快感（中等度）、右室不全（高度）、貧血（高度）が各 1 例に認められ、胸部不快感及び右室不全は治験薬と関連のある有害事象であった。

長期継続投与期では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体で 9 例（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 5 例）に発現した。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 2 例に発現し、胸痛（イロプロスト群）及び咳嗽（プラセボ群）であった。

2.7.4.2.1.4.1.6　国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

参照項目：2.7.6.19.2.3.7

主要投与期では、治験薬の投与中止に至った TEAE がイロプロスト 1 日 6 回群の 26 例中 3 例（12%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 27 例中 1 例（4%）、プラセボ群の 14 例中 3 例（21%）に発現した。イロプロスト 1 日 6 回群の 1 例では下痢、浮動性めまい、頭痛、発声障害及び潮紅が、別の 1 例では疲労及び腫脹が、更に別の 1 例では副鼻腔炎が発現した。イロプロスト 1 日 4 回群の 1 例では心房細動が発現し、プラセボ群では胸痛、口腔カンジダ症及び肺高血圧症が各例に発現した。イロプロスト 1 日 4 回群の 1 例で認められた心房細動を除き、その他の事象は治験薬と関連のある TEAE であった。イロプロスト 1 日 4 回群の 1 例で認められた心房細動、及びプラセボ群の 1 例で認められた胸痛の 2 件の TEAE は SAE として報告された。プラセボ群の口腔カンジダ症により治験薬の投与を中止した 1 例は、その約 3 ヵ月後に PAH に続発する心停止により死亡した。

長期継続投与期では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 58 例中 9 例（16%）〔イロプロスト 1 日 6 回群 26 例中 2 例（8%）、イロプロスト 1 日 4 回群 32 例中 7 例（22%）〕に発現した。イロプロスト 1 日 4 回群で認められた頻脈、腹部膨満、咽喉頭疼痛及び咽喉刺激感（各 1 例）、並びにイロプロスト 1 日 6 回群で認められた頭痛（1 例）は、治験薬と関連のある TEAE であった。イロプロスト 1 日 6 回群の 1 例で認められた手首関節骨折、イロプロスト 1 日 4 回群の 2 例で認められた肺高血圧症、1 例で認められた肺炎及び肺高血圧症、1 例で認められた右室不全は SAE として報告された。このうち、イロプロスト 1 日 4 回群の肺高血圧症の 1 例は肺炎及び PAH の悪化により死亡した。

2.7.4.2.1.4.2　注目する有害事象

イロプロストの薬理学的特性から、以下の注目する有害事象を特定し、試験 15503 及び国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合データ（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）について解析を行った。それぞれの注目する有害事象に含まれる有害事象名（基本語）を 5.3.5.3.6 IA-main/Table 44 に示す。

- 出血性事象
- 局所刺激症状
- 低血圧事象
- 失神
- 頻脈
- 血小板減少症

2.7.4.2.1.4.2.1 出血性事象

2.7.4.2.1.4.2.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.5.7.1、2.7.6.20.2.6.7.1

主要投与期

試験 15503 の主要投与期で認められた出血性事象を表 2.7.4.2-32に示す。

出血性事象は 27 例中 3 例（11.1%）に発現し、いずれの事象も 1 例での発現であった。治験薬と関連のある出血性事象は、1 例に発現した皮下出血のみであった。

重症度が高度な出血性事象並びに重篤な出血性事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37850 Table 14.3.1/34）。中等度の出血性事象は 1 例にみられ、鼻出血であった（5.3.5.2.1 PH-37850 Table 14.3.1/10）。

表 2.7.4.2-32 試験 15503 における出血性事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Bleeding events Preferred term		All TEAE (N=27) n (%)	Drug-related TEAE (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		3 (11.1)	1 (3.7)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.7)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (3.7)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (3.7)	1 (3.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/40, 14.3.1/46

長期投与（52 週間）

試験 15503 の長期投与（52 週間）で認められた出血性事象を表 2.7.4.2-33に示す。

出血性事象は 22 例中 5 例（22.7%）に発現し、いずれの事象も 1 例又は 2 例での発現であった。治験薬と関連のある出血性事象は、1 例に発現した皮下出血のみであった。

重症度が高度な出血性事象は発現しなかった（5.3.5.2.7 PH-38026 Table 14.3.1/25）。中等度の出血性事象は 2 例にみられ、処置による出血と鼻出血（2 例のうちの 1 例）であった（5.3.5.2.7 PH-38026 Table 14.3.1/10）。処置による出血は重篤な TEAE であったが、治験薬と関連のない出血性事象であった（5.3.5.2.7 PH-38026 Table 14.3.1/25）。

表 2.7.4.2-33 試験 15503 における出血性事象－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 Bleeding events Preferred term		All TEAE (N=22) n (%)	Drug-related TEAE (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		5 (22.7)	1 (4.5)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (4.5)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.5)	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)	1 (4.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/31, 14.3.1/37

2.7.4.2.1.4.2.1.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.6、5.3.5.3.7

主要投与期

主要投与期の併合解析における、出血性事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-34に示す。

出血性事象は、イロプロスト群 131 例中 20 例（15.3%）、対照群／プラセボ群 135 例中 19 例（14.1%）に発現した。よくみられた出血性事象（いずれかの群で 5%以上）は、鼻出血（イロプロスト群 6.1%、対照群／プラセボ群 5.2%）及び喀血（5.3%、3.0%）であった。

重症度が高度の出血性事象は、対照群／プラセボ群の 1 例（0.7%）でみられた吐血のみであった（5.3.5.3.6 IA-main/Table 57）。

重篤な出血性事象は、イロプロスト群 2 例（1.5%）、対照群／プラセボ群 2 例（1.5%）に認められた。イロプロスト群では出血性膀胱炎及び鼻出血が各 1 例に、対照群／プラセボ群では吐血、喀血及び出血性ショックが各 1 例に認められた（5.3.5.3.6 IA-main/Table 51）。治験薬と関連のある重篤な出血性事象はイロプロスト群に発現した出血性膀胱炎のみであった（5.3.5.3.6 IA-main/Table 69）。

表 2.7.4.2-34 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における出血性事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Bleeding events Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		20 (15.3)	19 (14.1)
Bone contusion	骨挫傷	1 (0.8)	1 (0.7)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	1 (0.8)	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (0.8)	0
Epistaxis	鼻出血	8 (6.1)	7 (5.2)
Eye haemorrhage	眼出血	0	1 (0.7)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (0.7)
Haematemesis	吐血	0	2 (1.5)
Haematoma	血腫	2 (1.5)	2 (1.5)
Haemoptysis	喀血	7 (5.3)	4 (3.0)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.8)	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.8)	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (0.8)	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (0.7)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (0.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 45

全試験期間

全試験期間の併合解析における、出血性事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-35に示す。

出血性事象は、192 例中 44 例（22.9%）に発現した。よくみられた出血性事象（5%以上）は、鼻出血（7.8%）及び喀血（5.7%）であった。

重症度が高度の出血性事象は、3 例（1.6%）に認められ、斑状出血、出血及びくも膜下出血が各 1 例であった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 57）。

重篤な出血性事象は、9 例（4.7%）に認められた（5.3.5.3.7 IA-all/Table 51）。治験薬と関連のある重篤な出血性事象は 2 例（1.0%）に認められ、出血性膀胱炎及び喀血が各 1 例であった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 69）。

表 2.7.4.2-35 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における出血性事象 ー全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 Bleeding events Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		44 (22.9)
Bone contusion	骨挫傷	2 (1.0)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	1 (0.5)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (0.5)
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.5)
Epistaxis	鼻出血	15 (7.8)
Gingival bleeding	歯肉出血	2 (1.0)
Haematemesis	吐血	1 (0.5)
Haematochezia	血便排泄	1 (0.5)
Haematoma	血腫	2 (1.0)
Haematuria	血尿	1 (0.5)
Haemoptysis	喀血	11 (5.7)
Haemorrhage	出血	1 (0.5)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	2 (1.0)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.5)
Laryngeal haematoma	喉頭血腫	1 (0.5)
Menorrhagia	月経過多	2 (1.0)
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (0.5)
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (0.5)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.5)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (1.0)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.5)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (0.5)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	1 (0.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 45

出血性事象のまとめ

イロプロストは血小板の機能を阻害することから出血リスクを高める可能性がある。主要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な出血性事象の発現割合は低かった。また、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。

2.7.4.2.1.4.2.2 局所刺激症状

2.7.4.2.1.4.2.2.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.5.7.2、2.7.6.20.2.6.7.2

主要投与期

試験 15503 の主要投与期で認められた局所刺激症状を表 2.7.4.2-36に示す。

局所刺激症状は 27 例中 8 例（29.6%）に発現し、最も発現割合が高かった局所刺激症状は咳嗽（5 例、18.5%）であった。治験薬と関連のある局所刺激症状は 6 例（22.2%）に認められ、最も発現割合が高かったのは咳嗽（4 例、14.8%）であった。

重症度が高度な局所刺激症状、及び重篤な局所刺激症状は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/31）。

表 2.7.4.2-36 試験 15503 における局所刺激症状－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Local irritations Preferred term		All TEAE (N=27) n (%)	Drug-related TEAE (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		8 (29.6)	6 (22.2)
Cough	咳嗽	5 (18.5)	4 (14.8)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)	2 (7.4)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)	1 (3.7)
Rash	発疹	1 (3.7)	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/37, 14.3.1/43

長期投与（52 週間）

試験 15503 の長期投与（52 週間）で認められた局所刺激症状を表 2.7.4.2-37に示す。

局所刺激症状は 22 例中 9 例（40.9%）に発現し、最も発現割合が高かった局所刺激症状は咳嗽（18.2%）であった。治験薬と関連のある局所刺激症状は 5 例（22.7%）に認められ、最も発現割合が高かったのは咳嗽（13.6%）であった。

重症度が高度な局所刺激症状、及び重篤な局所刺激症状は認められなかった（5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/22）。中等度の局所刺激症状は 1 例にみられ、舌炎であった（5.3.5.2.7 PH-38026 Table 14.3.1/10）。

表 2.7.4.2-37 試験 15503 における局所刺激症状－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 Local irritations Preferred term		All TEAE (N=22) n (%)	Drug-related TEAE (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		9 (40.9)	5 (22.7)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)	0
Glossitis	舌炎	1 (4.5)	0
Cough	咳嗽	4 (18.2)	3 (13.6)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)	2 (9.1)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	1 (4.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)	1 (4.5)
Rash	発疹	1 (4.5)	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/28, 14.3.1/34

2.7.4.2.1.4.2.2.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.6、5.3.5.3.7

主要投与期

主要投与期の併合解析における、局所刺激症状の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-38に示す。

局所刺激症状は、イロプロスト群 131 例中 58 例（44.3%）、対照群／プラセボ群 135 例中 50 例（37.0%）に発現した。よくみられた局所刺激症状（いずれかの群で 5%以上）は、咳嗽（イロプロスト群 37.4%、対照群／プラセボ群 27.4%）であった。

重症度が高度の局所刺激症状は、イロプロスト群 1 例（0.8%）、対照群／プラセボ群 1 例（0.7%）に認められた。イロプロスト群では発疹が、対照群／プラセボ群では咳嗽が各 1 例に発現した（5.3.5.3.6 IA-main/Table 57）。

重篤な局所刺激症状は認められなかった（5.3.5.3.6 IA-main/Table 51）。

表 2.7.4.2-38 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における局所刺激症状－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Local irritations Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		58 (44.3)	50 (37.0)
Cough	咳嗽	49 (37.4)	37 (27.4)
Dry mouth	口内乾燥	5 (3.8)	4 (3.0)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (0.7)
Glossodynia	舌痛	5 (3.8)	1 (0.7)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0
Mucous membrane disorder	粘膜障害	0	1 (0.7)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	3 (2.2)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.8)	2 (1.5)
Rash	発疹	4 (3.1)	3 (2.2)
Stomatitis	口内炎	1 (0.8)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (1.5)	3 (2.2)
Wheezing	喘鳴	1 (0.8)	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 45

全試験期間

全試験期間の併合解析における、局所刺激症状の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-39に示す。

局所刺激症状は、192 例中 88 例（45.8%）に発現した。よくみられた局所刺激症状（5%以上）は、咳嗽（39.1%）及び発疹（5.7%）であった。

重症度が高度の局所刺激症状は 4 例（2.1%）に認められ、咳嗽が 3 例に、発疹が 1 例に発現した（5.3.5.3.7 IA-all/Table 57）。

重篤な局所刺激症状は 1 例（0.5%）に認められた咳嗽のみであった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 51）。治験薬と関連のある重篤な局所刺激症状は認められなかった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 69）。

表 2.7.4.2-39　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における局所刺激症状－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 Local irritations Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		88 (45.8)
Cough	咳嗽	75 (39.1)
Dry mouth	口内乾燥	8 (4.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	2 (1.0)
Glossodynia	舌痛	6 (3.1)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.5)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (0.5)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	2 (1.0)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.5)
Productive cough	湿性咳嗽	4 (2.1)
Rash	発疹	11 (5.7)
Stomatitis	口内炎	2 (1.0)
Throat irritation	咽喉刺激感	7 (3.6)
Tongue oedema	舌浮腫	1 (0.5)
Wheezing	喘鳴	2 (1.0)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.7　IA-all/Table 45

局所刺激症状のまとめ

イロプロストの局所刺激症状として咳嗽の発現割合が高かった。咳嗽は吸入投与により生じる局所作用と考えられる。主要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な局所刺激症状の発現割合は低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。

2.7.4.2.1.4.2.3　　低血圧事象

2.7.4.2.1.4.2.3.1　　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.5.7.3、2.7.6.20.2.6.7.3

主要投与期

試験 15503 の主要投与期で認められた低血圧事象を表 2.7.4.2-40に示す。

低血圧事象は 27 例中 4 例（14.8%）に発現し、血圧低下 3 例（11.1%）、低血圧 1 例（3.7%）であった。いずれも治験薬と関連のある事象であった。

低血圧事象が発現した 4 例中 3 例では ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤が併用されており、1 例では PAH 特異的治療薬の併用をしていなかった（5.3.5.2.1　PH-37850/Listing 16.2.4、16.2.7）。

重症度が高度な低血圧事象並びに重篤な低血圧事象は認められなかった（5.3.5.2.1　PH-37850　Table 14.3.1/32）。

表 2.7.4.2-40　試験 15503 における低血圧事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Hypotension events Preferred term		All TEAE (N=27) n　(%)	Drug-related TEAE (N=27) n　(%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		4 (14.8)	4 (14.8)
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	1 (3.7)	1 (3.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/38, 14.3.1/44

長期投与（52 週間）

試験 15503 の長期投与（52 週間）で認められた低血圧事象を表 2.7.4.2-41に示す。

低血圧事象は 22 例中 2 例（9.1%）に発現し、血圧低下及び低血圧が各 1 例（4.5%）であった。いずれも治験薬と関連のある事象であった。

低血圧事象が発現した 2 例中 2 例では ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤が併用されていた（5.3.5.2.7 PH-38026/Listing 16.2.4、16.2.7）。

重症度が高度な低血圧事象並びに重篤な低血圧事象は認められなかった（5.3.5.2.7　PH-38026　Table 14.3.1/23）。

長期継続投与期に新たな低血圧事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-41 試験 15503 における低血圧事象－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 Hypotension events Preferred term		All TEAE (N=22) n (%)	Drug-related TEAE (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		2 (9.1)	2 (9.1)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)	1 (4.5)
Hypotension	低血圧	1 (4.5)	1 (4.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/29, 14.3.1/35

2.7.4.2.1.4.2.3.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.6、5.3.5.3.7

主要投与期

主要投与期の併合解析における、低血圧事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-42に示す。

低血圧事象は、イロプロスト群 131 例中 10 例（7.6%）、対照群／プラセボ群 135 例中 9 例（6.7%）に発現した。よくみられた低血圧事象（いずれかの群で 5%以上）は、低血圧（イロプロスト群 6.1%、対照群／プラセボ群 5.9%）であった。

重症度が高度の低血圧事象はイロプロスト群の 2 例（1.5%）に認められ、いずれも低血圧であった。対照群／プラセボ群で重症度が高度の低血圧事象はみられなかった（5.3.5.3.6 IA-main/Table 57）。

重篤な低血圧事象は、イロプロスト群 1 例（0.8%）、対照群／プラセボ群 1 例（0.7%）に認められ、いずれも低血圧であった（5.3.5.3.6 IA-main/Table 51）。対照群／プラセボ群の低血圧が治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.3.6 IA-main/Table 69）。

表 2.7.4.2-42 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における低血圧事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Hypotension events Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		10 (7.6)	9 (6.7)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (1.5)	1 (0.7)
Hypotension	低血圧	8 (6.1)	8 (5.9)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.8)	1 (0.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 45

全試験期間

全試験期間の併合解析における、低血圧事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-43に示す。

低血圧事象は、192 例中 15 例（7.8%）に発現した。最もよくみられた低血圧事象は、低血圧（6.3%）であった。

重症度が高度の低血圧事象は 2 例（1.0%）に認められ、いずれも低血圧であった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 57）。

重篤な低血圧事象は 1 例（0.5%）に発現し、低血圧がみられた（5.3.5.3.7　IA-all/Table 51）。治験薬と関連のある重篤な低血圧事象は認められなかった（5.3.5.3.7　IA-all/Table 69）。

表 2.7.4.2-43　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における低血圧事象－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 Hypotension events Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		15 (7.8)
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (1.6)
Hypotension	低血圧	12 (6.3)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.7　IA-all/Table 45

低血圧事象のまとめ

イロプロストの血管拡張作用により、全身血圧を低下させる可能性がある。主要投与期及び全試験期間において、重症度が高度、又は重篤な低血圧事象の発現割合は低く、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった。

2.7.4.2.1.4.2.4　失神

2.7.4.2.1.4.2.4.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.5.7.4、2.7.6.20.2.6.7.4

試験 15503 の長期投与（52 週間）において失神は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.2.4.2　国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.6、5.3.5.3.7

主要投与期

主要投与期の併合解析における、失神の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-44に示す。

失神は、イロプロスト群 131 例中 11 例（8.4%）、対照群／プラセボ群 135 例中 8 例（5.9%）に発現した。

重症度が高度の失神は、イロプロスト群 8 例（6.1%）、対照群／プラセボ群 1 例（0.7%）に認められた（5.3.5.3.6　IA-main/Table 57）。

重篤な失神は、イロプロスト群 7 例（5.3%）、対照群／プラセボ群 1 例（0.7%）に認められた（5.3.5.3.6　IA-main/Table 51）。治験薬と関連のある重篤な失神は、イロプロスト群の 4 例（3.1%）に認められた（5.3.5.3.6　IA-main/Table 69）。

表 2.7.4.2-44　併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における失神－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Syncope Preferred term	Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	11 (8.4)	8 (5.9)
Syncope　失神	11 (8.4)	8 (5.9)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.6　IA-main/Table 45

全試験期間

全試験期間の併合解析における、失神の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-45に示す。

失神は 192 例中 22 例（11.5%）に発現した。

重症度が高度の失神は 12 例（6.3%）に認められた（5.3.5.3.7　IA-all/Table 57）。

重篤な失神は 13 例（6.8%）に認められ（5.3.5.3.7　IA-all/Table 51）、治験薬と関連のある重篤な失神は 4 例（2.1%）に認められた（5.3.5.3.7　IA-all/Table 69）。

表 2.7.4.2-45　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における失神－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 Syncope Preferred term	Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	22 (11.5)
Syncope　失神	22 (11.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.7　IA-all/Table 45

失神のまとめ

労作性呼吸困難及び胸痛に加え、失神は PAH の症状の一つである。主要投与期に発現した失神の発現割合に群間で差は認められなかった（イロプロスト群 8.4%、対照群／プラセボ群 5.9%）。重症度が高度又は重篤な失神の発現割合は、イロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べてやや高かった（高度の失神はイロプロスト群 6.1%、対照群／プラセボ群 0.7%、重篤な失神は各 5.3%、0.7%）。なお、国外製造販売後試験では、被験者数も少なく、群間の差に一定の傾向はみられなかった（試験 C200-002：イロプロスト群 2.9%、プラセボ群 6.3%、試験 C200-006：各 9%、0%）。

データが得られた被験者では、失神は吸入後 2～9 時間に発現しており、これは血行動態では効果のトラフ時であると推定される（5.3.5.3.9　US_ISS/Table 26）。イロプロストを含むプロスタサイクリン系薬剤は全身性の血管拡張及び低血圧を誘発することが知られているが、イロプロストの吸入中又は吸入直後での失神は報告されていない。

全試験期間における失神の発現割合は 11.5%であった。また、長期継続投与期における失神の発現割合は、ME98008 で 15.4%（8／52 例）、試験 303045 で 7.0%（5／71 例）であった（付表 2.7.6.16-15、付表 2.7.6.21-7）。

2.7.4.2.1.4.2.5　　頻脈

2.7.4.2.1.4.2.5.1　　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.5.7.5、2.7.6.20.2.6.7.5

試験 15503 の長期投与（52 週間）において「頻脈」は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.2.5.2　　国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.6、5.3.5.3.7

主要投与期

主要投与期の併合解析における、「頻脈」の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-46に示す。

「頻脈」は、イロプロスト群 131 例中 6 例（4.6%）、対照群／プラセボ群 135 例中 5 例（3.7%）に発現した。

重症度が高度の「頻脈」は、イロプロスト群 1 例（0.8%）、対照群／プラセボ群 1 例（0.7%）に発現し、いずれの群でも上室性頻脈であった（5.3.5.3.6　IA-main/Table 57）。

重篤な「頻脈」は、イロプロスト群 3 例（2.3%）、対照群／プラセボ群 3 例（2.2%）に認められた。イロプロスト群では上室性頻脈が 2 例（1.5%）、発作性頻脈が 1 例（0.8%）に、対照群／プラセボ群では心房頻脈、上室性頻脈及び頻脈が各 1 例（0.7%）に発現した（5.3.5.3.6 IA-main/Table 51）。治験薬と関連のある重篤な「頻脈」はイロプロスト群では認められず、対照群／プラセボ群では 2 例（1.5%）に発現し、内訳は上室性頻脈及び頻脈が各 1 例（0.7%）であった（5.3.5.3.6　IA-main/Table 69）。

表 2.7.4.2-46　併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における「頻脈」－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Tachycardia Preferred term		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (4.6)	5 (3.7)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	1 (0.7)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (1.5)	1 (0.7)
Tachycardia	頻脈	3 (2.3)	3 (2.2)
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	1 (0.8)	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.6　IA-main/Table 45

全試験期間

全試験期間の併合解析における、「頻脈」の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-47に示す。

「頻脈」は、192 例中 13 例（6.8%）に発現した。

重症度が高度の「頻脈」は 2 例（1.0%）に認められ、心房粗動及び上室性頻脈が各 1 例（0.5%）であった（5.3.5.3.7　IA-all/Table 57）。

重篤な「頻脈」は 8 例（4.2%）に認められ、内訳は心房粗動 3 例（1.6%）、上室性頻脈 2 例（1.0%）、並びに心房細動、頻脈及び発作性頻脈が各 1 例（0.5%）であった（5.3.5.3.7　IA-all/Table 51）。治験薬と関連のある重篤な「頻脈」は認められなかった（5.3.5.3.7　IA-all/Table 69）。

表 2.7.4.2-47　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における「頻脈」－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 Tachycardia Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (6.8)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (1.0)
Atrial flutter	心房粗動	3 (1.6)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (1.0)
Tachycardia	頻脈	5 (2.6)
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	1 (0.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.7　IA-all/Table 45

「頻脈」のまとめ

主要投与期における重篤な「頻脈」の発現割合は、イロプロスト群で 2.3%、対照群／プラセボ群で 2.2%であり、両群で同程度であった。なお、潜在的に QT 延長に関連する有害事象の解析結果では、イロプロスト吸入に関連するシグナルは認められなかった。また、QTc 評価試験（試験 C200-004）でも、イロプロストによる心電図への明らかな影響は認められなかった（2.7.4.4.2.2、2.7.2.3.2.3 参照）。

2.7.4.2.1.4.2.6 血小板減少症

2.7.4.2.1.4.2.6.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.5.7.6、2.7.6.20.2.6.7.6

試験 15503 の長期投与（52 週間）において血小板減少症は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.2.6.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.6、5.3.5.3.7

主要投与期

主要投与期の併合解析における、血小板減少症の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-48に示す。

血小板減少症は、イロプロスト群ではみられず、対照群／プラセボ群の 135 例中 1 例（0.7%）に発現した。

重症度が高度又は重篤な血小板減少症は認められなかった（5.3.5.3.6 IA-main/Table 51、Table 57）。

表 2.7.4.2-48 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における血小板減少症－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 Thrombocytopenia Preferred term	Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	0	1 (0.7)
Thrombocytopenia 血小板減少症	0	1 (0.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 45

全試験期間

全試験期間の併合解析における、血小板減少症の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-49に示す。

血小板減少症は、192 例中 1 例（0.5%）に発現した。

重症度が高度又は重篤な血小板減少症は認められなかった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 57、Table 51）。

表 2.7.4.2-49 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における血小板減少症－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 Thrombocytopenia Preferred term		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (0.5)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 45

血小板減少症のまとめ

主要投与期及び全試験期間において、血小板減少症の発現割合は低く、重症度が高度の血小板減少症及び重篤な血小板減少症は発現しなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.2.1

試験 15266 で認められた TEAE を器官別大分類別に表 2.7.4.2-50に示す。

器官別大分類別の発現は、イロプロスト群の日本人集団では「神経系障害」が 2 例（22.2%）、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」が各 1 例（11.1%）であった。白人集団では「耳および迷路障害」、「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各 1 例（12.5%）であった。プラセボ群では、日本人集団では発現がなく、白人集団では「胃腸障害」が 1 例（33.3%）であった。

表 2.7.4.2-50 試験 15266 における TEAE（器官別大分類別）（SAF）

MedDRA ver. 14.0 System organ class		Japanese		Caucasian		Total
		Placebo (N=3) n (%)	Iloprost (N=9) n (%)	Placebo (N=3) n (%)	Iloprost (N=8) n (%)	(N=23) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		0	2 (22.2)	1 (33.3)	3 (37.5)	6 (26.1)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (11.1)	1 (33.3)	1 (12.5)	3 (13.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (22.2)	0	0	2 (8.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.3)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

引用元：5.3.3.1.1 A56356/ Table 14.3.1/5

2.7.4.2.1.5.2 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

2.7.4.2.1.5.2.1 主要投与期

参照項目：2.7.6.20.2.5.2

試験 15503 の主要投与期に認められた TEAE を器官別大分類別に表 2.7.4.2-51に示す。

発現割合が高い（20%以上）器官別大分類は、「神経系障害」（48.1%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33.3%）、「胃腸障害」（29.6%）及び「血管障害」（22.2%）であった。

表 2.7.4.2-51 試験 15503 における TEAE（器官別大分類別）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		25 (92.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.7)
Eye disorders	眼障害	1 (3.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (29.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (14.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (18.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7)
Investigations	臨床検査	3 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (7.4)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (48.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (33.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (18.5)
Vascular disorders	血管障害	6 (22.2)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/3

2.7.4.2.1.5.2.2 長期投与（52 週間）

参照項目：2.7.6.20.2.6.2

試験 15503 の長期投与（52 週間）に認められた TEAE を器官別大分類別に表 2.7.4.2-52に示す。

発現割合が高い（20%以上）器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（72.7%）、「胃腸障害」（63.6%）、「神経系障害」（54.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（40.9%）、「皮膚および皮下組織障害」（36.4%）、並びに「筋骨格系および結合組織障害」及び「血管障害」（各 27.3%）であった。

なお、長期継続投与期において発現割合が高い（20%以上）器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（59.1%）、「胃腸障害」（50.0%）及び「皮膚および皮下組織障害」（22.7%）であった（5.3.5.2.7 PH-38026/Table 16.1.9.1.2/2）。

表 2.7.4.2-52 試験 15503 における TEAE（器官別大分類別）－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class		Iloprost (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		22 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (13.6)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.5)
Eye disorders	眼障害	3 (13.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (63.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.5)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (72.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1)
Investigations	臨床検査	3 (13.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (27.3)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (54.5)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (13.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (40.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (36.4)
Vascular disorders	血管障害	6 (27.3)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第 52 週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められた TEAE を示す。

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/3

2.7.4.2.1.5.3 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

2.7.4.2.1.5.3.1 主要投与期の併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）

参照項目：5.3.5.3.6

主要投与期の併合解析における有害事象を器官別大分類別に表 2.7.4.2-53に示す。

いずれかの群で発現割合が 30%以上の器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（イロプロスト群 55.7%、対照群／プラセボ群 44.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（42.7%、41.5%）、「神経系障害」（38.9%、36.3%）、「血管障害」（38.9%、23.7%）、「胃腸障害」（37.4%、34.1%）、「感染症および寄生虫症」（32.1%、29.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（31.3%、23.0%）であった。

イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 10%以上高い器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（イロプロスト群 55.7%、対照群／プラセボ群 44.4%）及び「血管障害」（38.9%、23.7%）であった。イロプロスト群の発現割合が対照群／プラセボ群と比較して 10%以上低い器官別大分類はなかった。

表 2.7.4.2-53　併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象（器官別大分類別）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class		Iloprost N=131 n (%)	Control /Placebo N=135 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		120 (91.6)	118 (87.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (3.1)	6 (4.4)
Cardiac disorders	心臓障害	24 (18.3)	30 (22.2)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	12 (9.2)	17 (12.6)
Eye disorders	眼障害	9 (6.9)	4 (3.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	49 (37.4)	46 (34.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	56 (42.7)	56 (41.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (3.1)	7 (5.2)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	42 (32.1)	40 (29.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (2.3)	6 (4.4)
Investigations	臨床検査	31 (23.7)	23 (17.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (5.3)	12 (8.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	41 (31.3)	31 (23.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	0
Nervous system disorders	神経系障害	51 (38.9)	49 (36.3)
Psychiatric disorders	精神障害	13 (9.9)	12 (8.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (2.3)	9 (6.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	6 (4.6)	3 (2.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	73 (55.7)	60 (44.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	29 (22.1)	17 (12.6)
Social circumstances	社会環境	2 (1.5)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (1.5)	6 (4.4)
Vascular disorders	血管障害	51 (38.9)	32 (23.7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6　IA-main/Table 8

2.7.4.2.1.5.3.2 全試験期間の併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）

参照項目：5.3.5.3.7

全試験期間の併合解析における有害事象を器官別大分類別に表 2.7.4.2-54に示す。

発現割合が 30%以上の器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（64.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（55.2%）、「神経系障害」（51.6%）、「感染症および寄生虫症」（45.8%）、「胃腸障害」（44.3%）、「心臓障害」（37.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」（36.5%）、「血管障害」（35.9%）であった。

表 2.7.4.2-54 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象（器官別大分類別）－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class		Iloprost N=192 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		185 (96.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	16 (8.3)
Cardiac disorders	心臓障害	72 (37.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	23 (12.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	3 (1.6)
Eye disorders	眼障害	16 (8.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	85 (44.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	106 (55.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	9 (4.7)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	88 (45.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	15 (7.8)
Investigations	臨床検査	47 (24.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	22 (11.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	70 (36.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.1)
Nervous system disorders	神経系障害	99 (51.6)
Psychiatric disorders	精神障害	31 (16.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	14 (7.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	10 (5.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	123 (64.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	47 (24.5)
Social circumstances	社会環境	2 (1.0)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	20 (10.4)
Vascular disorders	血管障害	69 (35.9)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 8

2.7.4.2.1.5.4 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

2.7.4.2.1.5.4.1 試験 C200-002 の主要投与期

参照項目：2.7.6.18.2.3.3

試験 C200-002 の主要投与期に認められた有害事象を器官別大分類別に表 2.7.4.2-55に示す。

いずれかの群で発現割合が 30%以上の器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（イロプロスト群 68.6%、プラセボ群 40.6%）、「神経系障害」（62.9%、50.0%）、「全身障害および投与局所様態」（45.7%、43.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（45.7%、21.9%）、「胃腸障害」（37.1%、34.4%）、「血管障害」（34.3%、15.6%）であった。

イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上高い器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（イロプロスト群 68.6%、プラセボ群 40.6%）、「神経系障害」（62.9%、50.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（45.7%、21.9%）、「血管障害」（34.3%、15.6%）であり、イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上低い器官別大分類は、「精神障害」（8.6%、21.9%）であった。

表 2.7.4.2-55 試験 C200-002 における有害事象（器官別大分類別）－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Total patients with adverse events		35 (100.0)	29 (90.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.9)	3 (9.4)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (14.3)	6 (18.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.9)	0
Eye disorders	眼障害	0	2 (6.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (37.1)	11 (34.4)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	16 (45.7)	14 (43.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (22.9)	9 (28.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.9)	3 (9.4)
Investigations	臨床検査	3 (8.6)	5 (15.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (8.6)	4 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	16 (45.7)	7 (21.9)
Nervous system disorders	神経系障害	22 (62.9)	16 (50.0)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (8.6)	7 (21.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (8.6)	4 (12.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.9)	1 (3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (68.6)	13 (40.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (14.3)	5 (15.6)
Vascular disorders	血管障害	12 (34.3)	5 (15.6)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.3.2.1

2.7.4.2.1.5.4.2 試験 C200-002 の長期継続投与期

参照項目：2.7.6.22.2.3.3

試験 C200-002 の長期継続投与期に認められた有害事象を器官別大分類別に表 2.7.4.2-56に示す。

全体での発現割合が 30％以上の器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（65.0％）、「神経系障害」（50.0％）、「全身障害および投与局所様態」（48.3％）、「感染症および寄生虫症」（40.0％）、「胃腸障害」（31.7％）であった。

表 2.7.4.2-56 試験 C200-002 における有害事象（器官別大分類別）－長期継続投与期（ITT）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Total subjects with adverse events		27 (90.0)	26 (86.7)	53 (88.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (13.3)	6 (20.0)	10 (16.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Eye disorders	眼障害	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (43.3)	6 (20.0)	19 (31.7)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	13 (43.3)	16 (53.3)	29 (48.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (46.7)	10 (33.3)	24 (40.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (13.3)	3 (10.0)	7 (11.7)
Investigations	臨床検査	7 (23.3)	4 (13.3)	11 (18.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (26.7)	9 (30.0)	17 (28.3)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (43.3)	17 (56.7)	30 (50.0)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (13.3)	4 (13.3)	8 (13.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (56.7)	22 (73.3)	39 (65.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (13.3)	2 (6.7)	6 (10.0)
Vascular disorders	血管障害	7 (23.3)	10 (33.3)	17 (28.3)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, ITT: intent-to-treat

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.3.2.1

2.7.4.2.1.5.5 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

2.7.4.2.1.5.5.1 試験 C200-006 の主要投与期

参照項目：2.7.6.19.2.3.3

試験 C200-006 の主要投与期に認められた TEAE を器官別大分類別に表 2.7.4.2-57に示す。

イロプロスト群全体又はプラセボ群で発現割合が 30%以上の器官別大分類は、「神経系障害」（イロプロスト群全体 47%、プラセボ群 29%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（47%、43%）、「感染症および寄生虫症」（43%、36%）であった。

イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上高い器官別大分類は、「神経系障害」（イロプロスト群全体 47%、プラセボ群 29%）、「全身障害および投与局所様態」（26%、14%）、「血管障害」（26%、14%）、「胃腸障害」（25%、14%）、「精神障害」（11%、0%）であった。イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 10%以上低い器官別大分類はなかった。

表 2.7.4.2-57　試験 C200-006 における TEAE（器官別大分類別）－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [b]		24 (92)	22 (81)	46 (87)	14 (100)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (23)	2 (7)	8 (15)	1 (7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (4)	1 (4)	2 (4)	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (4)	1 (2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (35)	4 (15)	13 (25)	2 (14)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	9 (35)	5 (19)	14 (26)	2 (14)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (54)	9 (33)	23 (43)	5 (36)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4)	1 (4)	2 (4)	1 (7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4)	2 (7)	3 (6)	2 (14)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (23)	3 (11)	9 (17)	2 (14)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4)	0	1 (2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	14 (54)	11 (41)	25 (47)	4 (29)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (15)	2 (7)	6 (11)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (4)	1 (2)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (4)	1 (4)	2 (4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (54)	11 (41)	25 (47)	6 (43)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4)	3 (11)	4 (8)	1 (7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (4)	1 (4)	2 (4)	0
Vascular disorders	血管障害	8 (31)	6 (22)	14 (26)	2 (14)

AE: adverse event, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event.

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.3.1 Table 20

2.7.4.2.1.5.5.2 試験 C200-006 の長期継続投与期

参照項目：2.7.6.19.2.3.3.2

試験 C200-006 の長期継続投与期に認められた TEAE を器官別大分類別に表 2.7.4.2-58に示す。

全体での発現割合が 30%以上の器官別大分類は、「神経系障害」（50%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（50%）、「感染症および寄生虫症」（45%）であった。

表 2.7.4.2-58 試験 C200-006 における TEAE（器官別大分類別）－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [b]		23 (88)	30 (94)	53 (91)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (4)	3 (9)	4 (7)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (19)	7 (22)	12 (21)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (3)	1 (2)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (4)	0	1 (2)
Eye disorders	眼障害	1 (4)	1 (3)	2 (3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (23)	9 (28)	15 (26)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	7 (27)	10 (31)	17 (29)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4)	1 (3)	2 (3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (46)	14 (44)	26 (45)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (12)	1 (3)	4 (7)
Investigations	臨床検査	3 (12)	2 (6)	5 (9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4)	4 (13)	5 (9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (12)	7 (22)	10 (17)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4)	0	1 (2)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (54)	15 (47)	29 (50)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (15)	1 (3)	5 (9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (8)	0	2 (3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (54)	15 (47)	29 (50)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (12)	5 (16)	8 (14)
Surgical and medical procedures	外科及び内科処置	0	1 (3)	1 (2)
Vascular disorders	血管障害	7 (27)	5 (16)	12 (21)

AE: adverse event, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 19

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡例一覧、及びSAEを発現した被験者の一覧を表2.7.4.7-7～2.7.4.7-15に示す。

国内第Ⅰ相試験（試験15266）、国外第Ⅰ相試験（試験C200-004）及び国外第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験ME98051）では死亡及びSAEの報告はなかった。

国外Ⅱ相試験：

試験ME98008における死亡、SAE及び有害事象による中止に関する詳細は5.3.5.1.1 A02237/Section 14.3.4を参照のこと。

国内第Ⅲ相試験：

試験15503の主要投与期に死亡は報告されなかった。SAEに関する詳細は付表2.7.6.20-7、有害事象による中止に関する詳細は5.3.5.2.1　PH-37850/Section 15及び5.3.5.2.7　PH-38026/Section 15を参照のこと。

国外第Ⅲ相試験：

試験ME97218における死亡及びSAEに関する詳細は、付表2.7.6.16-23、付表2.7.6.16-24及び5.3.5.1.5　A02997/Section 14.3を参照のこと。有害事象による中止に関する詳細は付表2.7.6.16-11、付表2.7.6.16-19及び5.3.5.1.5　A02997/Section 14.3を参照のこと。

試験303045における死亡及びSAEに関する詳細は、付表2.7.6.21-15、付表2.7.6.21-16、5.3.5.2.2　A31289/Section 11.1及びSection 11.2を参照のこと。

製造販売後臨床試験：

国外Ⅱ相試験（試験C200-002）の主要投与期に死亡は報告されなかった。SAE及び有害事象による中止に関する詳細は5.3.5.1.8　C200-002/Section 14.3.9を参照のこと。試験C200-002の長期継続投与期における死亡、SAE及び有害事象による中止に関する詳細は5.3.5.2.5　C200-002ext/Section 14.3.3を参照のこと。

国外Ⅲ相試験（試験C200-006）における死亡、SAE及び有害事象による中止に関する詳細は5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.5を参照のこと。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.2.1

臨床検査値については、いずれの測定項目においても群別の平均値及び被験者ごとの検査値に、ベースラインから投与後に意味のある変化は認められず、治験薬投与後に異常が認められた被験者はいなかった。また、プラセボ群とイロプロスト群、又は日本人集団と白人集団の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.2 国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004

参照項目：2.7.6.12.2.1

試験 C200-004 では、臨床検査値に臨床的に意味のある投与開始前からの変化は認められなかった。

2.7.4.3.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.2.1

試験 ME98051 では、臨床検査値に臨床的に意味のある投与開始前からの変化は認められなかった。

2.7.4.3.4 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

2.7.4.3.4.1 主要投与期

参照項目：2.7.6.20.2.5.9

臨床検査（血液学的、生化学的、凝固系、尿）の各パラメータの平均値に関して、主要投与期を通して特に変化は認められなかった。

異常高値の発現割合が 20%を超えた血液学的パラメータは、好中球（52.6%）及び単球（45.8%）であった。また、異常低値の発現割合が 20%を超えた血液学的パラメータは、好塩基球（50.0%）、リンパ球（41.2%）及びヘマトクリット（26.1%）であった。

異常高値の発現割合が 20%を超えた血液生化学的パラメータは、血糖（33.3%）及び乳酸脱水素酵素（LDH）（33.3%）であり、異常低値の発現割合が 20%を超えた血液生化学的パラメータはなかった。

異常高値の発現割合が 20%を超えた凝固系パラメータは、プロトロンビン時間の国際標準化比（PT-INR）（22.2%）であり、異常低値の発現割合が 20%を超えた凝固系パラメータはなかった。

一部の項目について、追加解析を実施した（5.3.5.2.1 PH-37850/Table 16.1.9.5.1/1～16.1.9.5.1/4）。ヘマトクリット、ヘモグロビン及び好中球について、基準値下限の 0.75 倍未満の値を示した被験者はいなかった。血小板数では基準値下限の 0.75 倍未満の値を示した被験者が 2 例であった。これら 2 例の血小板数（基準値下限に対する比）について、1 例（被験者番号 200150007）では投与前が 0.76 倍、最低値が 0.60 倍（第 12 週）であり、他の 1 例（被験者番号 200170001）では投与前が 0.54 倍、最低値が 0.50 倍（第 4 週）であった。AST、ALT、ALP 及びビリルビンについて、基準値上限の 3 倍を超える値を示した被験者はいなかった。また、クレアチニンについて、基準値上限の 1.5 倍を超える値を示した被験者もいなかった。

2.7.4.3.4.2 長期投与（52 週間）

参照項目：2.7.6.20.2.6.8

臨床検査（血液学的、生化学的、凝固系、尿）の各パラメータの平均値に関して、第 52 週までに特に変化は認められなかった。

異常高値の発現割合が 20％を超えた血液学的パラメータは、好中球（68.8％）及び単球（50.0％）であった。また、異常低値の発現割合が 20％を超えた血液学的パラメータは、リンパ球（64.3％）、好塩基球（50.0％）、ヘマトクリット（40.0％）、ヘモグロビン（35.3％）及び白血球（25.0％）であった。

異常高値の発現割合が 20％を超えた血液生化学的パラメータは LDH（69.2％）、血糖（47.1％）、AST（33.3％）、クロール（28.6％）、CRP（29.4％）及び尿酸（23.5％）であった。また、異常低値の発現割合が 20％を超えた血液生化学的パラメータは、アルブミン（33.3％）、カリウム（28.6％）、総蛋白（25.0％）及びカルシウム（21.1％）であった。

異常高値又は異常低値の発現割合が 20％を超えた凝固系パラメータはなかった。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、好中球、血小板数、AST、ALT、ALP、ビリルビン及びクレアチニンについて、主要投与期と同様に解析を実施した（5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.4/47～14.3.4/50）。

基準値下限の 0.75 倍未満の値を示した被験者は 4 例（18.2％）であり、その内訳はヘマトクリット 1 例、ヘモグロビン 1 例及び血小板数 3 例であり、好中球では認められなかった。

1 例（被験者番号 200110003）では投与前のヘマトクリット及びヘモグロビンがいずれも基準値下限の 0.97 倍であったのに対し、第 52 週ではそれぞれ 0.74 倍及び 0.70 倍であった。

血小板数については、2 例では主要投与期にも基準値下限の 0.75 倍未満の値が認められていた。そのうち 1 例（200150007）には第 16 週にも 0.63 倍の値が認められたが、その後の測定では基準値下限の 0.75 倍未満の値は認められなかった。別の 1 例（被験者番号 200170001）では、試験期間を通して低値であり、最低値は 0.47 倍（第 16 週）であった。更に 1 例（被験者番号 200010001）では、長期継続投与期に新たに基準値下限の 0.75 倍未満の値が認められ、投与前が 0.65 倍、第 52 週が 0.68 倍であった。

AST、ALT、ALP 及びビリルビンについて、基準値上限の 3 倍を超える値を示した被験者はいなかった。また、クレアチニンについて、基準値上限の 1.5 倍を超える値を示した被験者もいなかった。

2.7.4.3.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.9

臨床的に意味のある変化を評価するため、以下の臨床検査項目について検討を行った。なお、試験 ME98008 において割付けされたが、イロプロスト投与又は一般的治療（対象薬群）が行われた記録が症例報告書になかった 4 例（イロプロスト群 2 例、対照群／プラセボ群 2 例）は解析から除外した（5.3.5.3.9 US_ISS/Section 1.3）。

臨床検査項目：好中球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン及びクレアチニン

併合解析において、異常変動を示した被験者数及び被験者の割合を表 2.7.4.3-1に示す。

主要投与期において、肝臓関連の生化学検査値の基準範囲上限の 3 倍超の異常変動が、イロプロスト群の 3 例、対照群／プラセボ群の 7 例に認められた。血清クレアチニンの基準範囲上限の 1.5 倍超の異常変動が、イロプロスト群の 4 例、対照群／プラセボ群の 9 例に認められた。血液学的検査では、イロプロスト群の 7 例、対照群／プラセボ群の 5 例に異常変動が認められた。

表 2.7.4.3-1 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における主な臨床検査値の異常変動 －主要投与期（SAF）

Assay	Criterion	Iloprost N=129 n (%)	Placebo/Control N=133 n (%)
	Chemistry		
ALT			
	> 3 x ULN	2 (2)	2 (2)
	> 5 x ULN	2 (2)	1 (1)
	> 8 x ULN	1 (1)	0
AST			
	> 3 x ULN	2 (2)	3 (2)
	> 5 x ULN	1 (1)	1 (1)
	> 8 x ULN	0	0
Alkaline Phosphatase			
	> 3 x ULN	1 (1)	0
	> 5 x ULN	0	0
	> 8 x ULN	0	0
Bilirubin - total			
	> 3 x ULN	0	4 (3)
	> 5 x ULN	0	2 (2)
	> 8 x ULN	0	0
Creatinine	> 1.5 x ULN	4 (3)	9 (7)
	Hematology		
Overall	Overall	7 (5)	5 (4)
Neutrophils	< 0.5 x LLN	0	0
Hemoglobin	< 0.75 x LLN	2 (2)	2 (2)
Hematocrit	< 0.75 x LLN	0	1 (1)
Platelets	< 0.75 x LLN	5 (4)	3 (2)

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ULN: upper limit of normal, LLN: lower limit of normal, SAF: safety analysis set.

引用元：5.3.5.3.9 US_ISS/ISS Table I6.3

肝機能検査値の異常変動

肝機能検査（ALT、AST、ALP、総ビリルビン）では、主要投与期において 10 例に基準範囲上限の 3 倍超の異常変動が認められ、うち 3 例はイロプロスト群、7 例は対照群／プラセボ群であった。

肝機能検査で基準範囲上限の 3 倍超の異常変動が認められたイロプロスト群の被験者について、各検査値を表 2.7.4.3-2に示す。いずれの被験者でも、肝酵素又は総ビリルビンの増加とイロプロスト投与との関連性は考えにくい。

被験者番号 97218-62 では、ヘパリン誘発性アレルギーが発現し、肝機能検査値の急な上昇を伴った。第 16 週の追跡調査来院時までに、ALT 及び AST は基準範囲内に戻った（それぞれ 18U/L 及び 12U/L）。被験者番号 97218-237 では、ベースラインで ALP 高値（668U/L）が認められた。ALP 高値は肝臓うっ血によるものと考えられ、試験期間中持続し、第 16 週でも高値のままであった（549U/L）。被験者 98008-122 は詳細不明の肝炎の既往があった。本被験者はイロプロストの投与を 2 年間受けた。2 年目の検査時にも ALT は高値を持続しており、ALT は 160U/L、AST は 54U/L であった。

いずれの群でも、Hy's lawの基準に合致する被験者はなかった。

表 2.7.4.3-2 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるイロプロスト群で肝機能検査が基準範囲上限の 3 倍超の被験者一覧－主要投与期（SAF）

Study	Pat. No.	Age (years) /Gender/Race	Lab Test	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	ULN	Sponsor Comments
97218	62	48 /Female /Caucasian	*ALT (U/L)*	8	22	24	146	19	Probably heparin induced allergic reaction at injection site
			AST (U/L)	9	14	13	81	15	
			Bilirubin - total (μmol/L)	12.0	6.8	6.8	6.8	18.8	
			Alk phos (U/L)	149	226	307	348	170	
97218	237	61 /Female /Caucasian	ALT (U/L)	12	10	19	15	19	
			AST (U/L)	15	13	19	19	15	
			Bilirubin (μmol/L)	22.2	22.2	22.2	22.2	18.8	
			Alk phos (U/L)	668	593	774	706	170	Alk phos level compatible with hepatic distension
98008	122	46 /Female /Caucasian	*ALT (U/L)*	106	173	124	139	17	Chronic hepatitis of unknown origin
			AST (U/L)	36	55	42	44	18	
			Bilirubin (μmol/L)	15.4	6.8	13.7	20.5	17.1	
			Alk phos (U/L)	80	99	77	68	170	

ALT: alanine aminotransferase, Alk phos: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, SAF: safety analysis set, ULN: upper limit of normal.

基準範囲上限の 3 倍超であった臨床検査項目は斜体で示した。

引用元：5.3.5.3.9 US_ISS/ISS Listing I11.1

腎機能検査値の異常変動

試験期間中に血清クレアチニンの高値（基準範囲上限の 1.5 倍超）が、イロプロスト群の 4 例（被験者番号：97218-79、97218-135、97218-238、97218-258）及び対照群／プラセボ群の 9 例に認められた。そのうち、ベースライン値が基準範囲上限の 1.5 倍以下であった被験者が、イロプロスト群 2 例、対照群／プラセボ群 7 例、ベースラインでも高値であった被験者が、イロプロスト群 2 例、対照群／プラセボ群 2 例であった。

試験期間中に血清クレアチニンの高値が認められたイロプロスト群の 4 例について、クレアチニン値を表 2.7.4.3-2に示す。4 例中 3 例には腎機能障害の既往はなく、1 例（被験者番号 97218-135）は慢性腎機能障害の既往を有した。

表 2.7.4.3-3 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるイロプロスト群でクレアチニン（μmol/L）が基準範囲上限の 1.5 倍超の被験者一覧－主要投与期（SAF）

Study	Pat. No.	Age (years) /Gender/Race	Lab Test (Unit)	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	ULN	Sponsor Comments
97218	79	59 /Male /Caucasian	Creatinine (μmol/L)	123.8	114.9	132.6	194.5	123.8	Creatinine value at Week 12 is >1.5 x ULN.
97218	135	68 /Female /Caucasian	Creatinine (μmol/L)	132.6	159.1	150.3	132.6	97.2	History of chronic renal failure. Creatinine values at Weeks 4 and 8 are > 1.5 x ULN.
97218	238	60 /Female /Caucasian	Creatinine (μmol/L)	194.5	159.1	176.8	203.3	97.2	Creatinine values at Week 4 and 8 are > 1.5 x ULN, and at Weeks 0 and 12 are > 2 x ULN.
97218	258	66 /Female /Caucasian	Creatinine (μmol/L)	150.3	150.3	132.6	194.5	97.2	Creatinine values at Weeks 0, 4, and 8 are > 1.5 x ULN, and at Week 12 is > 2x ULN.

SAF: safety analysis set, ULN: upper limit of normal

引用元：5.3.5.3.9 US_ISS/ISS Listing I11.1

血液学的検査値の異常変動

主要投与期にヘモグロビン、ヘマトクリット又は血小板数に異常値が認められたイロプロスト群の被験者について、検査値を表 2.7.4.3-4に示す。

7 例で異常値が認められた。いずれの被験者でもベースラインでも異常値（低値）がみられ、試験期間を通して低値が持続した。特に悪化はみられなかった。

表 2.7.4.3-4 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるイロプロスト群でヘモグロビン（g/dL）、ヘマトクリット（L/L）又は血小板数（10^9/L）に異常値が認められた被験者一覧－主要投与期（SAF）

Study	Pat. No.	Age (years) /Gender/Race	Lab Test (Unit)	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	LLN
97218	3	52 /Female /Caucasian	Platelets (10^9/L)	86	98	107	85	140
97218	79	59 /Male /Caucasian	Hemoglobin (g/dL)	9.5	9.6	10.7	9.3	14.0
97218	126	42 /Male /Caucasian	Platelets (10^9/L)	107	92	113	105	140
97218	178	33 /Male /Caucasian	Platelets (10^9/L)	102	115	101	90	140
97218	310	37 /Female /Caucasian	Platelets (10^9/L)	100	106	106	82	140
97218	444	26 /Male /Caucasian	Platelets (10^9/L)	107	97	83	101	140
98008	601	30 /Male /Caucasian	Hemoglobin (g/dL)	11.7	10.5	N/A	9.9	14.0

LLN: lower limit of normal, N/A：not applicable, SAF: safety analysis set.
引用元：5.3.5.3.9 US_ISS//ISS Listing I11.2

個別試験の結果

試験 ME98008（国外第Ⅱ相試験）では、主要投与期及び全試験期間の臨床検査値の平均値、中央値、最小値及び最大値に、イロプロスト群及び対照群のいずれも臨床的に意味のある経時的な変化はみられなかった。主要投与期において、ベースラインで基準値内であった臨床検査値が治験薬投与後に基準値範囲外となった被験者は、いずれの群でも数例のみであった。（2.7.6.16.2.3.8.1 参照）。

試験 ME97218（国外第Ⅲ相試験、主要投与期）では、ベースラインにおいていくつかの臨床検査値の平均値が基準範囲外であったが、臨床検査の各パラメータの平均値に関して、いずれの群においても、試験期間を通して特に変化の傾向は認められなかった。イロプロスト群で有害事象として報告された他のすべての臨床検査異常は、主要投与期で 1 例に発現した血清 GOT 増加を除

き、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連性は考えにくい」又は「関連なし」と判定された（2.7.6.17.2.3.9 参照）。

試験 303045（国外第Ⅲ相試験、長期継続投与期）では臨床検査は実施しなかった（2.7.6.21.2.3.9 参照）。

まとめ

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の臨床検査値（生化学検査及び血液学的検査）について、いずれの群でも臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められず、群間でも臨床的に意味のある差は認められなかった。

これらの試験の併合解析において、いずれの群でも臨床検査の異常値が数例に認められた。PAH 患者で PAH に起因する臨床検査値異常がみられることがあるため、これは予期されることであった。進行性の PAH 及び右心不全を有する患者では、原疾患又は併用薬の影響により肝臓うっ血を発現し、肝障害及び肝酵素増加が起こる可能性がある。利尿薬の投与を受けている患者では、クレアチニン増加を伴う腎機能異常が生じることがある。肝機能検査値（ALT、AST、ALP）が基準範囲上限の 3 倍超であった被験者は、イロプロスト群では 3 例、対照群／プラセボ群では 7 例であった。イロプロスト群の 3 例のうち、1 例は 1978 年から肝硬変を有し、1 例ではヘパリン誘発性アレルギーによる肝機能検査値の急な上昇が認められ、1 例ではベースラインでも認められた ALP 高値が試験期間中持続した。Hy's law の基準に合致する被験者はなかった。

2.7.4.3.6 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

参照項目：2.7.6.18.2.3.8、2.7.6.22.2.3.8

主要投与期、長期継続投与期共に、両群における臨床検査値のいずれの測定項目についても、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.4.3.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

参照項目：2.7.6.19.2.3.8

主要投与期、長期継続投与期共に、臨床検査値のいずれの測定項目についても臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 国内第Ⅰ相試験：試験 15266

参照項目：2.7.6.3.2.1

バイタルサインについては、いずれの測定項目においても群別の平均値及び被験者ごとの検査値に、ベースラインから投与後に意味のある変化は認められず、治験薬投与後に異常が認められ

た被験者はいなかった。また、プラセボ群とイロプロスト群、又は日本人と白人の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.4.1.2　国外第Ⅰ相試験：試験 C200-004

参照項目：2.7.6.12.2.1

試験 C200-004 では、バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.3　国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 ME98051

参照項目：2.7.6.1.2.1

試験 ME98051 では、イロプロスト吸入後にわずかな全身血圧の低下が観察されたが、イロプロストの既知の薬理作用によるものと考えられ、安全性に関する懸念はなかった。

2.7.4.4.1.4　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

2.7.4.4.1.4.1　主要投与期

参照項目：2.7.6.20.2.5.10.1

試験 15503 の主要投与期で TEAE とされたバイタルサインの異常は、発熱（1 例）、血圧低下（3 例）及び低血圧（1 例）であり、血圧低下及び低血圧は治験薬と関連のある TEAE であった（2.7.6.20.2.4 参照）。

第 1 日目において、各吸入直後に収縮期血圧及び拡張期血圧は低下し（各吸入前値からの平均変化量：収縮期血圧は－9.6～－2.8mmHg、拡張期血圧は－9.7～－3.8mmHg）、脈拍数は増加したが（3.3～5.3bpm）、各吸入後 15 分でほぼ吸入前のレベルまで回復した（表 2.7.4.4-1～表 2.7.4.4-3）。

表 2.7.4.4-1 試験 15503 における収縮期血圧（mmHg）及び各投与前値からの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Day 1	Pre 1st	27	105.8	11.6	85	107.0	128
	0min post 1st	27	103.0	18.9	73	102.0	159
	15min post 1st	27	102.7	13.9	87	99.0	141
	Pre 2nd	27	102.1	10.8	83	103.0	124
	0min post 2nd	27	92.5	12.2	66	92.0	116
	15min post 2nd	27	100.7	9.5	85	102.0	124
	Pre 3rd	24	102.4	12.0	82	102.5	128
	0min post 3rd	24	96.5	13.7	72	95.5	125
	15min post 3rd	24	101.8	12.0	81	101.5	140
Week 4	Pre	24	108.5	15.3	81	107.0	142
	Post	24	104.0	16.6	77	103.5	154
Week 12	Pre	23	105.5	19.0	80	104.0	166
	Post	23	100.0	17.2	80	97.0	156
Change from pre-inhalation							
Day 1	Pre 1st						
	0min post 1st	27	-2.8	15.9	-26	-4.0	31
	15min post 1st	27	-3.1	11.5	-27	-5.0	28
	Pre 2nd						
	0min post 2nd	27	-9.6	11.7	-37	-9.0	13
	15min post 2nd	27	-1.4	9.3	-18	-2.0	15
	Pre 3rd						
	0min post 3rd	24	-5.9	12.0	-28	-4.0	15
	15min post 3rd	24	-0.5	13.5	-22	-1.0	30
Week 4	Pre						
	Post	24	-4.4	10.3	-24	-5.5	18
Week 12	Pre						
	Post	23	-5.5	8.9	-26	-4.0	11

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD; standard deviation

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.1/4

表 2.7.4.4-2 試験 15503 における拡張期血圧（mmHg）及び各投与前値からの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Day 1	Pre 1st	27	65.7	10.7	49	65.0	92
	0min post 1st	27	61.9	14.8	42	58.0	97
	15min post 1st	27	61.5	11.9	44	59.0	94
	Pre 2nd	27	61.3	11.3	43	60.0	93
	0min post 2nd	27	51.6	9.9	32	51.0	70
	15min post 2nd	27	61.2	10.2	42	58.0	80
	Pre 3rd	24	62.0	10.9	40	62.0	88
	0min post 3rd	24	56.8	11.7	38	55.5	81
	15min post 3rd	24	60.7	9.8	47	60.0	83
Week 4	Pre	24	65.0	11.5	40	64.5	87
	Post	24	60.3	10.6	39	60.0	78
Week 12	Pre	23	63.0	13.5	36	63.0	96
	Post	23	57.7	12.4	41	55.0	94
Change from pre-inhalation							
Day 1	Pre 1st						
	0min post 1st	27	-3.8	10.8	-19	-4.0	34
	15min post 1st	27	-4.2	7.2	-20	-5.0	6
	Pre 2nd						
	0min post 2nd	27	-9.7	8.8	-28	-6.0	1
	15min post 2nd	27	-0.1	7.4	-20	1.0	14
	Pre 3rd						
	0min post 3rd	24	-5.2	8.8	-25	-5.0	11
	15min post 3rd	24	-1.3	8.2	-20	-1.0	13
Week 4	Pre						
	Post	24	-4.7	6.1	-18	-5.0	6
Week 12	Pre						
	Post	23	-5.3	5.2	-16	-5.0	5

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD; standard deviation

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.1/5

表 2.7.4.4-3 試験 15503 における脈拍数（bpm）及び各投与前値からの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Day 1	Pre 1st	27	72.2	12.8	52	71.0	102
	0min post 1st	27	75.5	12.9	57	75.0	107
	15min post 1st	27	70.7	13.0	50	68.0	103
	Pre 2nd	27	70.3	11.1	52	70.0	93
	0min post 2nd	27	75.6	10.6	56	75.0	98
	15min post 2nd	27	70.4	11.7	49	71.0	96
	Pre 3rd	24	74.6	11.0	57	72.5	93
	0min post 3rd	24	78.3	9.7	61	75.5	96
	15min post 3rd	24	73.3	11.4	54	75.0	96
Week 4	Pre	24	75.5	13.5	55	72.0	96
	Post	24	78.2	13.5	55	79.5	106
Week 12	Pre	23	73.3	14.2	56	70.0	107
	Post	23	76.0	14.1	56	76.0	103
Change from pre-inhalation							
Day 1	Pre 1st						
	0min post 1st	27	3.3	9.2	-12	3.0	39
	15min post 1st	27	-1.6	7.4	-11	-3.0	25
	Pre 2nd						
	0min post 2nd	27	5.3	7.2	-15	5.0	18
	15min post 2nd	27	0.1	6.7	-20	1.0	13
	Pre 3rd						
	0min post 3rd	24	3.7	7.0	-9	3.0	16
	15min post 3rd	24	-1.3	6.4	-14	-1.0	12
Week 4	Pre						
	Post	24	2.8	8.9	-21	3.0	17
Week 12	Pre						
	Post	23	2.7	10.7	-27	4.0	33

bpm: beats per minute, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD; standard deviation.
引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.1/6

2.7.4.4.1.4.2 長期継続投与期

参照項目：2.7.6.20.2.6.9.1

試験 15503 の長期継続投与期において、TEAE とされたバイタルサインの異常はなかった。

血圧及び脈拍数の値及びベースラインからの変化量の平均値に主要投与期と比較して大きな変化はなく、長期継続投与期を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

血圧については、各吸入後に低下は認められたが、第 52 週のイロプロスト吸入前の平均値はベースラインとほぼ同様であった（表 2.7.4.4-4～表 2.7.4.4-6）。

表 2.7.4.4-4 試験 15503 における収縮期血圧（mmHg）及びベースライン又は各投与前値からの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		22	112.7	17.4	86	106.0	155
Day 1	Pre 1st	22	104.0	11.5	85	101.0	128
	0MIN POST 1st	22	103.6	19.5	73	101.0	159
	15MIN POST 1st	22	102.8	14.0	87	97.5	141
	PRE 2nd	22	102.2	11.3	83	101.5	124
	0MIN POST 2nd	22	93.2	11.3	67	90.5	116
	15MIN POST 2nd	19	100.0	10.0	85	99.0	124
	PRE 3rd	19	103.5	12.8	82	104.0	128
	0MIN POST 3rd	19	96.9	13.8	78	95.0	125
	15MIN POST 3rd	22	102.3	13.2	81	102.0	140
DAY 8		22	108.2	17.0	82	104.0	140
WEEK 4	PRE	22	107.8	15.5	81	106.5	142
	POST	22	104.1	17.2	77	103.5	154
WEEK 8		22	108.1	13.0	89	104.5	136
WEEK 12	PRE	22	105.6	19.4	80	104.5	166
	POST	22	100.1	17.6	80	97.0	156
Week 16		22	106.3	12.2	88	106.0	144
Week 28		18	110.7	15.9	87	111.0	142
Week 40		18	109.7	16.0	88	106.0	146
Week 52	Pre	17	110.7	15.5	83	110.0	141
	Post	17	106.9	16.5	78	105.0	144
Follow-up		5	107.6	13.2	95	104.0	130
Last visit		22	107.1	15.5	78	104.5	144
Change from Baseline							
DAY 1	PRE 1st	22	-8.7	14.4	-34	-10.0	15
	0MIN POST 1st	22	-9.1	17.7	-54	-5.5	26
	15MIN POST 1st	22	-10.0	11.1	-33	-10.0	11
	PRE 2nd	22	-10.5	14.1	-42	-9.5	9
	0MIN POST 2nd	22	-19.5	16.2	-61	-18.0	6
	15MIN POST 2nd	22	-12.7	12.5	-34	-14.0	8
	PRE 3rd	19	-7.2	15.8	-44	-6.0	14
	0MIN POST 3rd	19	-13.7	16.5	-41	-14.0	19
	15MIN POST 3rd	19	-8.4	15.5	-34	-12.0	34
DAY 8		22	-4.5	13.0	-38	-4.0	16
WEEK 4	PRE	22	-5.0	11.3	-30	-5.0	18
	POST	22	-8.6	10.8	-31	-11.0	12
WEEK 8		22	-4.6	12.9	-38	1.0	12
WEEK 12	PRE	22	-7.1	10.9	-30	-6.0	18
	POST	22	-12.6	12.0	-38	-10.5	5
Week 16		22	-6.4	13.3	-32	-5.0	14
Week 28		18	-0.4	14.3	-22	-6.0	22
Week 40		18	-1.3	12.5	-24	-0.5	19
Week 52	Pre	17	-0.6	12.2	-20	0.0	20
	Post	17	-4.4	11.8	-23	-5.0	12
Follow-up		5	-9.8	22.3	-31	-20.0	24
Last visit		22	-5.6	14.3	-31	-7.5	24
Change from pre-inhalation							
Week 52		17	-3.8	9.1	-19	-5.0	10

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.5.1/1, Table 14.3.5.1/4

表 2.7.4.4-5 試験 15503 における拡張期血圧（mmHg）及びベースライン又は各投与前値からの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		22	68.1	13.6	46	67.5	104
DAY 1	PRE 1st	22	64.6	11.0	49	63.0	92
	0MIN POST 1st	22	61.3	15.0	45	57.5	97
	15MIN POST 1st	22	60.7	12.3	44	59.0	94
	PRE 2nd	22	61.4	12.5	43	60.0	93
	0MIN POST 2nd	22	51.9	9.7	36	50.0	70
	15MIN POST 2nd	22	59.6	10.3	42	57.0	80
	PRE 3rd	19	62.1	12.1	40	62.0	88
	0MIN POST 3rd	19	56.4	11.4	38	55.0	81
	15MIN POST 3rd	19	60.2	10.4	47	57.0	83
DAY 8		22	64.8	10.7	44	68.0	80
WEEK 4	PRE	22	64.4	11.0	40	64.5	87
	POST	22	59.9	10.8	39	60.0	78
WEEK 8		22	62.3	8.9	51	61.0	77
WEEK 12	PRE	22	62.7	13.7	36	61.0	96
	POST	22	57.8	12.7	41	55.0	94
Week 16		22	63.4	9.0	50	60.5	78
Week 28		18	61.6	13.0	42	59.5	88
Week 40		18	62.8	10.9	39	61.5	85
Week 52	Pre	17	65.0	12.8	47	60.0	95
	Post	17	64.5	12.0	48	61.0	89
Follow-up		5	61.6	7.5	50	62.0	70
Last visit		22	63.8	11.0	48	61.5	89
Change from Baseline							
DAY 1	PRE 1st	22	-3.5	11.7	-28	-3.0	16
	0MIN POST 1st	22	-6.8	14.0	-40	-7.5	31
	15MIN POST 1st	22	-7.4	11.3	-39	-7.5	17
	PRE 2nd	22	-6.7	10.2	-31	-7.0	22
	0MIN POST 2nd	22	-16.2	11.2	-43	-13.5	-1
	15MIN POST 2nd	22	-8.5	13.5	-43	-7.5	21
	PRE 3rd	19	-5.9	13.3	-35	-8.0	20
	0MIN POST 3rd	19	-11.6	15.3	-42	-12.0	22
	15MIN POST 3rd	19	-7.9	14.8	-41	-6.0	24
DAY 8		22	-3.3	11.8	-36	-2.0	17
WEEK 4	PRE	22	-3.7	11.9	-29	-2.0	18
	POST	22	-8.2	10.6	-31	-7.5	8
WEEK 8		22	-5.8	10.9	-34	-6.5	9
WEEK 12	PRE	22	-5.4	8.7	-28	-5.0	16
	POST	22	-10.3	9.3	-33	-10.5	14
Week 16		22	-4.7	13.0	-40	-3.0	13
Week 28		18	-3.8	12.0	-28	-3.0	11
Week 40		18	-2.7	9.1	-16	-1.5	13
Week 52	Pre	17	-0.8	9.9	-19	2.0	15
	Post	17	-1.4	10.3	-21	-4.0	26
Follow-up		5	-14.2	19.0	-42	-12.0	11
Last visit		22	-4.3	13.4	-42	-5.0	26
Change from pre-inhalation							
Week 52	Post	17	-0.5	9.9	-19	1.0	20

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.5.1/2, Table 14.3.5.1/5

表 2.7.4.4-6 試験 15503 における脈拍数（bpm）及びベースライン又は各投与前値からの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		22	73.0	11.7	53	75.0	91
DAY 1	PRE 1st	22	69.4	10.8	52	69.5	88
	0MIN POST 1st	22	73.5	11.6	57	72.5	100
	15MIN POST 1st	22	68.6	11.6	50	68.0	90
	PRE 2nd	22	69.0	10.8	52	69.5	90
	0MIN POST 2nd	22	74.1	10.1	56	74.5	93
	15MIN POST 2nd	22	68.5	11.3	49	68.0	90
	PRE 3rd	19	73.2	10.6	57	73.0	93
	0MIN POST 3rd	19	76.5	8.9	61	75.0	95
	15MIN POST 3rd	19	70.8	10.7	54	72.0	88
DAY 8		22	74.3	10.7	57	76.0	99
WEEK 4	PRE	22	74.0	13.1	55	70.0	96
	POST	22	77.5	13.6	55	78.5	106
WEEK 8		22	79.5	12.3	60	76.0	108
WEEK 12	PRE	22	73.4	14.5	56	69.5	107
	POST	22	76.3	14.4	56	76.5	103
Week 16		22	77.3	11.7	57	77.0	103
Week 28		18	72.7	10.7	55	73.0	93
Week 40		18	72.3	14.1	53	70.0	97
Week 52	Pre	17	69.9	8.3	61	68.0	87
	Post	17	69.5	11.1	57	66.0	95
Follow-up		5	87.6	12.9	70	85.0	103
Last visit		22	73.6	13.6	57	69.0	103
Change from Baseline							
DAY 1	PRE 1st	22	-3.6	14.1	-36	-2.5	21
	0MIN POST 1st	22	0.5	14.3	-31	4.0	21
	15MIN POST 1st	22	-4.3	13.1	-35	-4.5	15
	PRE 2nd	22	-4.0	12.1	-31	-1.0	15
	0MIN POST 2nd	22	1.2	12.4	-28	4.0	23
	15MIN POST 2nd	22	-4.4	12.2	-33	-4.0	12
	PRE 3rd	19	-1.4	13.5	-28	2.0	18
	0MIN POST 3rd	19	1.8	11.2	-21	0.0	21
	15MIN POST 3rd	19	-3.8	11.5	-32	-4.0	13
DAY 8		22	1.3	12.5	-25	2.0	29
WEEK 4	PRE	22	1.1	12.2	-24	2.5	20
	POST	22	4.5	15.4	-25	7.5	31
WEEK 8		22	6.5	14.4	-22	6.0	42
WEEK 12	PRE	22	0.4	13.8	-30	0.5	23
	POST	22	3.3	14.2	-32	5.0	33
Week 16		22	4.4	14.6	-23	4.0	36
Week 28		18	-0.5	14.3	-30	-1.0	27
Week 40		18	-0.8	14.7	-31	3.5	23
Week 52	Pre	17	-2.4	11.3	-27	-1.0	21
	Post	17	-2.8	12.7	-23	-1.0	20
Follow-up		5	12.4	18.8	-18	13.0	32
Last visit		22	0.7	15.2	-23	2.5	32
Change from pre-inhalation							
Week 52	Post	17	-0.4	9.2	-26	0.0	15

bpm: beats per minute, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.5.1/3, 14.3.5.1/6

2.7.4.4.1.5 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.9

ベースラインの収縮期血圧の平均値±SD はイロプロスト群で 118.9±16.01mmHg、対照群／プラセボ群で 117.2±16.73mmHg、拡張期血圧はそれぞれ 76.1±11.1mmHg、74.3±10.91mmHg であった。治験薬投与終了時の収縮期血圧はベースラインに比べ、イロプロスト群 0.7mmHg の低下、対照群／プラセボ群で 1.4mmHg の低下を示し、拡張期血圧はそれぞれ 0.2mmHg の低下、1.0mmHg の上昇であった。ベースラインの脈拍数の平均値±SD は、イロプロスト群で 82.4±11.9bpm、対照群／プラセボ群で 81.0±12.0bpm であった。治験薬投与終了時の脈拍数はベースラインに比べ、イロプロスト群で 0.7bpm の減少、対照群／プラセボ群で 3.2bpm の増加であった。いずれの群でも、血圧及び脈拍数の平均値に試験期間を通して経時的な変化は認められなかった。イロプロスト吸入後に収縮期及び拡張期血圧の平均値にわずかな低下が認められたが、対照群／プラセボ群では特に変化は認められなかった。脈拍数の平均値には、いずれの群でも特に変化は認められなかった（5.3.5.3.9 US_ISS/ISS Table I5.1）。

脈拍数又は血圧が、ベースラインから第 12 週までに 20%超の変動が認められた被験者数及び被験者の割合を表 2.7.4.4-7に示す。

血圧の変動を示した被験者の割合は、イロプロスト群と対照群／プラセボ群で同程度であった。脈拍数では、20%超の上昇を示した被験者の割合は、イロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べて低かった。

表 2.7.4.4-7 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるバイタルサインの 20%超の変動－主要投与期（SAF）

	Iloprost (n=129) n (%)	Placebo/Control (n=133) n (%)
Change from Baseline to Week 12: Pre-Inhalation Values		
Systolic Blood Pressure		
> 20% Decrease	5 (5%)	6 (7%)
> 20% Increase	6 (6%)	8 (9%)
Diastolic Blood Pressure		
> 20% Decrease	9 (10%)	5 (6%)
> 20% Increase	9 (10%)	11 (13%)
Heart Rate		
> 20% Decrease	8 (9%)	3 (3%)
> 20% Increase	5 (5%)	6 (7%)

SAF: safety analysis set.

引用元：5.3.5.3.9 US_ISS/ISS Table I5.1

個別試験の結果

試験 ME98008（国外第Ⅱ相試験）の主要投与期において、いずれの群でも血圧（収縮期及び拡張期）並びに脈拍数の平均値及び中央値は、治験薬の投与前後で同様であった。いずれの群でも、異常値の発現は散発的であった。最も多くみられた異常は、頻脈（100bpm 以上）であり、ベー

スライン、主要投与期の最終評価時点及び試験終了時点（吸入前）において各群で 1～3 例に認められた（2.7.6.16.2.3.9 参照）。

試験 ME97218（国外第Ⅲ相試験、主要投与期）において、有害事象とされたバイタルサインの異常で、最もよくみられたものは、低血圧 NOS、失神、動悸及び高血圧（イロプロスト群では発現割合は 3.0～10.9％）でありプラセボ群よりもイロプロスト群で発現割合が高かった（2.7.6.17.2.3.10 参照）。その他に第 12 週までに有害事象として報告されたバイタルサインの異常は、イロプロスト群では不整脈、徐脈、上室性頻脈及び体重増加（各 1 例）、プラセボ群では心停止、ショック及び体重減少（各 1 例）であった。いずれの群でも、血圧及び脈拍数の平均値に、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.6.17.2.3.10 参照）。

試験 303045（国外第Ⅲ相試験、長期継続投与期）において、血圧及び脈拍数の平均値又は中央値については、本試験中に臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.6.21.2.3.10 参照）。

2.7.4.4.1.6 国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験：試験 C200-002

参照項目：2.7.6.18.2.3.9、2.7.6.22.2.3.9

試験全体を通して、バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.7 国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験：試験 C200-006

参照項目：2.7.6.19.2.3.9

主要投与期、長期継続投与期共に、バイタルサインについて臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 国内第 I 相試験：試験 15266

参照項目：2.7.2.3.2.3、2.7.6.3.2.1

イロプロスト 2.5 又は 5.0μg をそれぞれ単回投与した後の QTcF をカテゴリー分析した。イロプロスト 2.5μg を単回投与したとき、白人被験者の 1 例で投与前値から 30msec を超える変化が認められた。450msec を超える QTcF を示した被験者はいなかった。イロプロスト 5.0μg を単回投与したとき、日本人被験者の 1 例で 450msec を超える QTcF を示したが（投与 5 分後：458msec）、450msec をわずかに上回る程度であった。

2.7.4.4.2.2 国外第 I 相試験：試験 C200-004（QTc 評価試験）

参照項目：2.7.6.12

QTc 評価試験である試験 C200-004 で心臓のモニタリングを継続的に実施した。

イロプロストを 2.5μg 又は漸増法により最大耐量 20μg までの用量を吸入投与したときに、QTc の変化の範囲は－2～＋3msec で、臨床的又は統計学的に有意な変化は認められなかった。心伝導（PR 及び QRS 間隔）又は心電図波形に対する明らかな影響は認められず、脈拍数に対する影響は小さかった（2.7.2.3.2.3 参照）。

2.7.4.4.2.3　国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.2.3.2.3、2.7.6.20.2.5.10.3、2.7.6.20.2.6.9.3

第 12 週において、QTcF 間隔がベースラインから 30msec を超えて延長した被験者はいなかった。450msec を超える QTcF を示した被験者は 4 例（17.4%）であったが、ベースライン時の QTcF が 450msec を超えていた被験者は 7 例（26.9%）であり、主要投与期中に QTcF が 450msec を超える被験者の割合に上昇傾向はみられなかった。

第 52 週に心電図に何らかの異常所見が認められた被験者は 47.1%（8／17 例）であり、長期継続投与期の最終来院時では、45.5%（10／22 例）であり、ベースラインとほぼ同様であった。QTcB 間隔及び QTcF 間隔の平均値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。ベースラインに QTc 間隔が 450msec 超であった被験者の割合は、QTcB 間隔では 40.9%（9／22 例）、QTcF 間隔では 27.3%（6／22 例）であった。長期継続投与期の最終来院時に、QT 間隔が 450msec 超であった被験者の割合は、QTcB 間隔では 27.3%（6／22 例）、QTcF 間隔では 22.7%（5／22 例）であった。QT 間隔が 30msec を超えて延長した被験者は、QTcB 間隔では認められず、QTcF 間隔では 4.5%（1／22 例）であった。なお、有害事象として 1 例に治験薬と関連のある心電図 QT 延長が認められた。本被験者 200140001 では、第 52 週の QTcB 間隔が 480msec 超、QTcF 間隔が 450msec 超及び 30msec を超える延長に該当した。本被験者のベースラインの QTcB 間隔は 467.682msec、QTcF 間隔は 437.936msec、第 52 週（第 372 日）の QTcB 間隔は 480.426msec、QTcF 間隔は 469.365msec であった。本事象の重症度は軽度であり、転帰は「未回復」であった。

2.7.4.4.2.4　国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.9

併合解析において、ベースラインの心電図異常は、イロプロスト群の 95%（123／129 例）、対照群／プラセボ群の 96%（128／130 例）に認められた。追跡調査期間中に数例で新たな心電図異常が認められた（5.3.5.3.9　US_ISS/ISS Table I5.2）。

試験 ME98008 では、ベースラインにおいて心電図の異常所見がほとんどの被験者で認められた。主要投与期を通して、心電図の異常所見が認められた被験者の割合はいずれの群でも高いままであった。（2.7.6.16.2.3.9 参照）。

試験 ME97218 では、ベースラインにおいてイロプロスト群の 95／101 例及びプラセボ群の 98／102 例で心電図の異常所見が認められた。肺性 P 波はイロプロスト群の 53／101 例及びプラセボ群の 51／102 例で認められた。その他の異常については特定されなかった。第 12 週では、イロプロスト群の 84／101 例及びプラセボ群の 81／100 例で異常を示し、肺性 P 波はイロプロスト群の 11／101 例及びプラセボ群の 8／100 例で認められた（2.7.6.17.2.3.11 参照）。

試験 303045 では、先行試験（試験 ME97218）で心電図の異常所見が認められた被験者について、試験期間中に特に変化は認められなかった（2.7.6.21.2.3.11 参照）。

試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045 のいずれでも、QT 間隔は測定しなかった。

2.7.4.4.3 肺機能検査、血液ガス及び胸部 X 線検査

2.7.4.4.3.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

肺機能検査

肺機能検査パラメータ〔努力呼気肺活量の 1 秒量（FEV_1）、努力肺活量（FVC）、全肺気量（TLC）及び 1 秒率（FEV_1/FVC）〕について、第 52 週までに臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.6.20.2.5.10.5、2.7.6.20.2.6.9.5 参照）。

血液ガス

血液ガスパラメータ（SaO_2、PaO_2 及び $PaCO_2$）について、第 52 週までに臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.6.20.2.5.10.4、2.7.6.20.2.6.9.4 参照）。

胸部 X 線検査

スクリーニング時の X 線検査において、27 例中、異常なしの被験者が 15 例（55.6%）、臨床的に重要ではない異常の被験者が 10 例（37.0%）であった。主要投与期の最終来院時には、異常なしが 11 例（40.7%）、臨床的に重要でない異常が 14 例（51.9%）であった。スクリーニングと主要投与期の最終来院時において臨床的に重要な異常が 2 例（7.4%）に認められ、2 例共に同じ被験者であった（2.7.6.20.2.5.10.6 参照）。

長期継続投与期の最終来院時に臨床的に重要な異常が認められた被験者は 2 例（9.1%）であり、そのうち臨床的に重要な異常が新たに認められた 1 例は右室不全であった。もう 1 例では、すべての評価時点で臨床的に重要な異常（PAH によるもので悪化なし）が認められていた（2.7.6.20.2.6.9.6 参照）。

2.7.4.4.3.2 国外第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験：試験 ME98008 及び試験 ME97218

参照項目：5.3.5.1.1、5.3.5.1.5

肺機能検査

試験 ME98008 及び試験 ME97218 のベースライン、第 12 週及び試験終了時の肺機能検査パラメータ〔FEV_1、FVC、TLC 及び一酸化炭素肺拡散能（DLCO）〕を表 2.7.4.4-8に示す。

各パラメータのベースラインの平均値は、試験 ME98008 では FEV_1、FVC 及び TLC はイロプロスト群で対照群より低く、試験 ME97218 ではイロプロスト群でプラセボ群より高かった。

ベースラインから第 12 週まで、イロプロスト群及び対照群／プラセボ群のいずれも平均値に意味のある変化は認められず、イロプロストの吸入投与の安全性を支持する結果であった。

試験 ME98008 の長期継続投与終了時でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.4.4-8 試験 ME98008 及び試験 ME97218 におけるベースライン、第 12 週及び試験終了時の肺機能検査－主要投与期（SAF）

	Phase 2 ME98008		Phase 3 ME97218	
Parameter and Time Point	Iloprost	Contorol	Iloprost	Placebo
FEV_1: L (% predicted)				
Baseline	n=29	n=33	n=97	n=100
	2.46 (82.5)	2.57 (82.1)	2.37 (83.6)	2.29 (82.1)
12 weeks	n=22	n=29	n=94	n=83
	2.52 (80.6)	2.59 (82.6)	2.32 (81.4)	2.31 (82.1)
End of Long Term	n=18	n=21	NA	NA
	2.34 (78.8)	2.54 (82.2)		
Forced Vital Capacity: L (% predicted)				
Baseline	n=29	n=33	n=97	n=99
	3.12 (86.4)	3.42 (91.4)	3.16 (92.2)	3.03 (88.6)
12 weeks	n=22	n=29	n=93	n=83
	3.28 (86.9)	3.48 (92.6)	3.13 (91.1)	3.04 (87.8)
End of Long Term	n=18	n=21	NA	NA
	3.09 (83.5)	3.40 (91.2)		
TLC: L (% predicted)				
Baseline	n=29	n=33	n=90	n=91
	5.26 (98.3)	5.45 (94.7)	5.29 (95.9)	5.04 (92.8)
12 weeks	n=21	n=27	n=85	n=76
	5.39 (98.4)	5.65 (99.2)	5.24 (94.3)	5.16 (92.6)
End of Long Term	n=17	n=21	NA	NA
	5.13 (93.0)	5.57 (95.3)		
DLCO: mmol/min/kPa (% predicted)				
Baseline	n=25	n=33	n=91	n=91
	5.98 (66.4)	5.52 (59.5)	5.79[a]	5.41[a]
12 weeks	n=19	n=28	n=89	n=75
	5.93 (65.8)	5.81 (63.4)	5.78[a]	5.65[a]
End of Long Term	n=17	n=21	NA	NA
	6.18 (67.9)	5.74 (62.1)		

平均値（予測値に対する割合）

DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, FEV_1: forced expiratory volume in one second, NA: Not Applicable, SAF: safety analysis set, TLC: total lung capacity.

a. For these values, % predicted not provided

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T72、5.3.5.1.5 A02997/Table 183

血液ガス

試験 ME98008 及び試験 ME97218 のベースライン、第 12 週及び試験終了時の血液ガスを表 2.7.4.4-9に示す。

いずれの試験でも、血液ガスパラメータの平均値はイロプロスト群及び対照群／プラセボ群で同様であった。酸素分圧（pO_2）及び二酸化炭素分圧（pCO_2）の平均値は、PAH 患者において予想されるものであった。試験 ME97218 のベースラインでは、イロプロスト群で 101 例中 13 例、プラセボ群で 102 例中 18 例が経鼻酸素療法を受けた。

いずれの試験及び群でも、ベースラインから第 12 週までに、血液ガスパラメータの平均値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、試験 ME98008 の長期継続投与期でも変化はみられなかった。

第 12 週までに中止した被験者に、右心不全を併発する PAH の増悪により血液ガスが悪化した被験者が認められた（5.3.5.1.5　A02997/Section 14.3.3）。

表 2.7.4.4-9　試験 ME98008 及び試験 ME97218 におけるベースライン、第 12 週及び試験終了時の血液ガス（平均値）－主要投与期（SAF）

	Phase 2 ME98008		Phase 3 ME97218	
Parameter and Time Point	Iloprost	Control	Iloprost	Placebo
pO_2: mmHg				
Baseline	n=30	n=33	n=88	n=88
	66.23	69.91	68.22	65.75
12 weeks	n=23	n=28	n=84	n=65
	69.07	66.64	67.91	64.25
End of Long Term	n=17	n=20	NA	NA
	66.87	71.06		
pCO_2: mmHg				
Baseline	n=30	n=33	n=88	n=88
	32.27	32.50	31.65	32.11
12 weeks	n=23	n=28	n=83	n=65
	32.49	32.11	31.62	31.01
End of Long Term	n=17	n=20	NA	NA
	33.48	33.04		

NA: Not Applicable, pO_2: oxygen partial pressure, pCO_2: carbon dioxide partial pressure, SAF: safety analysis set

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T72、5.3.5.1.5　A02997/Table 183

胸部 X 線検査

試験 ME98008 において、対照群の 1 例を除き、いずれの被験者でもベースラインに胸部 X 線検査異常が認められた。異常所見には、肺区域の拡大、右心肥大及び拡張型心筋症が含まれ、いずれの群でも同程度の発現割合であった（2.7.6.16.2.3.9 参照）。

試験 ME97218 において、ベースラインの胸部 X 線検査異常はイロプロスト群 101 例中 95 例、プラセボ群 102 例中 95 例に認められた。主な異常は enlarged pulmonary segment であり、イロプロスト群 87 例、プラセボ群 85 例に認められた（2.7.6.17.2.3.11 参照）。第 12 週では、胸部 X 線検査異常はイロプロスト群 101 例中 86 例、プラセボ群 102 例中 85 例に認められた。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として、年齢、性別、NYHA/WHO 機能分類、PAH の臨床分類、肝機能障害、腎機能障害について、安全性に及ぼす影響を検討した。以下の項目については、試験 15503 並びに国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合データ（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における部分集団解析を行った。なお、試験 15503 における部分集団解析は、主要評価期の安全性データを対象として検討した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（試験 15503 では解析を行わず）
- NYHA/WHO 機能分類（試験 15503 では全例がクラスⅢであったため、解析を行わず）
- PAH の臨床分類（試験 15503 では IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH、その他の PAH に分類、併合解析では PPH、SPH に分類）
- ベースラインのクレアチニンクリアランス別（30mL/min 以下、30 超～50mL/min、50 超～80mL/min、80mL/min 超〕

2.7.4.5.1.1 年齢

2.7.4.5.1.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.4.8

試験 15503 の主要投与期に発現した TEAE について、年齢区分別の部分集団解析を行った。

27 例中 24 例（88.9%）が 65 歳未満、3 例（11.1%）が 65 歳以上 75 歳未満の被験者であり、75 歳以上はいなかった。

TEAE の発現割合は、65 歳未満の部分集団では 91.7%（22／24 例）、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では 100.0%（3／3 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、65 歳未満の部分集団では 70.8%（17／24 例）、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では 100.0%（3／3 例）であった。

65 歳以上の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

2.7.4.5.1.1.2.1 主要投与期の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

参照項目：5.3.5.3.6

主要投与期の併合データについて、有害事象の年齢区分別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-1に示す。

65 歳未満がイロプロスト群で 131 例中 116 例（88.5%）、対照群／プラセボ群 135 例中 113 例（83.7%）、65 歳以上 75 歳未満がイロプロスト群 15 例（11.5%）、対照群／プラセボ群 21 例（15.6%）であった。75 歳以上の被験者は対照群／プラセボ群の 1 例のみであった。

イロプロスト群において、65 歳未満で 65 歳以上 75 歳未満と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、咳嗽（イロプロスト群：65 歳未満 39.7%、65 歳以上 75 歳未満 20.0%、対照群／プラセボ群：65 歳未満 27.4%、65 歳以上 75 歳未満 28.6%）であった。イロプロスト群において、65 歳未満で 65 歳以上 75 歳未満と比較して発現割合が 10%以上低かった有害事象は、下痢（7.8%、20.0%、12.4%、0%）、疲労（4.3%、20.0%、8.0%、9.5%）、鼻咽頭炎（6.9%、20.0%、8.0%、4.8%）、肺動脈性肺高血圧症（2.6%、20.0%、1.8%、4.8%）であった。

表 2.7.4.5-1 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の年齢区分別の部分集団解析（65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=134 n (%)	
		<65 years	≥ 65 - <75 years	<65 years	≥ 65 - <75 years
		116 (100)	15 (100)	113 (100)	21 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		105 (90.5)	15 (100.0)	101 (89.4)	16 (76.2)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		84 (72.4)	13 (86.7)	69 (61.1)	13 (61.9)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		32 (27.6)	6 (40.0)	28 (24.8)	4 (19.0)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (2.6)**	**1 (6.7)**	**5 (4.4)**	**1 (4.8)**
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.9)	1 (6.7)	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**21 (18.1)**	**3 (20.0)**	**25 (22.1)**	**4 (19.0)**
Palpitations	動悸	7 (6.0)	2 (13.3)	4 (3.5)	1 (4.8)
Right ventricular failure	右室不全	6 (5.2)	2 (13.3)	11 (9.7)	3 (14.3)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**11 (9.5)**	**1 (6.7)**	**15 (13.3)**	**2 (9.5)**
Vertigo	回転性めまい	9 (7.8)	1 (6.7)	14 (12.4)	2 (9.5)
Eye disorders	**眼障害**	**8 (6.9)**	**1 (6.7)**	**3 (2.7)**	**1 (4.8)**
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.7)	1 (6.7)	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**44 (37.9)**	**5 (33.3)**	**39 (34.5)**	**7 (33.3)**
Ascites	腹水	0	1 (6.7)	2 (1.8)	0
Diarrhoea	下痢	9 (7.8)	3 (20.0)	14 (12.4)	0
Dry mouth	口内乾燥	4 (3.4)	1 (6.7)	2 (1.8)	2 (9.5)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (6.7)	0	0
Nausea	悪心	14 (12.1)	1 (6.7)	10 (8.8)	4 (19.0)
Vomiting	嘔吐	7 (6.0)	1 (6.7)	1 (0.9)	1 (4.8)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**49 (42.2)**	**7 (46.7)**	**48 (42.5)**	**7 (33.3)**
Chest discomfort	胸部不快感	4 (3.4)	0	6 (5.3)	2 (9.5)
Chest pain	胸痛	14 (12.1)	2 (13.3)	9 (8.0)	1 (4.8)
Fatigue	疲労	5 (4.3)	3 (20.0)	9 (8.0)	2 (9.5)
Local swelling	局所腫脹	0	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Oedema	浮腫	7 (6.0)	1 (6.7)	6 (5.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	14 (12.1)	1 (6.7)	18 (15.9)	4 (19.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**3 (2.6)**	**1 (6.7)**	**6 (5.3)**	**1 (4.8)**
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (0.9)	0

表 2.7.4.5-1 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の年齢区分別の部分集団解析（65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=134 n (%)	
		<65 years	≥ 65 - <75 years	<65 years	≥ 65 - <75 years
		116 (100)	15 (100)	113 (100)	21 (100)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**37 (31.9)**	**5 (33.3)**	**36 (31.9)**	**4 (19.0)**
Bronchitis	気管支炎	7 (6.0)	0	2 (1.8)	1 (4.8)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (6.7)	3 (2.7)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (6.9)	3 (20.0)	9 (8.0)	1 (4.8)
Pneumonia	肺炎	3 (2.6)	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (4.3)	1 (6.7)	8 (7.1)	1 (4.8)
Investigations	**臨床検査**	**30 (25.9)**	**1 (6.7)**	**21 (18.6)**	**1 (4.8)**
Basophil count increased	好塩基球数増加	0	1 (6.7)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (6.0)	1 (6.7)	1 (0.9)	1 (4.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (6.0)	0	3 (2.7)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	3 (2.6)	1 (6.7)	5 (4.4)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (1.7)	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (4.3)**	**2 (13.3)**	**8 (7.1)**	**4 (19.0)**
Decreased appetite	食欲減退	2 (1.7)	1 (6.7)	2 (1.8)	2 (9.5)
Gout	痛風	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (0.9)	1 (4.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**35 (30.2)**	**6 (40.0)**	**27 (23.9)**	**4 (19.0)**
Back pain	背部痛	10 (8.6)	0	5 (4.4)	1 (4.8)
Bone pain	骨痛	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Muscle spasms	筋痙縮	5 (4.3)	1 (6.7)	3 (2.7)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.9)	1 (6.7)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Pain in jaw	顎痛	15 (12.9)	2 (13.3)	9 (8.0)	1 (4.8)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**45 (38.8)**	**6 (40.0)**	**41 (36.3)**	**8 (38.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.6)	1 (6.7)	7 (6.2)	3 (14.3)
Headache	頭痛	33 (28.4)	5 (33.3)	31 (27.4)	4 (19.0)
Syncope	失神	9 (7.8)	2 (13.3)	5 (4.4)	3 (14.3)

表 2.7.4.5-1 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の年齢区分別の部分集団解析（65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=134 n (%)	
		<65 years	≥ 65 - <75 years	<65 years	≥ 65 - <75 years
		116 (100)	15 (100)	113 (100)	21 (100)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**11 (9.5)**	**2 (13.3)**	**10 (8.8)**	**2 (9.5)**
Insomnia	不眠症	6 (5.2)	1 (6.7)	2 (1.8)	1 (4.8)
Nervousness	神経過敏	0	1 (6.7)	2 (1.8)	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2 (1.7)**	**1 (6.7)**	**8 (7.1)**	**1 (4.8)**
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (6.7)	1 (0.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**64 (55.2)**	**9 (60.0)**	**50 (44.2)**	**9 (42.9)**
Cough	咳嗽	46 (39.7)	3 (20.0)	31 (27.4)	6 (28.6)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.9)	1 (6.7)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	8 (6.9)	1 (6.7)	5 (4.4)	2 (9.5)
Epistaxis	鼻出血	7 (6.0)	1 (6.7)	6 (5.3)	1 (4.8)
Haemoptysis	喀血	6 (5.2)	1 (6.7)	4 (3.5)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.6)	1 (6.7)	4 (3.5)	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	3 (2.6)	3 (20.0)	2 (1.8)	1 (4.8)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.9)	1 (6.7)	2 (1.8)	1 (4.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**24 (20.7)**	**5 (33.3)**	**13 (11.5)**	**4 (19.0)**
Alopecia	脱毛症	2 (1.7)	1 (6.7)	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	1 (6.7)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.6)	1 (6.7)	4 (3.5)	1 (4.8)
Pruritus	そう痒症	4 (3.4)	1 (6.7)	1 (0.9)	3 (14.3)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (6.7)	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**44 (37.9)**	**7 (46.7)**	**25 (22.1)**	**7 (33.3)**
Flushing	潮紅	29 (25.0)	4 (26.7)	16 (14.2)	4 (19.0)
Hot flush	ほてり	6 (5.2)	2 (13.3)	2 (1.8)	0
Hypertension	高血圧	3 (2.6)	1 (6.7)	3 (2.7)	1 (4.8)
Hypotension	低血圧	7 (6.0)	1 (6.7)	7 (6.2)	1 (4.8)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	1 (6.7)	0	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 9, Table 15, Table 27

2.7.4.5.1.1.2.2　全試験期間の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.7

全試験期間の併合データについて、有害事象の年齢区分別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-2に示す。

被験者全体の 192 例中、65 歳未満が 167 例（87.0％）、65 歳以上 75 歳未満が 24 例（12.5％）であり、75 歳以上は 1 例のみであった。

65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で発現割合が 20%以上の有害事象は、咳嗽（65 歳未満 38.9％、65 歳以上 75 歳未満 37.5％）、頭痛（34.1％、29.2％）、末梢性浮腫（21.6％、33.3％）、潮紅（21.6％、20.8％）、右室不全（18.0％、29.2％）、呼吸困難（10.2％、25.0％）、肺動脈性肺高血圧症（6.0％、20.8％）であった。

表 2.7.4.5-2 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の年齢区分別の部分集団解析（65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=191 n (%)	
		<65 years	≥ 65 - <75 years
		167 (100)	24 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		160 (95.8)	24 (100.0)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		129 (77.2)	18 (75.0)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		87 (52.1)	20 (83.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**59 (35.3)**	**12 (50.0)**
Palpitations	動悸	13 (7.8)	4 (16.7)
Right ventricular failure	右室不全	30 (18.0)	7 (29.2)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**20 (12.0)**	**3 (12.5)**
Vertigo	回転性めまい	15 (9.0)	2 (8.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**76 (45.5)**	**8 (33.3)**
Diarrhoea	下痢	18 (10.8)	4 (16.7)
Dry mouth	口内乾燥	6 (3.6)	2 (8.3)
Nausea	悪心	26 (15.6)	3 (12.5)
Vomiting	嘔吐	10 (6.0)	3 (12.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**89 (53.3)**	**16 (66.7)**
Chest pain	胸痛	23 (13.8)	3 (12.5)
Fatigue	疲労	11 (6.6)	4 (16.7)
Malaise	倦怠感	7 (4.2)	2 (8.3)
Oedema	浮腫	14 (8.4)	1 (4.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	36 (21.6)	8 (33.3)
Pyrexia	発熱	6 (3.6)	2 (8.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**77 (46.1)**	**11 (45.8)**
Bronchitis	気管支炎	26 (15.6)	4 (16.7)
Influenza	インフルエンザ	9 (5.4)	1 (4.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	20 (12.0)	4 (16.7)
Pneumonia	肺炎	6 (3.6)	3 (12.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	12 (7.2)	2 (8.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**17 (10.2)**	**5 (20.8)**
Decreased appetite	食欲減退	3 (1.8)	3 (12.5)
Gout	痛風	3 (1.8)	2 (8.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**61 (36.5)**	**9 (37.5)**
Back pain	背部痛	16 (9.6)	2 (8.3)
Muscle spasms	筋痙縮	9 (5.4)	3 (12.5)
Pain in jaw	顎痛	22 (13.2)	4 (16.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**89 (53.3)**	**9 (37.5)**
Dizziness	浮動性めまい	18 (10.8)	2 (8.3)
Headache	頭痛	57 (34.1)	7 (29.2)
Syncope	失神	17 (10.2)	4 (16.7)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**28 (16.8)**	**3 (12.5)**
Insomnia	不眠症	12 (7.2)	1 (4.2)

表 2.7.4.5-2 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の年齢区分別の部分集団解析（65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=191 n (%)	
		<65 years	≥ 65 - <75 years
		167 (100)	24 (100)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**104 (62.3)**	**18 (75.0)**
Cough	咳嗽	65 (38.9)	9 (37.5)
Dyspnoea	呼吸困難	17 (10.2)	6 (25.0)
Epistaxis	鼻出血	14 (8.4)	1 (4.2)
Haemoptysis	喀血	9 (5.4)	2 (8.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	9 (5.4)	2 (8.3)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	10 (6.0)	5 (20.8)
Throat irritation	咽喉刺激感	4 (2.4)	2 (8.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**37 (22.2)**	**9 (37.5)**
Hyperhidrosis	多汗症	4 (2.4)	2 (8.3)
Pruritus	そう痒症	8 (4.8)	4 (16.7)
Rash	発疹	9 (5.4)	2 (8.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**61 (36.5)**	**8 (33.3)**
Flushing	潮紅	36 (21.6)	5 (20.8)
Hot flush	ほてり	11 (6.6)	2 (8.3)
Hypotension	低血圧	11 (6.6)	1 (4.2)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 9, Table 15, Table 27

2.7.4.5.1.2 NYHA/WHO 機能分類

2.7.4.5.1.2.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.1.3

ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類はすべての被験者でクラスⅢであった（表 2.7.4.1-17）。TEAE の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析は行わなかった。

2.7.4.5.1.2.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

2.7.4.5.1.2.2.1 主要投与期の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

参照項目：5.3.5.3.6

主要投与期の併合データについて、有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-3に示す。

NYHA/WHO 機能分類クラスⅡがイロプロスト群で 131 例中 11 例（8.4%）、対照群／プラセボ群で 135 例中 10 例（7.4%）、クラスⅢがイロプロスト群で 73 例（55.7%）、対照群／プラセボ群で 77 例（57.0%）、クラスⅣがイロプロスト群で 47 例（35.9%）、対照群／プラセボ群で 48 例（35.6%）であった。

イロプロスト群で発現割合が高かった咳嗽及び頭痛について、NYHA/WHO 機能分類クラスⅣでクラスⅡ及びⅢと比較して発現割合が高かったが、対照群／プラセボ群でも同様の傾向が認められた。咳嗽の発現割合は、イロプロスト群ではクラスⅡ、Ⅲ及びⅣでそれぞれ 36.4%、34.2%及び 42.6%、対照群／プラセボ群ではそれぞれ 20.0%、27.3%及び 29.2%であった。頭痛の発現割合は、イロプロスト群ではそれぞれ 9.1%、26.0%及び 38.3%、対照群／プラセボ群ではそれぞれ 10.0%、26.0%及び 29.2%であった。その他の有害事象についても同様の傾向が認められるか、部分集団間での発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-3 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)			Control/Placebo N=135 n (%)		
		class Ⅱ	class Ⅲ	class Ⅳ	class Ⅱ	class Ⅲ	class Ⅳ
		11 (100)	73 (100)	47 (100)	10 (100)	77 (100)	48 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		10 (90.9)	65 (89.0)	45 (95.7)	8 (80.0)	66 (85.7)	44 (91.7)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		9 (81.8)	48 (65.8)	40 (85.1)	3 (30.0)	44 (57.1)	35 (72.9)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		2 (18.2)	17 (23.3)	19 (40.4)	0	16 (20.8)	17 (35.4)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2 (18.2)**	**13 (17.8)**	**9 (19.1)**	**1 (10.0)**	**14 (18.2)**	**15 (31.3)**
Palpitations	動悸	1 (9.1)	5 (6.8)	3 (6.4)	1 (10.0)	1 (1.3)	3 (6.3)
Right ventricular failure	右室不全	0	4 (5.5)	4 (8.5)	0	8 (10.4)	7 (14.6)
Tachycardia	頻脈	1 (9.1)	2 (2.7)	0	0	1 (1.3)	2 (4.2)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**8 (11.0)**	**4 (8.5)**	**1 (10.0)**	**9 (11.7)**	**7 (14.6)**
Vertigo	回転性めまい	0	6 (8.2)	4 (8.5)	1 (10.0)	8 (10.4)	7 (14.6)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (9.1)**	**3 (4.1)**	**5 (10.6)**	**0**	**4 (5.2)**	**0**
Conjunctivitis	結膜炎	1 (9.1)	1 (1.4)	1 (2.1)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (18.2)**	**28 (38.4)**	**19 (40.4)**	**3 (30.0)**	**23 (29.9)**	**20 (41.7)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (2.7)	1 (2.1)	1 (10.0)	0	2 (4.2)
Constipation	便秘	0	2 (2.7)	0	1 (10.0)	2 (2.6)	1 (2.1)
Diarrhoea	下痢	1 (9.1)	6 (8.2)	5 (10.6)	1 (10.0)	8 (10.4)	5 (10.4)
Dry mouth	口内乾燥	1 (9.1)	4 (5.5)	0	0	2 (2.6)	2 (4.2)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.6)	3 (6.3)
Glossodynia	舌痛	0	4 (5.5)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
Nausea	悪心	0	5 (6.8)	10 (21.3)	0	7 (9.1)	7 (14.6)
Vomiting	嘔吐	0	6 (8.2)	2 (4.3)	0	1 (1.3)	1 (2.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (27.3)**	**28 (38.4)**	**25 (53.2)**	**2 (20.0)**	**30 (39.0)**	**24 (50.0)**
Chest discomfort	胸部不快感	1 (9.1)	2 (2.7)	1 (2.1)	0	3 (3.9)	6 (12.5)
Chest pain	胸痛	1 (9.1)	6 (8.2)	9 (19.1)	0	3 (3.9)	7 (14.6)
Death	死亡	0	2 (2.7)	2 (4.3)	0	1 (1.3)	3 (6.3)
Fatigue	疲労	0	3 (4.1)	5 (10.6)	0	7 (9.1)	4 (8.3)
Local swelling	局所腫脹	0	1 (1.4)	0	1 (10.0)	0	0
Oedema	浮腫	0	5 (6.8)	3 (6.4)	0	4 (5.2)	2 (4.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (9.1)	9 (12.3)	5 (10.6)	2 (20.0)	15 (19.5)	6 (12.5)

表 2.7.4.5-3 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)			Control/Placebo N=135 n (%)		
		class Ⅱ 11 (100)	class Ⅲ 73 (100)	class Ⅳ 47 (100)	class Ⅱ 10 (100)	class Ⅲ 77 (100)	class Ⅳ 48 (100)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (27.3)**	**26 (35.6)**	**13 (27.7)**	**3 (30.0)**	**24 (31.2)**	**13 (27.1)**
Bronchitis	気管支炎	0	3 (4.1)	4 (8.5)	1 (10.0)	0	2 (4.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (9.1)	4 (5.5)	0	0	2 (2.6)	2 (4.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	7 (9.6)	4 (8.5)	2 (20.0)	4 (5.2)	4 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	3 (4.1)	3 (6.4)	0	8 (10.4)	1 (2.1)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (9.1)	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	2 (4.2)
Vaginitis bacterial	細菌性膣炎	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**	**3 (27.3)**	**18 (24.7)**	**10 (21.3)**	**1 (10.0)**	**9 (11.7)**	**13 (27.1)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (5.5)	4 (8.5)	0	1 (1.3)	1 (2.1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (18.2)	1 (1.4)	0	0	0	1 (2.1)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	0	1 (1.4)	0	1 (10.0)	1 (1.3)	1 (2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (8.2)	1 (2.1)	0	2 (2.6)	1 (2.1)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (9.1)	0	3 (6.4)	0	1 (1.3)	4 (8.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**4 (5.5)**	**3 (6.4)**	**0**	**7 (9.1)**	**5 (10.4)**
Decreased appetite	食欲減退	0	2 (2.7)	1 (2.1)	0	4 (5.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (18.2)**	**21 (28.8)**	**18 (38.3)**	**0**	**15 (19.5)**	**16 (33.3)**
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.4)	1 (2.1)	0	1 (1.3)	3 (6.3)
Back pain	背部痛	0	6 (8.2)	4 (8.5)	0	3 (3.9)	3 (6.3)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (1.4)	3 (6.4)	0	1 (1.3)	1 (2.1)
Muscle spasms	筋痙縮	0	3 (4.1)	3 (6.4)	0	0	3 (6.3)
Pain in jaw	顎痛	2 (18.2)	9 (12.3)	6 (12.8)	0	5 (6.5)	5 (10.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (9.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-3 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)			Control/Placebo N=135 n (%)		
		class Ⅱ 11 (100)	class Ⅲ 73 (100)	class Ⅳ 47 (100)	class Ⅱ 10 (100)	class Ⅲ 77 (100)	class Ⅳ 48 (100)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (27.3)**	**25 (34.2)**	**23 (48.9)**	**2 (20.0)**	**29 (37.7)**	**18 (37.5)**
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (4.1)	1 (2.1)	0	3 (3.9)	7 (14.6)
Headache	頭痛	1 (9.1)	19 (26.0)	18 (38.3)	1 (10.0)	20 (26.0)	14 (29.2)
Hypogeusia	味覚減退	0	0	0	1 (10.0)	0	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	0	1 (10.0)	0	0
Syncope	失神	2 (18.2)	5 (6.8)	4 (8.5)	0	8 (10.4)	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**7 (9.6)**	**6 (12.8)**	**1 (10.0)**	**5 (6.5)**	**6 (12.5)**
Agitation	激越	0	0	0	1 (10.0)	0	0
Depression	うつ病	0	1 (1.4)	0	1 (10.0)	1 (1.3)	1 (2.1)
Insomnia	不眠症	0	4 (5.5)	3 (6.4)	0	2 (2.6)	1 (2.1)
Panic attack	パニック発作	0	0	0	1 (10.0)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**6 (54.5)**	**39 (53.4)**	**28 (59.6)**	**2 (20.0)**	**32 (41.6)**	**26 (54.2)**
Bronchial disorder	気管支障害	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Bronchial irritation	気管支刺激	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	4 (36.4)	25 (34.2)	20 (42.6)	2 (20.0)	21 (27.3)	14 (29.2)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (18.2)	3 (4.1)	4 (8.5)	0	3 (3.9)	4 (8.3)
Epistaxis	鼻出血	0	5 (6.8)	3 (6.4)	0	4 (5.2)	3 (6.3)
Haemoptysis	喀血	0	5 (6.8)	2 (4.3)	0	2 (2.6)	2 (4.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (9.1)	1 (1.4)	2 (4.3)	1 (10.0)	1 (1.3)	2 (4.2)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	3 (4.1)	3 (6.4)	0	1 (1.3)	3 (6.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (18.2)**	**15 (20.5)**	**12 (25.5)**	**1 (10.0)**	**9 (11.7)**	**7 (14.6)**
Alopecia	脱毛症	1 (9.1)	2 (2.7)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	1 (2.1)	1 (10.0)	0	0
Erythema	紅斑	1 (9.1)	1 (1.4)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	3 (4.1)	2 (4.3)	0	1 (1.3)	3 (6.3)
Skin disorder	皮膚障害	1 (9.1)	1 (1.4)	0	0	0	0

表 2.7.4.5-3 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)			Control/Placebo N=135 n (%)		
		class Ⅱ 11 (100)	class Ⅲ 73 (100)	class Ⅳ 47 (100)	class Ⅱ 10 (100)	class Ⅲ 77 (100)	class Ⅳ 48 (100)
Vascular disorders	**血管障害**	**4 (36.4)**	**26 (35.6)**	**21 (44.7)**	**2 (20.0)**	**15 (19.5)**	**15 (31.3)**
Flushing	潮紅	4 (36.4)	15 (20.5)	14 (29.8)	2 (20.0)	8 (10.4)	10 (20.8)
Hot flush	ほてり	0	3 (4.1)	5 (10.6)	0	1 (1.3)	1 (2.1)
Hypertension	高血圧	0	2 (2.7)	2 (4.3)	0	4 (5.2)	0
Hypotension	低血圧	0	6 (8.2)	2 (4.3)	1 (10.0)	2 (2.6)	5 (10.4)

NYHA/WHO class: New York Heart Association/World Health Organization functional class, MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 11, Table 17, Table 29

2.7.4.5.1.2.2.2 全試験期間の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.7

全試験期間の併合データについて、有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-4に示す。

被験者全体の 192 例中、NYHA/WHO 機能分類クラスⅡが 21 例（10.9%）、クラスⅢが 107 例（55.7%）、クラスⅣが 64 例（33.3%）であった。

いずれかの部分集団で発現割合が 20%以上の有害事象は、潮紅（クラスⅡ38.1%、クラスⅢ16.8%、クラスⅣ23.4%）、浮動性めまい（33.3%、8.4%、6.3%）、咳嗽（33.3%、35.5%、46.9%）、悪心（28.6%、7.5%、25.0%）、末梢性浮腫（28.6%、18.7%、29.7%）、頭痛（28.6%、30.8%、39.1%）、気管支炎（23.8%、13.1%、17.2%）、鼻咽頭炎（23.8%、11.2%、10.9%）、右室不全（14.3%、17.8%、25.0%）であった。

全体として、NYHA/WHO 機能分類別の部分集団で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-4 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)		
		class Ⅱ 21 (100)	class Ⅲ 107 (100)	class Ⅳ 64 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		21 (100.0)	103 (96.3)	61 (95.3)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		18 (85.7)	75 (70.1)	55 (85.9)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		10 (47.6)	53 (49.5)	45 (70.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**11 (52.4)**	**36 (33.6)**	**25 (39.1)**
Angina pectoris	狭心症	2 (9.5)	1 (0.9)	0
Palpitations	動悸	4 (19.0)	8 (7.5)	5 (7.8)
Right ventricular failure	右室不全	3 (14.3)	19 (17.8)	16 (25.0)
Tachycardia	頻脈	2 (9.5)	3 (2.8)	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**4 (19.0)**	**13 (12.1)**	**6 (9.4)**
Tinnitus	耳鳴	2 (9.5)	2 (1.9)	0
Vertigo	回転性めまい	3 (14.3)	8 (7.5)	6 (9.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**13 (61.9)**	**42 (39.3)**	**30 (46.9)**
Ascites	腹水	2 (9.5)	4 (3.7)	0
Constipation	便秘	2 (9.5)	3 (2.8)	1 (1.6)
Diarrhoea	下痢	2 (9.5)	11 (10.3)	9 (14.1)
Nausea	悪心	6 (28.6)	8 (7.5)	16 (25.0)
Vomiting	嘔吐	2 (9.5)	8 (7.5)	3 (4.7)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**15 (71.4)**	**53 (49.5)**	**38 (59.4)**
Asthenia	無力症	1 (4.8)	1 (0.9)	5 (7.8)
Chest pain	胸痛	3 (14.3)	13 (12.1)	10 (15.6)
Chills	悪寒	2 (9.5)	1 (0.9)	0
Fatigue	疲労	1 (4.8)	8 (7.5)	6 (9.4)
Malaise	倦怠感	1 (4.8)	4 (3.7)	4 (6.3)
Oedema	浮腫	3 (14.3)	7 (6.5)	6 (9.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (28.6)	20 (18.7)	19 (29.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**17 (81.0)**	**49 (45.8)**	**22 (34.4)**
Bronchitis	気管支炎	5 (23.8)	14 (13.1)	11 (17.2)
Influenza	インフルエンザ	3 (14.3)	5 (4.7)	2 (3.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (23.8)	12 (11.2)	7 (10.9)
Pneumonia	肺炎	1 (4.8)	6 (5.6)	2 (3.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (14.3)	7 (6.5)	4 (6.3)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (9.5)	2 (1.9)	0

表 2.7.4.5-4 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)		
		class Ⅱ 21 (100)	class Ⅲ 107 (100)	class Ⅳ 64 (100)
Investigations	**臨床検査**	**7 (33.3)**	**24 (22.4)**	**16 (25.0)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (3.7)	5 (7.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (9.5)	2 (1.9)	0
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	2 (9.5)	1 (0.9)	1 (1.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (5.6)	3 (4.7)
Weight decreased	体重減少	2 (9.5)	0	1 (1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**8 (38.1)**	**36 (33.6)**	**26 (40.6)**
Arthralgia	関節痛	2 (9.5)	3 (2.8)	4 (6.3)
Back pain	背部痛	3 (14.3)	7 (6.5)	8 (12.5)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (4.8)	7 (6.5)	4 (6.3)
Pain in jaw	顎痛	3 (14.3)	14 (13.1)	9 (14.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**15 (71.4)**	**50 (46.7)**	**34 (53.1)**
Dizziness	浮動性めまい	7 (33.3)	9 (8.4)	4 (6.3)
Headache	頭痛	6 (28.6)	33 (30.8)	25 (39.1)
Memory impairment	記憶障害	2 (9.5)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (9.5)	1 (0.9)	1 (1.6)
Syncope	失神	4 (19.0)	11 (10.3)	7 (10.9)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**5 (23.8)**	**15 (14.0)**	**11 (17.2)**
Depression	うつ病	2 (9.5)	3 (2.8)	2 (3.1)
Insomnia	不眠症	1 (4.8)	7 (6.5)	5 (7.8)
Panic attack	パニック発作	3 (14.3)	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (4.8)	2 (1.9)	4 (6.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**14 (66.7)**	**69 (64.5)**	**40 (62.5)**
Cough	咳嗽	7 (33.3)	38 (35.5)	30 (46.9)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (14.3)	12 (11.2)	8 (12.5)
Epistaxis	鼻出血	3 (14.3)	7 (6.5)	5 (7.8)
Haemoptysis	喀血	1 (4.8)	7 (6.5)	3 (4.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (14.3)	5 (4.7)	3 (4.7)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.8)	8 (7.5)	6 (9.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**6 (28.6)**	**26 (24.3)**	**15 (23.4)**
Pruritus	そう痒症	3 (14.3)	6 (5.6)	4 (6.3)
Rash	発疹	1 (4.8)	8 (7.5)	2 (3.1)
Skin disorder	皮膚障害	2 (9.5)	2 (1.9)	1 (1.6)

表 2.7.4.5-4 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の NYHA/WHO 機能分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)		
		class Ⅱ 21 (100)	class Ⅲ 107 (100)	class Ⅳ 64 (100)
Vascular disorders	血管障害	10 (47.6)	32 (29.9)	27 (42.2)
Flushing	潮紅	8 (38.1)	18 (16.8)	15 (23.4)
Hot flush	ほてり	1 (4.8)	4 (3.7)	8 (12.5)
Hypotension	低血圧	1 (4.8)	7 (6.5)	4 (6.3)

NYHA/WHO class: New York Heart Association/World Health Organization functional class, MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 11, Table 17, Table 29

2.7.4.5.1.3 性別

2.7.4.5.1.3.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.4.8

試験 15503 の主要投与期では、SAF の性別の内訳は男性 1 例、女性 26 例であり、性別での TEAE の発現割合について検討しなかった。

2.7.4.5.1.3.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

2.7.4.5.1.3.2.1 主要投与期の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

参照項目：5.3.5.3.6

主要投与期の併合データについて、有害事象の性別の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-5に示す。

男性がイロプロスト群で 131 例中 39 例（29.8%）、対照群／プラセボ群で 135 例中 46 例（34.1%）、女性がイロプロスト群 92 例（70.2%）、対照群／プラセボ群 89 例（65.9%）であった。

イロプロスト群において、男性で女性と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、イロプロスト群では顎痛（イロプロスト群：男性 20.5%、女性 9.8%、対照群／プラセボ群：男性 2.2%、女性 10.1%）であった。イロプロスト群において、男性で女性と比較して発現割合が

10%以上低かった有害事象は、咳嗽（25.6%、42.4%、23.9%、29.2%）、失神（0%、12.0%、10.9%、3.4%）であった。

表 2.7.4.5-5 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の性別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=135 n (%)	
		Male	Female	Male	Female
		39 (100)	92 (100)	46 (100)	89 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		35 (89.7)	85 (92.4)	40 (87.0)	78 (87.6)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		25 (64.1)	72 (78.3)	28 (60.9)	54 (60.7)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		8 (20.5)	30 (32.6)	11 (23.9)	22 (24.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**5 (12.8)**	**19 (20.7)**	**12 (26.1)**	**18 (20.2)**
Palpitations	動悸	1 (2.6)	8 (8.7)	1 (2.2)	4 (4.5)
Right ventricular failure	右室不全	1 (2.6)	7 (7.6)	9 (19.6)	6 (6.7)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (5.1)	0	0	1 (1.1)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**3 (7.7)**	**9 (9.8)**	**7 (15.2)**	**10 (11.2)**
Vertigo	回転性めまい	3 (7.7)	7 (7.6)	6 (13.0)	10 (11.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**16 (41.0)**	**33 (35.9)**	**15 (32.6)**	**31 (34.8)**
Diarrhoea	下痢	5 (12.8)	7 (7.6)	6 (13.0)	8 (9.0)
Dry mouth	口内乾燥	0	5 (5.4)	1 (2.2)	3 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (2.6)	0	3 (6.5)	2 (2.2)
Glossodynia	舌痛	3 (7.7)	2 (2.2)	0	1 (1.1)
Nausea	悪心	4 (10.3)	11 (12.0)	1 (2.2)	13 (14.6)
Vomiting	嘔吐	1 (2.6)	7 (7.6)	1 (2.2)	1 (1.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**11 (28.2)**	**45 (48.9)**	**20 (43.5)**	**36 (40.4)**
Chest discomfort	胸部不快感	0	4 (4.3)	2 (4.3)	7 (7.9)
Chest pain	胸痛	3 (7.7)	13 (14.1)	1 (2.2)	9 (10.1)
Death	死亡	3 (7.7)	1 (1.1)	2 (4.3)	2 (2.2)
Fatigue	疲労	1 (2.6)	7 (7.6)	3 (6.5)	8 (9.0)
Oedema	浮腫	4 (10.3)	4 (4.3)	2 (4.3)	4 (4.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (5.1)	13 (14.1)	10 (21.7)	13 (14.6)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (5.1)**	**2 (2.2)**	**0**	**7 (7.9)**
Hepatomegaly	肝腫大	2 (5.1)	0	0	4 (4.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**11 (28.2)**	**31 (33.7)**	**14 (30.4)**	**26 (29.2)**
Bronchitis	気管支炎	3 (7.7)	4 (4.3)	2 (4.3)	1 (1.1)
Influenza	インフルエンザ	3 (7.7)	2 (2.2)	0	4 (4.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (7.7)	8 (8.7)	5 (10.9)	5 (5.6)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	3 (6.5)	1 (1.1)
Pneumonia	肺炎	2 (5.1)	2 (2.2)	1 (2.2)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	6 (6.5)	2 (4.3)	7 (7.9)

表 2.7.4.5-5 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の性別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=135 n (%)	
		Male 39 (100)	Female 92 (100)	Male 46 (100)	Female 89 (100)
Investigations	**臨床検査**	**12 (30.8)**	**19 (20.7)**	**7 (15.2)**	**16 (18.0)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (10.3)	4 (4.3)	2 (4.3)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (5.1)	1 (1.1)	2 (4.3)	1 (1.1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.6)	6 (6.5)	2 (4.3)	1 (1.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (5.1)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (5.1)	2 (2.2)	1 (2.2)	4 (4.5)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (5.1)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (12.8)**	**2 (2.2)**	**8 (17.4)**	**4 (4.5)**
Decreased appetite	食欲減退	3 (7.7)	0	2 (4.3)	2 (2.2)
Gout	痛風	2 (5.1)	0	1 (2.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**12 (30.8)**	**29 (31.5)**	**10 (21.7)**	**21 (23.6)**
Arthralgia	関節痛	1 (2.6)	1 (1.1)	3 (6.5)	1 (1.1)
Back pain	背部痛	2 (5.1)	8 (8.7)	3 (6.5)	3 (3.4)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (5.1)	4 (4.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
Pain in jaw	顎痛	8 (20.5)	9 (9.8)	1 (2.2)	9 (10.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**11 (28.2)**	**40 (43.5)**	**14 (30.4)**	**35 (39.3)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.6)	3 (3.3)	2 (4.3)	8 (9.0)
Headache	頭痛	9 (23.1)	29 (31.5)	7 (15.2)	28 (31.5)
Syncope	失神	0	11 (12.0)	5 (10.9)	3 (3.4)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (10.3)**	**9 (9.8)**	**2 (4.3)**	**10 (11.2)**
Insomnia	不眠症	3 (7.7)	4 (4.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**3 (7.7)**	**3 (3.3)**	**2 (4.3)**	**1 (1.1)**
Gynaecomastia	女性化乳房	3 (7.7)	0	1 (2.2)	0

表 2.7.4.5-5 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の性別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=135 n (%)	
		Male 39 (100)	Female 92 (100)	Male 46 (100)	Female 89 (100)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**17 (43.6)**	**56 (60.9)**	**18 (39.1)**	**42 (47.2)**
Cough	咳嗽	10 (25.6)	39 (42.4)	11 (23.9)	26 (29.2)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (5.1)	7 (7.6)	3 (6.5)	4 (4.5)
Epistaxis	鼻出血	3 (7.7)	5 (5.4)	1 (2.2)	6 (6.7)
Haemoptysis	喀血	3 (7.7)	4 (4.3)	2 (4.3)	2 (2.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (5.1)	2 (2.2)	2 (4.3)	2 (2.2)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	2 (5.1)	4 (4.3)	0	4 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**8 (20.5)**	**21 (22.8)**	**10 (21.7)**	**7 (7.9)**
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.6)	3 (3.3)	3 (6.5)	2 (2.2)
Pruritus	そう痒症	1 (2.6)	4 (4.3)	3 (6.5)	1 (1.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**16 (41.0)**	**35 (38.0)**	**13 (28.3)**	**19 (21.3)**
Flushing	潮紅	9 (23.1)	24 (26.1)	7 (15.2)	13 (14.6)
Hot flush	ほてり	3 (7.7)	5 (5.4)	1 (2.2)	1 (1.1)
Hypertension	高血圧	1 (2.6)	3 (3.3)	3 (6.5)	1 (1.1)
Hypotension	低血圧	3 (7.7)	5 (5.4)	3 (6.5)	5 (5.6)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 10, Table 16, Table 28

2.7.4.5.1.3.2.2　全試験期間の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.7

全試験期間の併合データについて、有害事象の性別の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-6に示す。

被験者全体の 192 例中、男性が 61 例（31.8%）、女性が 131 例（68.2%）であった。

いずれかの部分集団で発現割合 20%以上の有害事象は、咳嗽（男性 36.1%、女性 40.5%）、頭痛（31.1%、34.4%）、右室不全（21.3%、19.1%）、末梢性浮腫（19.7%、25.2%）、潮紅（19.7%、22.1%）であった。

全体として、男性及び女性の部分集団で発現した有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-6 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の性別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)	
		Male 61 (100)	Female 131 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		58 (95.1)	127 (96.9)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		44 (72.1)	104 (79.4)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		36 (59.0)	72 (55.0)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**25 (41.0)**	**47 (35.9)**
Palpitations	動悸	4 (6.6)	13 (9.9)
Right ventricular failure	右室不全	13 (21.3)	25 (19.1)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**8 (13.1)**	**15 (11.5)**
Vertigo	回転性めまい	6 (9.8)	11 (8.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**30 (49.2)**	**55 (42.0)**
Abdominal pain	腹痛	0	7 (5.3)
Ascites	腹水	5 (8.2)	1 (0.8)
Diarrhoea	下痢	8 (13.1)	14 (10.7)
Dry mouth	口内乾燥	0	8 (6.1)
Dyspepsia	消化不良	4 (6.6)	1 (0.8)
Nausea	悪心	10 (16.4)	20 (15.3)
Vomiting	嘔吐	3 (4.9)	10 (7.6)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**32 (52.5)**	**74 (56.5)**
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.6)	7 (5.3)
Chest pain	胸痛	5 (8.2)	21 (16.0)
Death	死亡	4 (6.6)	2 (1.5)
Fatigue	疲労	5 (8.2)	10 (7.6)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	4 (6.6)	2 (1.5)
Malaise	倦怠感	5 (8.2)	4 (3.1)
Oedema	浮腫	6 (9.8)	10 (7.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	12 (19.7)	33 (25.2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**30 (49.2)**	**58 (44.3)**
Bronchitis	気管支炎	9 (14.8)	21 (16.0)
Influenza	インフルエンザ	6 (9.8)	4 (3.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11 (18.0)	13 (9.9)
Pneumonia	肺炎	4 (6.6)	5 (3.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (4.9)	11 (8.4)
Investigations	**臨床検査**	**16 (26.2)**	**31 (23.7)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (8.2)	4 (3.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.3)	7 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**11 (18.0)**	**11 (8.4)**
Decreased appetite	食欲減退	5 (8.2)	1 (0.8)

表 2.7.4.5-6 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の性別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)	
		Male 61 (100)	Female 131 (100)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**19 (31.1)**	**51 (38.9)**
Back pain	背部痛	5 (8.2)	13 (9.9)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (6.6)	8 (6.1)
Pain in jaw	顎痛	12 (19.7)	14 (10.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**28 (45.9)**	**71 (54.2)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.3)	18 (13.7)
Headache	頭痛	19 (31.1)	45 (34.4)
Syncope	失神	6 (9.8)	16 (12.2)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**8 (13.1)**	**23 (17.6)**
Insomnia	不眠症	3 (4.9)	10 (7.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**37 (60.7)**	**86 (65.6)**
Cough	咳嗽	22 (36.1)	53 (40.5)
Dyspnoea	呼吸困難	7 (11.5)	16 (12.2)
Epistaxis	鼻出血	5 (8.2)	10 (7.6)
Haemoptysis	喀血	6 (9.8)	5 (3.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5 (8.2)	6 (4.6)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	4 (6.6)	11 (8.4)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	7 (5.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**14 (23.0)**	**33 (25.2)**
Pruritus	そう痒症	5 (8.2)	8 (6.1)
Rash	発疹	4 (6.6)	7 (5.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**23 (37.7)**	**46 (35.1)**
Flushing	潮紅	12 (19.7)	29 (22.1)
Hot flush	ほてり	6 (9.8)	7 (5.3)
Hypotension	低血圧	5 (8.2)	7 (5.3)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 10, Table 16, Table 28

2.7.4.5.1.4 PAHの臨床分類

2.7.4.5.1.4.1 国内第Ⅲ相試験：試験15503

参照項目：2.7.6.20.2.4.8

試験 15503 の主要投与期に発現した TEAE について、PAH の臨床分類別の部分集団解析を行った。

27 例中、IPAH 又は HPAH が 20 例（74.1%）、結合組織病に伴う PAH が 5 例（18.5%）、その他の PAH が 2 例（7.4%）であった。

TEAE の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 90.0%（18／20 例）、結合組織病に伴う PAH が 100.0%（5／5 例）、その他の PAH が 100.0%（2／2 例）であった（付表 2.7.6.20-8）。また、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 75.0%（15／20 例）、結合組織病に伴う PAH が 80.0%（4／5 例）、その他の PAH が 50.0%（1／2 例）であった（付表 2.7.6.20-9）。

結合組織病に伴う PAH 及びその他の PAH の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。また、全体集団で最もよくみられた TEAE である頭痛及び咳嗽の発現割合について、IPAH 又は HPAH、及び結合組織病に伴う PAH の間に顕著な違いはみられなかった。イロプロストの薬理学的特性から予想される、低血圧事象（血圧低下又は低血圧）を発現した被験者数も、いずれの部分集団でも少なかった。

2.7.4.5.1.4.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験ME98008、試験ME97218及び試験303045

2.7.4.5.1.4.2.1 主要投与期の併合解析：試験ME98008及び試験ME97218

参照項目：5.3.5.3.6

主要投与期の併合データについて、有害事象の PH の臨床分類（PPH／SPH）別の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-7に示す。なお、PPH は IPAH と同義であり、SPH は膠原病由来のものが多くを占めると考えられる。

PPH がイロプロスト群で 131 例中 73 例（55.7%）、対照群／プラセボ群で 135 例中 75 例（55.6%）、SPH がイロプロスト群で 58 例（44.3%）、対照群／プラセボ群で 60 例（44.4%）であった。

イロプロスト群において、PPH で SPH と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象はなく、発現割合が 10%以上低かった有害事象は、咳嗽（イロプロスト群：PPH 32.9%、SPH 43.1%、対照群／プラセボ群：PPH 32.0%、SPH 21.7%）、疲労（1.4%、12.1%、10.7%、5.0%）、動悸（1.4%、13.8%、2.7%、5.0%）であった。

主要投与期の併合データについて、有害事象の PAH の臨床分類別（IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH、その他の PAH：試験 15503 と同様）の部分集団解析を本申請に際して実施した。

全 266 例（イロプロスト群 131 例、対照群／プラセボ群 135 例）中、IPAH 又は HPAH が 142 例（71 例、71 例）、結合組織病に伴う PAH が 40 例（14 例、26 例）、その他の PAH が 17 例（7 例、10 例）であった（5.3.5.3.6　IA-main/Table 82）。有害事象の発現割合は、IPAH 又は HPAH ではイロプロスト群で 90.1%（64／71 例）、対照群／プラセボ群で 85.7%（12／14 例）、結合組織病に伴う PAH ではそれぞれ 85.9%（61／71 例）、92.3%（24／26 例）、その他の PAH ではそれぞれ 85.7%（6／7 例）、90.0%（9／10 例）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、IPAH 又は HPAH ではイロプロスト群で 69.0%（49／71 例）、対照群／プラセボ群で 54.9%（39／71 例）、結合組織病に伴う PAH ではそれぞれ 85.7%（12／14 例）、73.1%（19／26 例）、その他の PAH ではそれぞれ 57.1%（4／7 例）、70.0%（7／10 例）であった（5.3.5.3.6　IA-main/Table 85）。

IPAH 又は HPAH 及び結合組織病に伴う PAH の部分集団における有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-8に示す。IPAH 又は HPAH、及び結合組織病に伴う PAH のいずれの部分集団においても全体集団と同様に、イロプロスト群でよくみられた有害事象は咳嗽、頭痛、潮紅であった。IPAH 又は HPAH ではこれらの有害事象の発現割合にイロプロスト群と対照群／プラセボ群で大きな差はなかった（咳嗽：イロプロスト群 33.8%、対照群／プラセボ群 32.4%、頭痛：25.4%、25.4%、潮紅：23.9%、15.5%）。結合組織病に伴う PAH では、これらの有害事象の発現割合は IPAH 又は HPAH に比べて高く、またイロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べて高い傾向がみられたが（咳嗽：42.9%、23.1%、頭痛：35.7%、23.1%、潮紅：35.7%、7.7%）、被験者数が少ないことも影響している可能性がある。その他の PAH について、イロプロスト群で 2 例以上にみられた有害事象は、咳嗽〔イロプロスト群 2 例（28.6%）、プラセボ群 3 例（30.0%）〕、胸痛（2 例、2 例）、頭痛（2 例、2 例）、末梢性浮腫（2 例、1 例）、鼻咽頭炎（2 例、1 例）、筋痙縮（2 例、0 例）であった（5.3.5.3.6　IA-main/Table 82）。

表 2.7.4.5-7 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の PH の臨床分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=135 n (%)	
		PPH	SPH	PPH	SPH
		73 (100)	58 (100)	75 (100)	60 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		66 (90.4)	54 (93.1)	65 (86.7)	53 (88.3)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		50 (68.5)	47 (81.0)	43 (57.3)	39 (65.0)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		23 (31.5)	15 (25.9)	13 (17.3)	20 (33.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**10 (13.7)**	**14 (24.1)**	**16 (21.3)**	**14 (23.3)**
Palpitations	動悸	1 (1.4)	8 (13.8)	2 (2.7)	3 (5.0)
Right ventricular failure	右室不全	3 (4.1)	5 (8.6)	8 (10.7)	7 (11.7)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**7 (9.6)**	**5 (8.6)**	**10 (13.3)**	**7 (11.7)**
Vertigo	回転性めまい	6 (8.2)	4 (6.9)	9 (12.0)	7 (11.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**27 (37.0)**	**22 (37.9)**	**26 (34.7)**	**20 (33.3)**
Diarrhoea	下痢	7 (9.6)	5 (8.6)	8 (10.7)	6 (10.0)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.4)	4 (6.9)	2 (2.7)	2 (3.3)
Glossodynia	舌痛	0	5 (8.6)	0	1 (1.7)
Nausea	悪心	9 (12.3)	6 (10.3)	7 (9.3)	7 (11.7)
Vomiting	嘔吐	5 (6.8)	3 (5.2)	0	2 (3.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**27 (37.0)**	**29 (50.0)**	**29 (38.7)**	**27 (45.0)**
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.4)	3 (5.2)	3 (4.0)	6 (10.0)
Chest pain	胸痛	7 (9.6)	9 (15.5)	4 (5.3)	6 (10.0)
Death	死亡	2 (2.7)	2 (3.4)	1 (1.3)	3 (5.0)
Fatigue	疲労	1 (1.4)	7 (12.1)	8 (10.7)	3 (5.0)
Oedema	浮腫	5 (6.8)	3 (5.2)	5 (6.7)	1 (1.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (12.3)	6 (10.3)	11 (14.7)	12 (20.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (2.7)**	**2 (3.4)**	**6 (8.0)**	**1 (1.7)**
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.7)	0	4 (5.3)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**25 (34.2)**	**17 (29.3)**	**20 (26.7)**	**20 (33.3)**
Bronchitis	気管支炎	3 (4.1)	4 (6.9)	1 (1.3)	2 (3.3)
Influenza	インフルエンザ	4 (5.5)	1 (1.7)	1 (1.3)	3 (5.0)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (1.4)	0	0	3 (5.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	9 (12.3)	2 (3.4)	5 (6.7)	5 (8.3)
Pneumonia	肺炎	1 (1.4)	3 (5.2)	0	1 (1.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (5.5)	2 (3.4)	6 (8.0)	3 (5.0)
Investigations	**臨床検査**	**18 (24.7)**	**13 (22.4)**	**12 (16.0)**	**11 (18.3)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (6.8)	3 (5.2)	1 (1.3)	1 (1.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (2.7)	1 (1.7)	0	3 (5.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (5.5)	3 (5.2)	2 (2.7)	1 (1.7)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (2.7)	2 (3.4)	4 (5.3)	1 (1.7)

表 2.7.4.5-7 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の PH の臨床分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=131 n (%)		Control/Placebo N=135 n (%)	
		PPH	SPH	PPH	SPH
		73 (100)	58 (100)	75 (100)	60 (100)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**22 (30.1)**	**19 (32.8)**	**16 (21.3)**	**15 (25.0)**
Arthralgia	関節痛	0	2 (3.4)	4 (5.3)	0
Back pain	背部痛	7 (9.6)	3 (5.2)	3 (4.0)	3 (5.0)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (4.1)	3 (5.2)	0	3 (5.0)
Pain in extremity	四肢痛	0	3 (5.2)	1 (1.3)	1 (1.7)
Pain in jaw	顎痛	11 (15.1)	6 (10.3)	5 (6.7)	5 (8.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**26 (35.6)**	**25 (43.1)**	**27 (36.0)**	**22 (36.7)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.4)	3 (5.2)	6 (8.0)	4 (6.7)
Headache	頭痛	19 (26.0)	19 (32.8)	19 (25.3)	16 (26.7)
Syncope	失神	9 (12.3)	2 (3.4)	5 (6.7)	3 (5.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**6 (8.2)**	**7 (12.1)**	**8 (10.7)**	**4 (6.7)**
Insomnia	不眠症	5 (6.8)	2 (3.4)	2 (2.7)	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**37 (50.7)**	**36 (62.1)**	**31 (41.3)**	**29 (48.3)**
Cough	咳嗽	24 (32.9)	25 (43.1)	24 (32.0)	13 (21.7)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (5.5)	5 (8.6)	4 (5.3)	3 (5.0)
Epistaxis	鼻出血	4 (5.5)	4 (6.9)	3 (4.0)	4 (6.7)
Haemoptysis	喀血	4 (5.5)	3 (5.2)	0	4 (6.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (1.3)	3 (5.0)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	3 (4.1)	3 (5.2)	1 (1.3)	3 (5.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**16 (21.9)**	**13 (22.4)**	**9 (12.0)**	**8 (13.3)**
Hyperhidrosis	多汗症	2 (2.7)	2 (3.4)	5 (6.7)	0
Pruritus	そう痒症	3 (4.1)	2 (3.4)	0	4 (6.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**27 (37.0)**	**24 (41.4)**	**18 (24.0)**	**14 (23.3)**
Flushing	潮紅	17 (23.3)	16 (27.6)	11 (14.7)	9 (15.0)
Hot flush	ほてり	3 (4.1)	5 (8.6)	0	2 (3.3)
Hypotension	低血圧	5 (6.8)	3 (5.2)	5 (6.7)	3 (5.0)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, PAH: pulmonary arterial hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SAF: safety analysis set, SPH: secondary pulmonary hypertension

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 13, Table 19, Table 31

表 2.7.4.5-8 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の PAH の臨床分類別の部分集団解析（IPAH 又は HPAH 群、結合組織病に伴う PAH 群：いずれかの群で発現割合 10%以上）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost n (%) Idiopathic /Heritable 71 (100)	 Connective tissue disease 14 (100)	Control/Placebo n (%) Idiopathic /Heritable 71 (100)	 Connective tissue disease 26 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		64 (90.1)	12 (85.7)	61 (85.9)	24 (92.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**10 (14.1)**	**3 (21.4)**	**16 (22.5)**	**8 (30.8)**
Right ventricular failure	右室不全	3 (4.2)	0	8 (11.3)	3 (11.5)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**7 (9.9)**	**0**	**9 (12.7)**	**3 (11.5)**
Vertigo	回転性めまい	6 (8.5)	0	8 (11.3)	3 (11.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**25 (35.2)**	**5 (35.7)**	**24 (33.8)**	**10 (38.5)**
Diarrhoea	下痢	6 (8.5)	2 (14.3)	7 (9.9)	5 (19.2)
Glossodynia	舌痛	0	2 (14.3)	0	0
Nausea	悪心	9 (12.7)	2 (14.3)	6 (8.5)	3 (11.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**26 (36.6)**	**7 (50.0)**	**27 (38.0)**	**11 (42.3)**
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.4)	0	2 (2.8)	3 (11.5)
Fatigue	疲労	1 (1.4)	2 (14.3)	6 (8.5)	3 (11.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (12.7)	2 (14.3)	11 (15.5)	7 (26.9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**24 (33.8)**	**3 (21.4)**	**19 (26.8)**	**7 (26.9)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (11.3)	0	5 (7.0)	2 (7.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (5.6)	0	5 (7.0)	3 (11.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**21 (29.6)**	**7 (50.0)**	**13 (18.3)**	**8 (30.8)**
Arthralgia	関節痛	0	2 (14.3)	3 (4.2)	0
Back pain	背部痛	6 (8.5)	2 (14.3)	3 (4.2)	1 (3.8)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.8)	2 (14.3)	0	2 (7.7)
Pain in jaw	顎痛	11 (15.5)	1 (7.1)	4 (5.6)	2 (7.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**26 (36.6)**	**6 (42.9)**	**26 (36.6)**	**10 (38.5)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.8)	0	6 (8.5)	3 (11.5)
Headache	頭痛	18 (25.4)	5 (35.7)	18 (25.4)	6 (23.1)
Syncope	失神	9 (12.7)	0	5 (7.0)	2 (7.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**38 (53.5)**	**8 (57.1)**	**29 (40.8)**	**15 (57.7)**
Cough	咳嗽	24 (33.8)	6 (42.9)	23 (32.4)	6 (23.1)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (7.0)	2 (14.3)	4 (5.6)	2 (7.7)
Epistaxis	鼻出血	4 (5.6)	0	3 (4.2)	4 (15.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.4)	1 (7.1)	1 (1.4)	3 (11.5)

表 2.7.4.5-8 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）における有害事象の PAH の臨床分類別の部分集団解析（IPAH 又は HPAH 群、結合組織病に伴う PAH 群：いずれかの群で発現割合 10%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost n (%) Idiopathic /Heritable 71 (100)	 Connective tissue disease 14 (100)	Control/Placebo n (%) Idiopathic /Heritable 71 (100)	 Connective tissue disease 26 (100)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**16 (22.5)**	**4 (28.6)**	**9 (12.7)**	**2 (7.7)**
Pruritus	そう痒症	3 (4.2)	2 (14.3)	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**25 (35.2)**	**7 (50.0)**	**17 (23.9)**	**4 (15.4)**
Flushing	潮紅	17 (23.9)	5 (35.7)	11 (15.5)	2 (7.7)
Hypotension	低血圧	4 (5.6)	2 (14.3)	4 (5.6)	1 (3.8)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, IPAH: idiopathic PAH, HPAH: heritable PAH, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAF: safety analysis set
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 82

2.7.4.5.1.4.2.2 全投与期間の併合解析：試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045

参照項目：5.3.5.3.7

全試験期間の併合データについて、有害事象の PH の臨床分類（PPH／SPH）別の部分集団解析を行った。有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-9に示す。

被験者全体の 192 例中、PPH が 108 例（56.3%）、SPH が 84 例（43.8%）であった。

いずれかの部分集団で発現割合 20%以上の有害事象は、咳嗽（PPH 33.3%、SPH 46.4%）、頭痛（31.5%、35.7%）、潮紅（19.4%、23.8%）、末梢性浮腫（18.5%、29.8%）、右室不全（16.7%、23.8%）であった。

全体として、PPH 及び SPH 間で、みられた有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。

全試験期間の併合データについて、有害事象の PAH の臨床分類別（IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH、その他の PAH：試験 15503 と同様）の部分集団解析を本申請に際して実施した。全 192 例中、IPAH 又は HPAH が 104 例、結合組織病に伴う PAH が 26 例、その他の PAH が 14 例であった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 82）。有害事象の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 96.2%（100／104 例）、結合組織病に伴う PAH が 96.2%（25／26 例）、その他の PAH が 100.0%（14／14 例）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 74.0%（77／104 例）、結合組織病に伴う PAH が 73.1%（19／26 例）、その他の PAH が 85.7%（12／14 例）であった（5.3.5.3.7 IA-all/Table 85）。

IPAH 又は HPAH 及び結合組織病に伴う PAH の部分集団における有害事象（基本語）の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-10に示す。これらの部分集団で 20%以上の発現割合でみられた有害事象は、咳嗽（IPAH 又は HPAH 33.7%、結合組織病に伴う PAH 46.2%）、頭痛（31.7%、

30.8%）、潮紅（20.2%、26.9%）、末梢性浮腫（19.2%、30.8%）、右室不全（18.3%、23.1%）であった。その他の PAH について、20%以上の発現割合でみられた有害事象は、末梢性浮腫（6 例、42.9%）、咳嗽（5 例、35.7%）、呼吸困難、頭痛（各 4 例、28.6%）、気管支炎、鼻咽頭炎、失神及び上気道感染（各 3 例、21.4%）であった。

表 2.7.4.5-9　併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の PH の臨床分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=192 n (%)	
		PPH	SPH
		108 (100)	84 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		104 (96.3)	81 (96.4)
Number (%) of subjects with at least one study drug-related adverse event		81 (75.0)	67 (79.8)
Number (%) of subjects with at least one serious adverse event		58 (53.7)	50 (59.5)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**34 (31.5)**	**38 (45.2)**
Palpitations	動悸	6 (5.6)	11 (13.1)
Right ventricular failure	右室不全	18 (16.7)	20 (23.8)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**15 (13.9)**	**8 (9.5)**
Vertigo	回転性めまい	12 (11.1)	5 (6.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**49 (45.4)**	**36 (42.9)**
Diarrhoea	下痢	13 (12.0)	9 (10.7)
Dry mouth	口内乾燥	3 (2.8)	5 (6.0)
Glossodynia	舌痛	1 (0.9)	5 (6.0)
Nausea	悪心	19 (17.6)	11 (13.1)
Vomiting	嘔吐	8 (7.4)	5 (6.0)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**56 (51.9)**	**50 (59.5)**
Chest pain	胸痛	15 (13.9)	11 (13.1)
Fatigue	疲労	6 (5.6)	9 (10.7)
Malaise	倦怠感	4 (3.7)	5 (6.0)
Oedema	浮腫	9 (8.3)	7 (8.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	20 (18.5)	25 (29.8)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**52 (48.1)**	**36 (42.9)**
Bronchitis	気管支炎	14 (13.0)	16 (19.0)
Influenza	インフルエンザ	6 (5.6)	4 (4.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	18 (16.7)	6 (7.1)

表 2.7.4.5-9 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の PH の臨床分類別の部分集団解析（いずれかの群で発現割合 5%以上）－全試験期間（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost n (%) PPH 108 (100)	 SPH 84 (100)
Pneumonia	肺炎	3 (2.8)	6 (7.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (6.5)	7 (8.3)
Investigations	**臨床検査**	**28 (25.9)**	**19 (22.6)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	6 (5.6)	3 (3.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**38 (35.2)**	**32 (38.1)**
Arthralgia	関節痛	2 (1.9)	7 (8.3)
Back pain	背部痛	12 (11.1)	6 (7.1)
Muscle spasms	筋痙縮	6 (5.6)	6 (7.1)
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.8)	5 (6.0)
Pain in jaw	顎痛	15 (13.9)	11 (13.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**55 (50.9)**	**44 (52.4)**
Dizziness	浮動性めまい	13 (12.0)	7 (8.3)
Headache	頭痛	34 (31.5)	30 (35.7)
Syncope	失神	16 (14.8)	6 (7.1)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**15 (13.9)**	**16 (19.0)**
Insomnia	不眠症	8 (7.4)	5 (6.0)
Sleep disorder	睡眠障害	2 (1.9)	5 (6.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**69 (63.9)**	**54 (64.3)**
Cough	咳嗽	36 (33.3)	39 (46.4)
Dyspnoea	呼吸困難	11 (10.2)	12 (14.3)
Epistaxis	鼻出血	7 (6.5)	8 (9.5)
Haemoptysis	喀血	8 (7.4)	3 (3.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.8)	8 (9.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	9 (8.3)	6 (7.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**27 (25.0)**	**20 (23.8)**
Pruritus	そう痒症	6 (5.6)	7 (8.3)
Rash	発疹	6 (5.6)	5 (6.0)
Vascular disorders	**血管障害**	**38 (35.2)**	**31 (36.9)**
Flushing	潮紅	21 (19.4)	20 (23.8)
Hot flush	ほてり	6 (5.6)	7 (8.3)
Hypotension	低血圧	9 (8.3)	3 (3.6)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, PAH: pulmonary arterial hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SAF: safety analysis set, SPH: secondary pulmonary hypertension

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 13, Table 19, Table 31

表 2.7.4.5-10 併合解析（試験 ME98008、試験 ME97218 及び試験 303045）における有害事象の PAH の臨床分類別の部分集団解析（IPAH 又は HPAH 群、結合組織病に伴う PAH 群：いずれかの群で発現割合 10%以上）－全試験期間（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost n (%) Idiopathic / Heritable 104 (100)	 Connective tissue disease 26 (100)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		100 (96.2)	25 (96.2)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**35 (33.7)**	**12 (46.2)**
Right ventricular failure	右室不全	19 (18.3)	6 (23.1)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**15 (14.4)**	**1 (3.8)**
Vertigo	回転性めまい	12 (11.5)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**46 (44.2)**	**13 (50.0)**
Diarrhoea	下痢	11 (10.6)	5 (19.2)
Nausea	悪心	18 (17.3)	5 (19.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**55 (52.9)**	**13 (50.0)**
Chest pain	胸痛	14 (13.5)	1 (3.8)
Fatigue	疲労	6 (5.8)	3 (11.5)
Malaise	倦怠感	4 (3.8)	3 (11.5)
Oedema	浮腫	9 (8.7)	3 (11.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	20 (19.2)	8 (30.8)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**51 (49.0)**	**8 (30.8)**
Bronchitis	気管支炎	14 (13.5)	4 (15.4)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	17 (16.3)	1 (3.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**35 (33.7)**	**12 (46.2)**
Arthralgia	関節痛	2 (1.9)	5 (19.2)
Back pain	背部痛	11 (10.6)	3 (11.5)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (4.8)	4 (15.4)
Pain in jaw	顎痛	15 (14.4)	2 (7.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**54 (51.9)**	**11 (42.3)**
Dizziness	浮動性めまい	14 (13.5)	2 (7.7)
Headache	頭痛	33 (31.7)	8 (30.8)
Syncope	失神	15 (14.4)	1 (3.8)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**14 (13.5)**	**7 (26.9)**
Insomnia	不眠症	8 (7.7)	3 (11.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**66 (63.5)**	**15 (57.7)**
Cough	咳嗽	35 (33.7)	12 (46.2)
Dyspnoea	呼吸困難	10 (9.6)	5 (19.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**27 (26.0)**	**6 (23.1)**
Pruritus	そう痒症	6 (5.8)	3 (11.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**36 (34.6)**	**11 (42.3)**
Flushing	潮紅	21 (20.2)	7 (26.9)
Hot flush	ほてり	5 (4.8)	3 (11.5)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, IPAH: idiopathic PAH, HPAH: heritable PAH, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAF: safety analysis set
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
引用元：5.3.5.3.7 IA-all/Table 82

また、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218 及び試験 303045）において、PAH 被験者集団について本申請に際して実施した追加解析の結果、全体集団と PAH 部分集団で認められた有害事象の種類及びその発現割合に大きな違いは認められなかった（2.7.6.17.3.3 及び 2.7.6.21.3.3 参照）。

2.7.4.5.1.5 肝機能障害による影響

肝機能障害患者を対象としたイロプロスト吸入投与試験は実施していない。なお、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）では、「肝トランスアミラーゼ値が基準値上限の 3 倍以上、又は重篤な肝障害を有するもの（すなわち急性肝炎、慢性活動性肝炎、又は肝硬変 Child-Pugh B、C）。ボセンタン使用例の場合には、不安定な肝トランスアミラーゼ値（基準値上限の 2 倍）を示すもの」を除外基準として設定した。国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）では「高度の肝不全（ビリルビン 3mg/dL 超又は ALT が検査機関の正常域上限の 2 倍超）を有するもの」を、国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）では「高度の肝不全（AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍以上、若しくはビリルビン値が 3mg/dL 以上）を有するもの」を、国外製造販売後第Ⅱ相試験（試験 C200-002）では「門脈圧亢進症又は慢性肝疾患を有するもの」を除外基準として設定した。

外国人肝機能障害患者を対象としてイロプロストを静脈内投与した臨床薬理試験（試験 88038）では、肝機能障害によりイロプロストの全身クリアランスは低下し、定常状態の血漿中イロプロスト濃度は、健康被験者と比較して肝機能障害患者で約 2 倍高くなった（2.7.2.2.14 参照）。肝機能障害はイロプロストの血漿中濃度上昇に関連すると考えられるため、特にイロプロスト吸入投与の用量調整期間の初期には注意が必要である。

2.7.4.5.1.6 腎機能障害による影響

2.7.4.5.1.6.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15503

参照項目：2.7.6.20.2.4.8

試験 15503 では、治験実施計画書において「血清クレアチニン 2.5mg/dL 以上、又は透析を必要とする慢性的な腎障害を有するもの」を除外基準として設定した。

試験 15503 の主要投与期に発現した TEAE について、ベースラインのクレアチニンクリアランス別〔30mL/min 以下（該当被験者なし）、30 超 50mL/min 以下、50 超 80mL/min 以下、80mL/min 超〕の部分集団解析を行った。

27 例中、クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の被験者が 0 例、30 超 50mL/min 以下が 1 例（3.7%）、50 超 80mL/min 以下が 10 例（37.0%）、80mL/min 超が 15 例（55.6%）であり、1 例（3.7%）はベースラインの測定値が欠測であった。

TEAE の発現割合は、50 超 80mL/min 以下が 90.0%（9／10 例）、80mL/min 超が 93.3%（14／15 例）であった。また、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、50 超 80mL/min 以下が 60.0%（6／10 例）、80mL/min 超が 86.7%（13／15 例）であった。なお、30 超 50mL/min 以下の 1 例では、TEAE として倦怠感、糖尿病及び頭痛（いずれも軽度）が発現し、このうち糖尿病及び頭痛は治験薬と関連のある TEAE であった。

クレアチニンクリアランスが 50 超 80mL/min 以下及び 80mL/min 超の部分集団間に、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった（付表 2.7.6.20-

14、付表 2.7.6.20-15）。また、全体集団で最もよく見られた TEAE である頭痛及び咳嗽の発現割合について、50 超 80mL/min 以下及び 80mL/min 超の部分集団間に顕著な違いはみられなかった（2.7.6.20.2.4.8 参照）。イロプロストの薬理学的特性から予想される、低血圧事象（血圧低下又は低血圧）を発現した被験者数も、いずれの部分集団でも少なかった。

2.7.4.5.1.6.2 国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

参照項目：5.3.5.3.6

試験 ME98008 では、「腎不全を有するもの（血清クレアチニン値を用いる Cockcroft-Gault の計算式によりクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満、尿タンパクが 1g/日超、又は腎透析を受けている患者）」を（2.7.6.16.1 参照）、試験 ME97218 では、「腎透析を受けている患者、又は Cockcroft- Gault の計算式により血清クレアチニン値から算出したクレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の患者」を除外基準として設定した（2.7.6.17.1 参照）。

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合データについて、有害事象のベースラインのクレアチニンクリアランス別（30mL/min 以下、30 超 50mL/min 以下、50 超 80mL/min 以下、80mL/min 超）の部分集団解析を行った。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.5-11に示す。

クレアチニンクリアランス 30mL/min 以下の被験者は、イロプロスト群で 131 例中 1 例（0.8%）、対照群／プラセボ群で 135 例中 2 例（1.5%）、30 超 50mL/min 以下がそれぞれ 14 例（10.7%）、18 例（13.3%）、50 超 80mL/min 以下がそれぞれ 75 例（57.3%）、72 例（53.3%）、80mL/min 超がそれぞれ 41 例（31.3%）、43 例（31.9%）であった。

有害事象の発現割合は、クレアチニンクリアランス 30mL/min 以下ではイロプロスト群 100%（1／1 例）、プラセボ群 50%（1／2 例）、30 超 50mL/min 以下では各 92.9%（13／14 例）、88.9%（16／18 例）、50 超 80mL/min 以下では各 89.3%（67／75 例）、87.5%（63／72 例）、80mL/min 超では各 95.1%（39／41 例）、88.4%（38／43 例）であった。

被験者数が少なかったクレアチニンクリアランス 30mL/min 以下の部分集団を除く、いずれかの部分集団（30 超 50mL/min 以下、50 超 80mL/min 以下、80mL/min 超：以下、この順で記載）で発現割合が 20%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群：35.7%、30.7%、48.8%、対照群／プラセボ群：38.9%、26.4%、25.6%）、頭痛（28.6%、24.0%、36.6%、16.7%、31.9%、20.9%）、動悸（21.4%、5.3%、4.9%、5.6%、2.8%、4.7%）、下痢（21.4%、6.7%、9.8%、5.6%、8.3%、16.3%）、失神（21.4%、5.3%、9.8%、5.6%、6.9%、4.7%）、潮紅（14.3%、18.7%、39.0%、11.1%、15.3%、16.3%）、末梢性浮腫（7.1%、12.0%、12.2%、11.1%、22.2%、11.6%）であった。

一部の有害事象ではクレアチニンクリアランス 30 超 50mL/min 以下の部分集団で他の部分集団に比べて発現割合が高かったが、30 超 50mL/min 以下の被験者数は比較的少なかったことから、解釈は難しい。概して、有害事象の発現割合にクレアチニンクリアランス値に依存した特定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-11 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるベースラインのクレアチニンクリアランス別の有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class / Preferred term		Creatinine clearance at baseline (mL/min)							
		Iloprost				Control/Placebo			
		≤ 30	>30 to ≤ 50	>50 to ≤ 80	>80	≤ 30	>30 to ≤ 50	>50 to ≤ 80	>80
		N=1	N=14	N=75	N=41	N=2	N=18	N=72	N=43
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		1 (100.0)	13 (92.9)	67 (89.3)	39 (95.1)	1 (50.0)	16 (88.9)	63 (87.5)	38 (88.4)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**3 (21.4)**	**14 (18.7)**	**7 (17.1)**	**1 (50.0)**	**5 (27.8)**	**16 (22.2)**	**8 (18.6)**
Palpitations	動悸	0	3 (21.4)	4 (5.3)	2 (4.9)	0	1 (5.6)	2 (2.8)	2 (4.7)
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (7.1)	5 (6.7)	2 (4.9)	1 (50.0)	2 (11.1)	9 (12.5)	3 (7.0)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**1 (7.1)**	**6 (8.0)**	**5 (12.2)**	**0**	**3 (16.7)**	**7 (9.7)**	**7 (16.3)**
Vertigo	回転性めまい	0	1 (7.1)	5 (6.7)	4 (9.8)	0	3 (16.7)	7 (9.7)	6 (14.0)
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**3 (21.4)**	**3 (4.0)**	**3 (7.3)**	**0**	**1 (5.6)**	**2 (2.8)**	**1 (2.3)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**6 (42.9)**	**28 (37.3)**	**15 (36.6)**	**1 (50.0)**	**2 (11.1)**	**25 (34.7)**	**18 (41.9)**
Diarrhoea	下痢	0	3 (21.4)	5 (6.7)	4 (9.8)	0	1 (5.6)	6 (8.3)	7 (16.3)
Gastritis	胃炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (50.0)	0	1 (1.4)	1 (2.3)
Nausea	悪心	0	1 (7.1)	8 (10.7)	6 (14.6)	0	0	12 (16.7)	2 (4.7)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (100.0)**	**5 (35.7)**	**33 (44.0)**	**17 (41.5)**	**0**	**6 (33.3)**	**33 (45.8)**	**17 (39.5)**
Chest pain	胸痛	1 (100.0)	0	10 (13.3)	5 (12.2)	0	2 (11.1)	4 (5.6)	4 (9.3)
Fatigue	疲労	0	2 (14.3)	5 (6.7)	1 (2.4)	0	0	7 (9.7)	4 (9.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (7.1)	9 (12.0)	5 (12.2)	0	2 (11.1)	16 (22.2)	5 (11.6)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**0**	**3 (4.0)**	**1 (2.4)**	**0**	**2 (11.1)**	**4 (5.6)**	**1 (2.3)**
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	2 (11.1)	1 (1.4)	1 (2.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**6 (42.9)**	**23 (30.7)**	**13 (31.7)**	**1 (50.0)**	**4 (22.2)**	**20 (27.8)**	**15 (34.9)**
Influenza	インフルエンザ	0	0	2 (2.7)	3 (7.3)	1 (50.0)	0	2 (2.8)	1 (2.3)

表 2.7.4.5-11 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるベースラインのクレアチニンクリアランス別の有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Creatinine clearance at baseline (mL/min)							
		Iloprost				Control/Placebo			
		≤ 30	>30 to ≤ 50	>50 to ≤ 80	>80	≤ 30	>30 to ≤ 50	>50 to ≤ 80	>80
		N=1	N=14	N=75	N=41	N=2	N=18	N=72	N=43
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**16 (21.3)**	**15 (36.6)**	**0**	**4 (22.2)**	**14 (19.4)**	**5 (11.6)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (4.0)	5 (12.2)	0	0	2 (2.8)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (7.1)**	**6 (8.0)**	**0**	**0**	**2 (11.1)**	**7 (9.7)**	**3 (7.0)**
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (100.0)**	**4 (28.6)**	**22 (29.3)**	**14 (34.1)**	**0**	**5 (27.8)**	**17 (23.6)**	**9 (20.9)**
Back pain	背部痛	0	2 (14.3)	2 (2.7)	6 (14.6)	0	1 (5.6)	2 (2.8)	3 (7.0)
Pain in jaw	顎痛	1 (100.0)	1 (7.1)	10 (13.3)	5 (12.2)	0	2 (11.1)	6 (8.3)	2 (4.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (100.0)**	**6 (42.9)**	**25 (33.3)**	**19 (46.3)**	**0**	**5 (27.8)**	**30 (41.7)**	**14 (32.6)**
Headache	頭痛	1 (100.0)	4 (28.6)	18 (24.0)	15 (36.6)	0	3 (16.7)	23 (31.9)	9 (20.9)
Syncope	失神	0	3 (21.4)	4 (5.3)	4 (9.8)	0	1 (5.6)	5 (6.9)	2 (4.7)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**2 (14.3)**	**8 (10.7)**	**3 (7.3)**	**0**	**1 (5.6)**	**8 (11.1)**	**3 (7.0)**
Insomnia	不眠症	0	2 (14.3)	4 (5.3)	1 (2.4)	0	0	2 (2.8)	1 (2.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (100.0)**	**8 (57.1)**	**39 (52.0)**	**25 (61.0)**	**0**	**10 (55.6)**	**33 (45.8)**	**17 (39.5)**
Cough	咳嗽	1 (100.0)	5 (35.7)	23 (30.7)	20 (48.8)	0	7 (38.9)	19 (26.4)	11 (25.6)
Epistaxis	鼻出血	0	2 (14.3)	4 (5.3)	2 (4.9)	0	1 (5.6)	3 (4.2)	3 (7.0)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (11.1)	1 (1.4)	0

表 2.7.4.5-11 併合解析（試験 ME98008 及び試験 ME97218）におけるベースラインのクレアチニンクリアランス別の有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class / Preferred term		Creatinine clearance at baseline (mL/min)							
		Iloprost				Control/Placebo			
		≤ 30	>30 to ≤ 50	>50 to ≤ 80	>80	≤ 30	>30 to ≤ 50	>50 to ≤ 80	>80
		N=1	N=14	N=75	N=41	N=2	N=18	N=72	N=43
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (100.0)**	**2 (14.3)**	**15 (20.0)**	**11 (26.8)**	**0**	**3 (16.7)**	**8 (11.1)**	**6 (14.0)**
Pruritus	そう痒症	1 (100.0)	0	1 (1.3)	3 (7.3)	0	2 (11.1)	2 (2.8)	0
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (100.0)**	**4 (28.6)**	**24 (32.0)**	**22 (53.7)**	**0**	**3 (16.7)**	**19 (26.4)**	**10 (23.3)**
Flushing	潮紅	1 (100.0)	2 (14.3)	14 (18.7)	16 (39.0)	0	2 (11.1)	11 (15.3)	7 (16.3)
Hot flush	ほてり	1 (100.0)	1 (7.1)	3 (4.0)	3 (7.3)	0	0	2 (2.8)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.3.6 IA-main/Table 12

2.7.4.5.1.6.3　　臨床薬理試験（静脈内投与）

外国人腎機能障害患者を対象としてイロプロストを静脈内単回投与した臨床薬理試験（試験 87015）では、腎機能障害患者（軽度及び中等度の腎機能障害）のうち非透析患者の薬物動態は健康被験者と類似していた（2.7.2.3.4.6 参照）。一方、透析患者では、非透析患者と比較してイロプロストの血漿中濃度が高く、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の値が大きかった。試験 87015 において、非透析群 10 例中 6 例及び透析群 11 中 3 例に TEAE が認められた。TEAE の内訳は、頭痛（非透析群 2 例）、前頭部又は眼周囲の圧迫感（非透析群 3 例及び透析群 1 例）、注入部位の灼熱感（非透析群 1 例及び透析群 1 例）並びに注入部位の局所刺激感（透析群 1 例）であった。血圧低下が 7 例（非透析群 4 例及び透析群 3 例）に認められた（2.7.6.7.2.1 参照）。

2.7.4.5.1.6.4　　まとめ

国内第Ⅲ相試験（試験 15003）並びに国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008）と国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の併合解析において、有害事象の種類及び発現割合に腎機能（ベースラインのクレアチニンクリアランス）による差は認められなかった。

腎機能障害はイロプロストの血漿中濃度上昇に関連するため、特にイロプロスト吸入投与の用量調節期間の初期には注意が必要である。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 食事の影響

イロプロストは吸入により投与されるため、食事の影響については評価していない。

2.7.4.5.2.2 PAH 特異的治療薬（ERA 及び／又は PDE5 阻害薬）との併用

国内第Ⅲ相試験の主要投与期：試験 15503

試験 15503 では、PAH 特異的治療薬に未治療の患者、ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤で治療されている患者、若しくは ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤併用で治療されている患者を対象とした。

試験 15503 の主要投与期に発現した TEAE について、PAH 特異的治療薬別の部分集団解析を行った。被験者全体の 27 例中、未治療が 3 例（11.1%）、ERA のみが 3 例（11.1%）、PDE5 阻害薬のみが 2 例（7.4%）、ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤併用が 19 例（70.4%）であった。

TEAE の発現割合は、未治療が 100.0%（3／3 例）、ERA のみが 100.0%（3／3 例）、PDE5 阻害薬のみが 100.0%（2／2 例）、2 剤併用が 89.5%（17／19 例）であった。また、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、未治療が 66.7%（2／3 例）、ERA のみが 66.7%（2／3 例）、PDE5 阻害薬のみが 100.0%（2／2 例）、2 剤併用が 73.7%（14／19 例）であった（付表 2.7.6.20-10 及び付表 2.7.6.20-11）。

2 剤併用以外の部分集団の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。また、全体集団で最もよくみられた TEAE である頭痛及び咳嗽の発現割合について、2 剤併用で他の部分集団に比べ、特に高くなる傾向もみられなかった。イロプロストの薬理学的特性から予想される、低血圧事象（血圧低下又は低血圧）を発現した被験者数も、いずれの部分集団でも少なかった（低血圧が 2 剤併用の 1 例に、血圧低下が未治療の 1 例及び 2 剤併用の 2 例に発現）。失神はいずれの部分集団でも認められなかった。各部分集団で発現した TEAE の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。

被験者全体で発現割合が 10%以上の TEAE は、頭痛（37.0%、10 例）、咳嗽（18.5%、5 例）、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%、3 例）であった（表 2.7.4.2-4）。

国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の主要投与期の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

試験 ME98008 及び試験 ME97218 では、PAH 特異的治療薬に未治療の PPH 又は SPH 患者を対象とした。

試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析における有害事象の発現割合は、イロプロスト群で 91.6%（120／131 例）、対照群／プラセボ群で 87.4%（118／135 例）であった。

イロプロスト群で発現割合 10%以上の有害事象は、咳嗽（イロプロスト群 37.4%、プラセボ群 27.4%）、頭痛（29.0%、25.9%）、潮紅（25.2%、14.8%）、顎痛（13.0%、7.4%）、胸痛（12.2%、7.4%）、悪心（11.5%、10.4%）、末梢性浮腫（11.5%、17.0%）であった。

低血圧の発現割合はイロプロスト群で 6.1%（8／131 例）、プラセボ群で 5.9%（8／135 例）であった。失神の発現割合はイロプロスト群で 8.4%（11／131 例）、プラセボ群で 5.9%（8／135 例）であった。

国外第Ⅱ相製造販売後臨床試験の主要投与期：試験 C200-002

試験 C200-002 では、ERA であるボセンタンで治療されている PAH 患者を対象とした。

試験 C200-002 の主要投与期における有害事象の発現割合は、イロプロスト群で 100.0%（35／35 例）、プラセボ群で 90.6%（29／32 例）であった。

イロプロスト群で発現割合 10%以上の有害事象は、頭痛（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）、胸痛（20.0%、12.5%）、胸部不快感（17.1%、12.5%）、悪心（17.1%、15.6%）、浮動性めまい（14.3%、25.0%）、動悸（11.4%、12.5%）であった。

低血圧の発現割合はイロプロスト群で 5.7%（2／35 例）、プラセボ群で 3.1%（1／32 例）であった。血圧低下の発現割合はイロプロスト群で 2.9%（1／35 例）であり、プラセボ群では発現はなかった。失神の発現割合はイロプロスト群で 2.9%（1／35 例）、プラセボ群で 6.3%（2／32 例）であった。

国外第Ⅲ相製造販売後臨床試験の主要投与期：試験 C200-006

試験 C200-006 では、PDE5 阻害薬であるシルデナフィル又はシルデナフィルとボセンタンを併用する PAH 患者を対象とした。

試験 C200-006 の主要投与期における TEAE の発現割合は、イロプロスト群全体で 87%（46／53 例）、プラセボ群で 100%（14／14 例）であった。

イロプロスト群全体で発現割合 10%以上の TEAE は、頭痛（イロプロスト群 32%、プラセボ群 14%）、咳嗽（26%、14%）、潮紅（17%、7%）、低血圧（13%、7%）及び鼻咽頭炎（11%、7%）であった。

低血圧の発現割合はイロプロスト群全体で 13%（7／53 例）、プラセボ群で 7%（1／14 例）であった。失神の発現割合はイロプロスト群全体で 9%（5／53 例）であり、プラセボ群では発現しなかった。

まとめ

試験 15503 では、PAH 特異的治療薬に未治療の患者、ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤で治療されている患者、若しくは ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤併用で治療されている患者を対象として実施したが、各部分集団で発現した TEAE の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。また、各試験において発現割合が高かった有害事象の種類についても、試験間で大きな違いは認められなかった。頭痛及び顎痛の発現割合は、ERA であるボセンタンを併用した試験 C200-002 でやや高かったが、その他の有害事象の発現割合はおおむね同程度であった。

低血圧は PAH 特異的治療薬の薬理学的特性から予想される副作用であり、PAH 特異的治療薬を併用する患者を対象とした試験では低血圧事象の発現割合が高い可能性が考えられた。また、失神はイロプロストの効果が消失する時間帯に発現することが想定されることから、PAH 特異的治療薬に未治療の患者を対象とした試験での発現割合が高い可能性が考えられた。低血圧事象のイ

ロプロスト群での発現割合（主要投与期）は、PAH 特異的治療薬に未治療の患者を対象とした試験 ME98008 と試験 ME97218 の併合解析で、低血圧が 6.1%、血圧低下が 1.5%であった。PAH 特異的治療薬を併用する患者を対象とした試験では、試験 C200-002 で低血圧が 5.7%であり、試験 C200-006 で低血圧が 13%とやや高かった。試験 15503 では低血圧が 3.7%、血圧低下が 11.1%であった。低血圧事象の発現割合は、イロプロスト群で対照群／プラセボ群に比べてやや高かったものの、大きな差はみられなかった。

失神のイロプロスト群での発現割合（主要投与期）は、PAH 特異的治療薬に未治療の患者を対象とした試験 ME98008 と試験 ME97218 の併合解析で 8.4%であった。PAH 特異的治療薬を併用する患者を対象とした試験では、試験 C200-002 で 2.9%と比較的低く、試験 C200-006 では 9%と試験 ME98008 と試験 ME97218 の併合解析と同程度であった。試験 15503 では失神の発現はなかった。失神は試験 ME98008 と試験 ME97218 の併合解析及び試験 C200-006 ではイロプロスト群の被験者でやや多く認められたが、試験 C200-002 ではプラセボ群にやや多くみられた。なお、試験 C200-002 及び試験 C200-006 では、被験者数が比較的少なかった。

異なる試験間の比較であるためデータの解釈には限界があるものの、発現割合が高かった有害事象の種類に、PAH 特異的治療薬の併用の有無による明かな違いは認められなかった。

2.7.4.5.2.3 抗血栓薬との併用

イロプロストは血小板の機能を阻害するため、止血機序に影響を与えるヘパリン又はクマリン系抗凝固薬並びに抗血小板薬との併用は出血リスクを高める可能性がある。

国内第Ⅲ相試験の主要投与期：試験 15503

試験 15503 では、前治療薬として抗血栓薬を使用していた被験者は 27 例中 12 例（44.4%）、併用薬として使用していた被験者は 17 例（63.0%）であった（5.3.5.2.1 PH-37850 Table 14.1.4/1、Table 14.1.4/3）。

出血性事象を発現した 3 例（200150007、200160001、200170001）全例が、前治療薬又は併用薬として抗血栓薬を使用していた（5.3.5.2.1 PH-37850 Listing 16.2.4/11、Listing 16.2.7/2）。

国外第Ⅱ相試験と国外第Ⅲ相試験の主要投与期の併合解析：試験 ME98008 及び試験 ME97218

出血性事象は、イロプロスト群 131 例中 20 例（15.3%）、対照群／プラセボ群 135 例中 19 例（14.1%）に認められ、イロプロスト群と対照群／プラセボ群の間に特に差はみられなかった 2.7.4.2.1.4.2.1.2参照）。重篤な出血性事象の発現割合は、いずれの群でも低かった（イロプロスト群 1.5%、対照群／プラセボ群 1.5%）。なお、試験 ME98008 及び試験 ME97218 の主要投与期の併合解析において、多くの被験者が併用薬として抗血栓薬を使用していた（フェンプロクモン:イロプロスト群 48.8%、対照群／プラセボ群 50.4%、ヘパリン：21.7%、13.5%、ワルファリン：20.2%、22.6%等）（5.3.5.3.9 US_ISS Table I7）。また、試験 ME97218 では被験者の 80%以上で抗凝固薬が併用されていたが、出血の全般的な発現割合は高くなかった。喀血が 7 例（イロプロスト群 5 例、プラセボ群 2 例）に発現したが、このうち抗凝固薬を併用していなかったのは 2 例（イロプロスト群及びプラセボ群で各 1 例）であった（2.7.6.17.2.3.8 参照）。

まとめ

出血性事象の発現割合に、イロプロスト群と対照群／プラセボ群で特に差は認められなかったものの、抗血栓薬との併用により出血リスクが高まる可能性があるため、十分な注意が必要である。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

イロプロストの吸入投与試験並びにその併合解析において、薬物 - 薬物相互作用に関する解析は実施していない。

イロプロストの静脈内投与試験において、ジゴキシン（試験 89206）、カルシウム拮抗薬（試験 104-10、試験 104-06A、試験 87123）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（試験 88004）、アセチルサリチル酸（試験 ME91029）などの PH 患者でよく使用される薬物との併用で、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった（2.7.2.3.3 参照）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ラットを用いた静脈内持続注入による生殖発生毒性試験において、胎児及び新生児に手指の異常が認められた（2.6.6.6.2.1 及び 2.6.6.6.3 参照）。妊娠中のイロプロストの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみとすべきである。

動物実験（ラット）で静脈内投与時に乳汁中に少量（投与量の 1%未満）移行することが報告されている（2.6.4.6.6 参照）。イロプロストのヒト乳汁中への移行に関するデータはない。授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。

妊婦又は授乳婦の臨床試験への組み入れは不適格とした。妊娠可能な女性の場合は、妊娠しておらず、妊娠するリスクがない場合に限り、ほとんどのイロプロストの臨床試験に参加可能とした。これまでの臨床試験では、妊娠の報告はなかったが、試験 15503 の第 52 週以降の最終化されていない [redacted] 年 [redacted] 月末までの予備的データにおいて、妊娠が 1 例に認められている。被験者 200150001 は、第 605 日に超音波検査と尿検査により妊娠が判明した。同日に治験薬投与を中止し、3 日後に人工妊娠中絶を受けた。

2.7.4.5.5 過量投与

吸入によるイロプロストの過量投与は報告されていない。イロプロストの吸入にはネブライザーを使用し、大量摂取するには吸入時間を延長する必要があることから、偶発的又は企図的な過量投与の機会は限定されると考えられる。イロプロストをより高用量摂取した場合に予想される徴候及び症状は、通常の用量でみられる薬理作用の延長であり、血管拡張、低血圧、悪心及び頭痛などである。

イロプロストに対する特異的な解毒剤はない。過量投与の場合、吸入の中断、観察、対症療法が推奨される。

2.7.4.5.6 薬物乱用

非臨床試験、並びに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、イロプロストの乱用の可能性を示唆するエビデンスは認められなかった。イロプロストが薬物探索行動を誘発することを示唆する、薬理学的な作用機序、並びに神経系又は行動上の徴候及び症状は認められなかった。臨床試験において、イロプロストに関連する薬物乱用又は薬物依存の報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

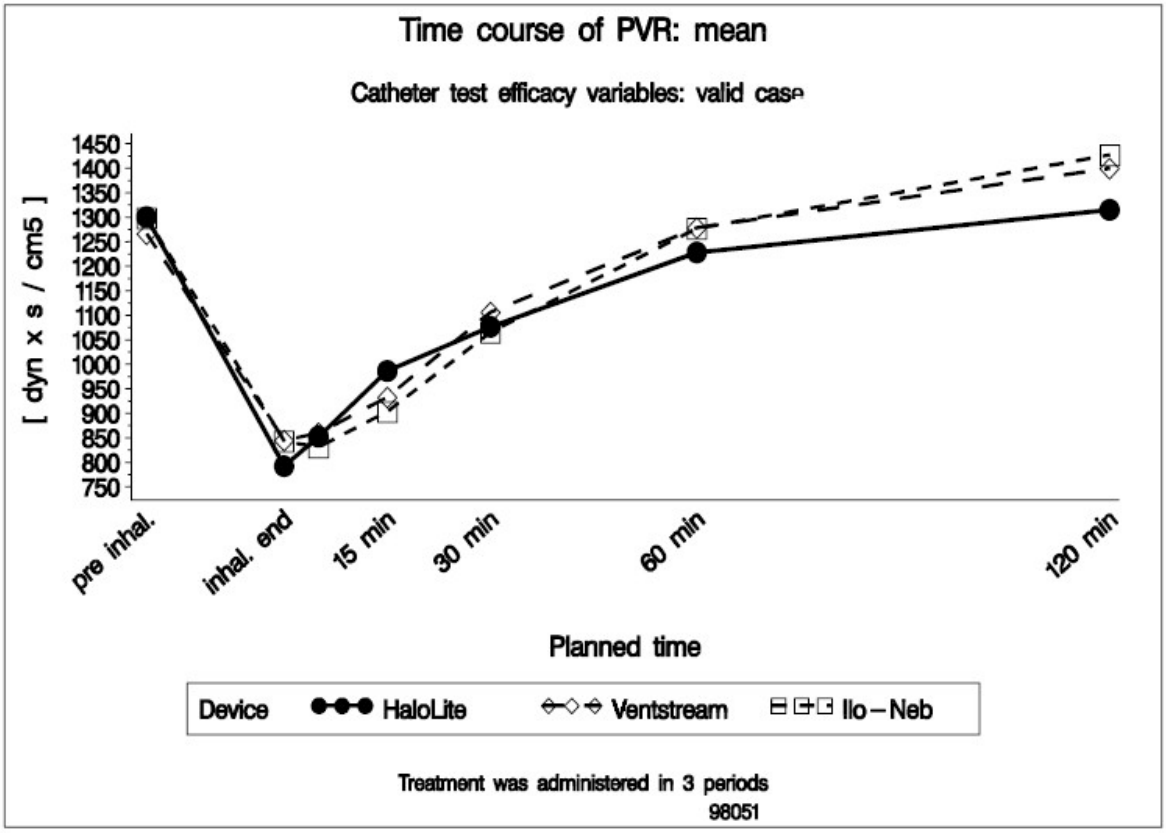
プロスタサイクリン系薬剤の持続注入投与を受けている PAH 患者が急に投与を中止した場合、急性呼吸困難、蒼白、脱力、浮動性めまいなどの症状を呈する反跳症候群の発現が報告されており、稀に死亡に至る。これは、プロスタサイクリン受容体の脱感作又はダウンレギュレート及び内在性プロスタサイクリン量の減少、又は単に必要なプロスタサイクリン療法が突然中止されたことで起きると考えられる。一酸化窒素吸入療法の中止においても反跳現象が報告されている。

以下により、イロプロスト吸入での反跳を検討した。

- 肺血管抵抗（PVR）又は肺動脈圧（PAP）による血行力学的パラメータの変化
- イロプロストを 12 週間投与した後の血行力学的パラメータの変化
- イロプロストの投与中断後に発現した急性反跳を示唆する可能性がある有害事象
- イロプロストの投与中止後に発現した有害事象

右心カテーテル検査により肺の血行力学的パラメータの変化を評価し、単回吸入後の急性反跳の可能性を評価した。

国外第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 ME98051）では、吸入前、吸入中及び吸入後の薬物動態及び薬力学的変化を観察した。同時に測定した血清イロプロスト濃度は、ほぼすべての被験者で吸入終了後 30～60 分以内に検出限界以下となった。このため、吸入後 60～120 分に測定した血行力学的パラメータ値は、イロプロストが全身から消失した時点での値とみなされる。吸入後、PVR は時間と共に減少し、その後ベースラインの値まで戻り、吸入後 60～120 分でのオーバーシュートは認められなかった（図 2.7.4.5-1）。イロプロスト投与に関連することが知られている症状を除き、この期間に症状の悪化又は新たな症状の発現などはみられなかった。



PVR: pulmonary vascular resistance
引用元：5.3.1.2.1　AX15/Figure 1

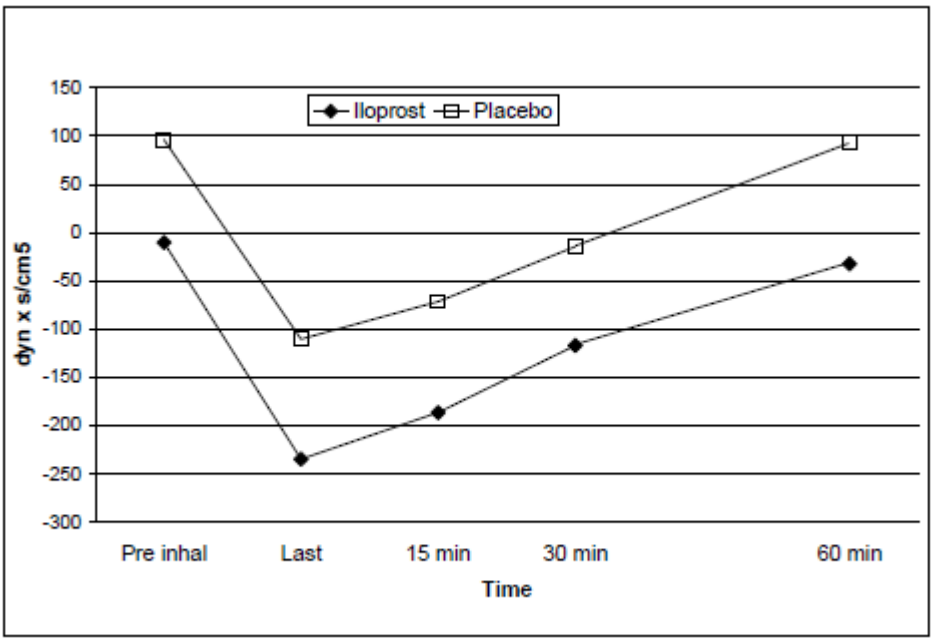
図 2.7.4.5-1　試験 ME98051 におけるネブライザー別の PVR（平均値）の推移

イロプロストの単回吸入後の血行力学的な反跳を示すエビデンス、また、血中イロプロストが検出限界以下となる、吸入から 1～2 時間後における症状の悪化又は新たな症状の発現を示唆するデータは得られていない。

国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）において、イロプロストを 12 週間投与した後の血行力学的パラメータを評価し、イロプロストの長期吸入投与後に反跳を示す変化が生じる可能性を検討した。第 12 週の夜間休薬後（トラフ時）の PVR の平均値について、イロプロスト群ではベースライン値と差はみられなかったが、プラセボ群ではベースライン値と比較して高かった（2.7.3.2.2.5.3.2 参照）。

第 12 週のカテーテル検査でトラフ時の血行力学的パラメータを測定した後、イロプロスト群及びプラセボ群のすべての被験者にイロプロストを吸入投与し、イロプロストを初めて投与された被験者（プラセボ群）と 12 週間イロプロストを投与された被験者（イロプロスト群）での血行力学的パラメータを比較した（図 2.7.4.5-2）。いずれの群でも、吸入後、PVR は時間と共に減少し、その後ベースラインの値まで戻った。これは薬物動態プロファイルと同様の変化であり、60 分後にベースラインを超える値もみられなかった。これらのデータからは、反跳を示すエビデンスは認められなかった。

以上、イロプロストを 12 週間定期的に投与した後、イロプロストの夜間休薬後又は朝の最初の投与後のいずれにおいても、血行力学的パラメータの反跳を示すエビデンスは認められなかった。



PVR: pulmonary vascular resistance.
引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 114

図 2.7.4.5-2　試験 ME97218 における第 12 週の PVR（平均値）のベースラインからの変化量

イロプロスト投与を中断した後の反跳に関して、安全性データベースから検討した。イロプロスト投与を中断した被験者では、治験責任（分担）医師が反跳と判断した症状は報告されなかった。その後、無力症、呼吸困難、発汗及び蒼白を含む、反跳を示唆すると考えられる事象について、安全性データを更に検討した。

国外第Ⅱ相試験（試験 ME98008：主要投与期及び長期継続投与期）において、イロプロスト投与を中断した 12 例では、投与中断に関連すると考えられる症状は報告されなかった。

試験 ME97218 の主要投与期において、イロプロスト群で 32／101 例（32%）、プラセボ群で 35／102 例（34%）が治験薬の投与を中断した。治験薬の投与中断期間は、1 回から 1 週間以上であった。イロプロスト群 4 例及びプラセボ群 2 例で治験薬の投与中断と関連が疑われる有害事象が報告されたが、試験を中止した被験者はいなかった。その他の治験薬の投与を中断した被験者では、反跳を示唆する有害事象は報告されなかった。また、発現時期として治験薬の投与中止との関連が考えられる期間（投与中止後 7 日以内）に、反跳を示唆する症状を訴えた被験者はなかった。

なお、国内第Ⅲ相試験（試験 15503）においても、第 12 週の吸入前（トラフ時）の PVR の平均値はベースライン値と同程度であり、試験 ME97218 の結果と類似していた（2.7.6.20.2.3.1 参照）。また、4 例が治験薬の投与を中止し、このうち、治験薬投与中止後に有害事象を発現し

た被験者は 1 例のみであった。報告された有害事象は鼻咽頭炎のみであり（5.3.5.2.1　PH-37850/Listing 16.2.7/1）、反跳を示唆する有害事象はみられなかった。

以上より、イロプロストの投与を受け、かつ一時的にイロプロストの投与を中断した被験者において、反跳を示すエビデンスは認められないと結論付けた。

試験 ME98008 及び試験 ME97218 において、治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群（15／133 例）と比較して、イロプロスト群（10／129 例）で少なかったことから、イロプロストに対する忍容性が高いことが示唆された。また、イロプロストではプラセボと比較して投与中止に至った被験者の割合が少ないことから、夜間休薬後に反跳様の副作用の増加（投与中止の原因となりうる）はみられないことが示された。投与を中止した被験者では、急性の反跳様症状の報告はなかった。

持続注入投与されたプロスタサイクリン系薬剤でみられる反跳との類似点を検討する上で、薬物動態プロファイル及び投与経路は重要である。イロプロスト吸入投与後の薬物動態プロファイルは、間歇ボーラス投与に類似しており、吸入直後に最高濃度を示し、次回吸入時までに検出限界以下まで減少する。更に、夜間に投与を行わないため、日中より長い休薬期間がある。イロプロストを長期吸入投与した後でも、イロプロストは蓄積されない。イロプロストの間歇投与は忍容性及び反跳のリスクを低減する。

現在知られている PAH で反跳が起こる条件（持続投与の突然の中止など）、イロプロスト吸入投与（間歇投与及び夜間休薬）の薬物動態プロファイル、並びに比較対照試験（夜間休薬後のトラフ時及び投与開始前のトラフ時に測定）で臨床的又は血行力学的反跳を示すエビデンスが認められないことなどから、イロプロスト吸入による反跳は起こらないと考える。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

イロプロストの 3 種類の剤形及び異なる投与経路での試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示すエビデンスは報告されなかった。一般的に、プロスタサイクリン系薬剤において傾眠状態の報告はまれである。

2.7.4.6 市販後データ

イロプロストに関する全世界の製造販売後データを最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告 Periodic Benefit-Risk Evaluation Report of iloprost, No. [redacted], [redacted] (PBRER)、No. [redacted], [redacted] (調査期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日) (5.3.6.1 PBRER)、POSTMARKETING EXPERIENCE VENTAVIS ([redacted]年[redacted]月[redacted]日まで) (5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE)、及び製造販売後研究（非介入試験）1件の結果に基づき、以下に要約した。

イロプロストの 10μg/mL 製剤（販売名：Ventavis 10）は、2003 年 9 月 16 日に欧州連合（EU）において最初の販売承認を取得し、2003 年にフランス及びアイルランドにおいて最初に発売された。米国における販売承認は 2005 年 3 月 1 日に取得した。Ventavis 10 は現在、70 以上の国又は地域で「肺動脈性肺高血圧症」の適応で承認されている。

その後、高濃度のイロプロストの 20μg/mL 製剤（Ventavis 20）が開発され、Ventavis 10 と比較して同一の投与量で、吸入時間が短縮された。Ventavis 20 は、2009 年 8 月 7 日に米国において承認を取得し、米国内では 2009 年 9 月にアクテリオン ファーマシューティカルズ社（米国における Ventavis の製造販売業者）によって最初に発売された。現在、Ventavis 20 は米国のみで販売承認を取得しており、米国以外の国又は地域では販売されていない。

なお、本申請はイロプロストの 10μg/mL 製剤（Ventavis 10）に関するものであるが、市販後データの項においては、米国のみで販売されているイロプロストの 20μg/mL 製剤（Ventavis 20）のデータも含める。

2.7.4.6.1 推定患者及び使用パターン

2.7.4.6.1.1 臨床試験における累積使用被験者数

PBRER（No. [redacted], [redacted]）の調査期間の最終日である[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、治験薬概要書第 6 版に記載された臨床試験（継続中の臨床試験を含む）においてこれまでに合計 699 例の被験者がイロプロスト吸入剤を使用した。なお、最新の PBRER/定期的安全性最新報告（PSUR）の調査期間（2012/09/16～2013/09/15）には、国内第Ⅲ相試験である試験 15503 においてイロプロストの投与を受けた 18 例のデータも含まれている。

終了した試験における曝露群のデータ及び継続中の試験における登録／割付けに基づいて算出した、臨床試験におけるイロプロスト吸入剤の累積使用被験者数を表 2.7.4.6-1に示す。

表 2.7.4.6-1 臨床試験におけるイロプロスト吸入剤の累積使用被験者数

Treatment	Number of subjects *
Iloprost	699
Placebo **	253
Active comparator(s)	40

* 患者と健康成人を含む[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの被験者数を示す。試験の主要投与期においてプラセボ群であり、長期継続投与期にイロプロスト群へ移行した被験者は、それぞれの群で1例として含まれる。イロプロスト10μg/mLと20μg/mLの両方を投与された被験者は1例と計算された。

** includes subjects who received conventional therapy in study ME98008

引用元：5.3.6.1 PBRER/Table 5-1

2.7.4.6.1.2 製造販売後の使用経験に基づく累積及び期間別の使用患者数

2.7.4.6.1.2.1 製造販売後の使用患者数（臨床試験を除く）

全世界における市販品の使用患者数は、過去の PSUR と同一の設定に基づき、販売又はサンプルとして配布したアンプル数をもとに推定した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、合計 6,517,983 個のバイアルが販売又は配布された（Ventavis 10μg/mL バイアル：4,924,967 個、Ventavis 20μg/mL バイアル：1,593,016 個）。

企業中核データシート（CCDS）の手法を踏襲して、患者 1 例が 1 日あたりアンプル 6～9 個（平均：7.5 個）を使用すると仮定した場合、流通した製品数は合計 2,381 患者・年（Ventavis 10μg/mL：1,799 患者・年、Ventavis 20μg/mL：582 患者・年）の治療分に相当する。更に、患者が平均 6 ヵ月間治療を受けると仮定した場合、本調査期間において合計 4,753 例（Ventavis 10μg/mL：3,589 例、Ventavis 20μg/mL：1,164 例）の患者が治療を受けたと推定される。（表 2.7.4.6-2及び表 2.7.4.6-3を参照）。

表 2.7.4.6-2 Ventavis－総アンプル数からの販売量

	Previous period 16 Sep 2011 to 15 Sep 2012	Current period 16 Sep 2012 to 15 Sep 2013
Iloprost 10μg/mL Ampoules	5,584,747	4,924,967
Iloprost 20μg/mL Ampoules (launched since September 2009)	1,748,955	1,593,016
Total	**7,333,702**	**6,517,983**
Patient years*	Ventavis 10μg/mL： 2,040	Ventavis 10μg/mL： 1,799
	Ventavis 20μg/mL： 639	Ventavis 20μg/mL： 582
	Total： 2,679	**Total： 2,381**

* number of vials/ (365(days)*7.5(number of ampoules per day))

引用元：5.3.6.1 PBRER/Table 5-2

表 2.7.4.6-3 Ventavis－世界中の総治療患者数

	Previous period 16 Sep 2011 to 15 Sep 2012	Current period 16 Sep 2012 to 15 Sep 2013
Treated patients*	Ventavis 10μg/mL： 4,080 Ventavis 20μg/mL： 1,278 Total： 5,358	Ventavis 10μg/mL： 3,589 Ventavis 20μg/mL： 1,164 Total： 4,762

* number of vials/ (365(days)*7.5(number of ampoules per day))

引用元：5.3.6.1 PBRER/Table 5-3

前回の PSUR 調査期間（患者 5,358 例）と比較すると、製造販売後の状況で Ventavis を使用した治療患者数は 11.1%減少した。2003 年 9 月の Ventavis の初回承認から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの Ventavis の累積使用患者数は合計 42,339 例と推定される。

2.7.4.6.1.2.2 医薬品の使用パターン

イロプロストについて、適応外使用に関する情報を含め、安全性データの解釈に重要と考えられる、承認後の特異的な使用実態に関する情報は入手していない。

2.7.4.6.2 非介入試験（国外試験）の結果

最新の PBRER/PSUR の調査期間（2012/09/16～2013/09/15）において、非介入試験 1 件が終了した（試験 308120）。本製造販売後安全性試験について以下に示す。詳細は 5.3.6.1 PBRER/Appendix 7 を参照のこと。

試験 308120（postmarketing commitment, PASS study、5.3.5.2.6 A59320）

本試験は、PPH 患者を対象として 2 年以上 4 年未満のイロプロスト吸入剤の使用における有効性、安全性、忍容性、長期予後を評価する前向き観察研究であり、ヨーロッパ（ドイツ、スペイン、ポルトガル、フランス及びイタリア）で実施した。5 ヵ国の 24 施設で合計 106 例が組入れられ、81 例（76.4%）が本薬投与開始前に PPH に対して前治療ありの被験者集団（Active PPH pre-treatment）であり、25 例（23.6%）が本薬投与開始前に PPH に対して未治療の被験者集団（No active PPH pre-treatment）であった。FAS において、Active PPH pre-treatment 群でベースラインに使用していた前治療薬は PDE5 阻害薬のシルデナフィル（20 例、25%）、ERA のボセンタン（18 例、22.5%）、ERA の sitaxsentan（6 例、7.5%）であった。また、1 例では前治療薬としてイロプロストが投与されていたが、この 1 例以外では他のプロスタサイクリン系薬剤の使用の報告はなかった。

FAS での年齢（平均値±標準偏差）は 60±15 歳（中央値：63.5 歳、範囲：22 歳から 86 歳）であり、FAS の 65.4%が女性であった。本試験に組み入れられた被験者のうち 67 例（63.2%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は死亡（21.7%）、インフォームドコンセントの撤回（13.2%）、有害事象（11.3%）であった。

安全性に関する結果の要約：

FAS のうちの 50 例（48.1%）は 721 日以上にわたり試験を継続し、FAS での試験参加期間の中央値は約 2 年であった。試験の観察期間において、安全性集団に含まれた被験者のほぼ全員

（96.1%）が 1 件以上の TEAE を発現した。被験者集団が重症度の高い本疾患を有することから予測されたように、SAE の発現割合は 69.6%と非常に高かったのに対して、治験薬と関連のある SAE の発現割合は極めて低かった（4.9%）。被験者集団別及び全体での有害事象の要約を表 2.7.4.6-4に示す。

表 2.7.4.6-4 有害事象の要約

	No active PPH pre-treatment (N=23) n (%)	Active PPH pre-treatment (N=79) n (%)	Total (N=102) n (%)
Any TEAE	21 (95.5)	77 (96.3)	98 (96.1)
Any study drug-related AE	3 (13.6)	39 (48.8)	42 (41.2)
Maximum intensity for any AE			
Mild	8 (36.4)	7 (8.8)	15 (14.7)
Moderate	3 (13.6)	27 (33.8)	30 (29.4)
Severe	10 (45.5)	43 (53.8)	53 (52.0)
Maximum intensity for study drug-related AEs			
Missing	18 (81.8)	39 (48.8)	57 (55.9)
Mild	2 (9.1)	8 (10.0)	10 (9.8)
Moderate	1 (4.5)	25 (31.3)	26 (25.5)
Severe	0 (0.0)	5 (6.3)	5 (4.9)
Any deaths*	4 (18.2)	24 (30.0)	28 (27.5)
AE-related deaths	2 (9.1)	12 (15.0)	14 (13.7)
Progression of study disease deaths	2 (9.1)	11 (13.8)	13 (12.7)
Other deaths	0	1 (1.3)	1 (1.0)
Any SAEs	13 (59.1)	58 (72.5)	71 (69.6)
Study drug-related SAEs	1 (4.5)	4 (5.0)	5 (4.9)
Discontinuation of study drug due to AEs	7 (31.8)	31 (38.8)	38 (37.3)
Discontinuation of study drug due to SAEs	6 (27.3)	14 (17.5)	20 (19.6)

AE: adverse event, PPH: primary pulmonary hypertension, SAE: serious adverse event, TEAE: treatment-emergent adverse event.

* 治験薬の投与中止に至った TEAE（CRF の AE ページに記載）の発現割合は、有害事象により試験中止となった被験者の割合とは異なる。なぜなら、後者は CRF の試験終了に関するページにおける試験中止の主な理由として記載された情報に基づくためである。

引用元：5.3.6.1 PBRER/Appendix 7

発現割合が高かった上位 3 つの器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（66.7%）、「感染症および寄生虫症」（52.9%）、及び「心臓障害」（50.0%）であった。また、最もよくみられた TEAE（基本語）の多くは、呼吸器及び心臓の徴候又は症状（試験の対象疾患と関連する可能性が考えられる）、並びに感染であった。全般的に、TEAE のパターンは、高齢の被験者集団、試験対象疾患の特性、及びイロプロストの既知の副作用プロファイルとおおむね一致した。

合計 42 例（41.2%）において、治験責任（分担）医師が治験薬と関連する可能性があると判断した TEAE が認められた。これらの事象の発現割合は、PPH に対して前治療ありの被験者集団（48.8%）では PPH に対して未治療の被験者集団（13.6%）よりも高かった。発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害（主として咳嗽の発現に起因する）」及び「神経系障害（主として頭痛の発現に起因する）」であった。全般的

に、治験薬と関連のある TEAE として多く報告された事象は、頭痛、咳嗽、浮動性めまい、回転性めまい、下痢、呼吸困難であり、イロプロストの既知の副作用であった。

発現割合が高かった SAE の器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（42.2%）、「心臓障害」（37.3%）、及び「感染症および寄生虫症」（27.5%）であった。全般的に、報告された SAE の発現割合及びパターンは、被験者集団が重症度の高い PPH を有することから予測されたものであった。死亡例は 28 例であり、主な死因は心臓、肺、心血管、又は心肺の合併症によるものであったが、治験薬と関連のある死亡は認められなかった。治験薬と関連のある SAE は 5 例に認められた（事象の基本語は、慢性閉塞性肺疾患、気管支反応性亢進、鼻出血、薬物療法変更、及び薬物耐性低下であった）。これらの事象は完全に回復しており、予測できる事象と考えられる。

バイタルサイン及びその他の安全性に関わる臨床情報の解析から、臨床的に意味のある安全性に影響を及ぼすような所見は認められなかった。全般的に、ベースライン以降の情報（特に血行力学的パラメータに関する情報）が入手できた件数が非常に少なかったため、変化の評価は困難であった。

全体的に、本非介入試験で認められたイロプロストの安全性プロファイルは、予測されたとおりであり、イロプロストの現行の使用上の注意に記載しているこれまでの成績と一致した。本試験からは、イロプロストの投与による未知の又はより重大なリスクの可能性は示されておらず、イロプロストの良好なリスクーベネフィット比の再評価は不要と考えられる。

全般的な結論

本国際共同非介入試験の結果は、通常の医療環境における PPH 患者へのイロプロスト投与（PPH の積極的な前治療の有無を問わず）は、安全性及び忍容性が良好であり、これまでの主な無作為化対照試験の結果と同様に有効であることを示唆している。

本試験の結果によりイロプロスト吸入剤のリスク・ベネフィットバランスの変更はなかった。

2.7.4.6.3 国外の製造販売後データ

2.7.4.6.3.1 個別症例報告書

[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにVentavis 10μg/mL、Ventavis 20μg/mLに関して報告されたすべての製造販売後副作用症例（介入試験の症例を除く）をグローバルファーマコビジランス安全性データベースから検索し、以下の各項において解析した。

[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日時点において、全世界から合計 10,448 例のイロプロストの症例報告書を入手した。

症例の大半は米国から入手したものであり（83%）、次いでドイツ（6.9%）、トルコ（2.5%）の順に報告が多かった。国別の症例報告数を表 2.7.4.6-5に示す。

表 2.7.4.6-5 [redacted] 年[redacted]月[redacted] 日時点の国別の製造販売後症例報告数

Country	Number Of Case Reports
Argentina	23
Australia	22
Austria	17
Belgium	19
Brazil	2
Canada	1
Chile	40
China, People's Republic Of	55
Colombia	167
Costa Rica	1
Czech Republic	3
France	21
Germany	717
Great Britain	69
Greece	5
Honduras	1
Hungary	1
India	1
Iran	1
Ireland	7
Israel	66
Italy	13
Korea (South)	17
Kuwait	1
Lithuania	1
Luxembourg	6
Malaysia	2
Mexico	3
Netherlands	74
New Zealand	10
Niger	1

表 2.7.4.6-5　[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の国別の製造販売後症例報告数（続き）

Country	Number Of Case Reports
Panama	1
Poland	35
Portugal	9
Puerto Rico	1
Russia	6
Singapore	1
Slovakia	1
Slovenia	10
Spain	28
Sweden	2
Switzerland	10
Taiwan	4
Thailand	5
Turkey	266
Ukraine	21
United Arab Emirates	1
United States	8662
Uruguay	15
Venezuela	2
Vietnam	1

引用元：5.3.6.2　POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 1

10,448 症例のうち、9,307 症例が患者支援プログラム／市場調査プログラムからの報告、918 症例が自発報告（文献を含む）であり、残りの症例については製造販売後観察研究からの報告であった。

全症例報告のうち、7,516 症例が女性、2,800 症例が男性であり、残りの症例の性別は不明であった。報告された症例の年齢は生後 1 日～99 歳の範囲（平均年齢 63 歳）であった。

10,448 症例のうち、9,546 症例は医学的に確認されたものであり、902 例については医学的に確認されていないものであった。情報入手経路に医療専門家が含まれる患者支援プログラムから入手したすべての症例については、医学的に確認された症例とした。

5,148 例が非重篤な事象、5,300 例が重篤な事象の報告であった。

10,448症例から27,366件の有害事象が報告された（17,561件が非重篤な事象、9,805件が重篤な事象）。報告されたすべての症例で発現した有害事象の概要（有害事象件数の概要表）については、5.3.6.2　POSTMARKETING EXPERIENCE/Appendix 1を参照のこと。

2.7.4.6.3.2 併用薬

イロプロスト吸入剤と他の PAH 特異的治療薬との併用による副作用症例を評価するために、特別に安全性の分析を行った（5.3.6.3 cumulative analysis on combination therapy）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにバイエルヘルスケア社で収集したすべてのイロプロストの有害事象症例をイロプロスト投与との関連性の如何にかかわらず、データベースより抽出した。これには副作用症例だけでなく、イロプロスト吸入剤と関連しないと評価された有害事象症例も含まれる。

それぞれの症例は次のいずれかのグループに分けられた。

1) イロプロスト単剤

2) イロプロスト＋ERA（ボセンタン、アンブリセンタン、sitaxentan）

3) イロプロスト＋PDE5 阻害薬（シデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル）

4) イロプロスト＋他のプロスタサイクリン系薬剤（エポプロステノール、トレプロスチニル）

5) イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬

6) イロプロスト＋ERA＋他のプロスタサイクリン系薬剤

7) イロプロスト＋PDE5 阻害薬＋他のプロスタサイクリン系薬剤

8) イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬＋他のプロスタサイクリン系薬剤

合計 10,448 症例の報告を抽出したが、このうち 9,307 症例（約 89%）が患者支援プログラム又は専門薬局プログラムからの依頼に基づく非自発的な報告であった。

有害事象又は副作用報告における PAH 治療別の症例数を表 2.7.4.6-6に示す。

表 2.7.4.6-6 有害事象又は副作用報告における PAH 治療別の症例数

PAH Therapy	Number of case reports	Number of serious case reports	Number of fatal case reports
Total	10448 (100%)	5302 (50.8%)	2373 (22.7%)
Ventavis monotherapy	3411	1720 (50.4%)	840 (24.6%)
Ventavis + PDE5 inhibitor	1848	921 (49.8%)	400 (21.7%)
Ventavis + ERA	2444	1236 (50.6%)	537 (22.0%)
Ventavis + other prostacyclin analogon	26	17 (65.4%)	9 (34.6%)
Ventavis + ERA + PDE5 inhibitor	2302	1189 (51.7%)	509 (22.1%)
Ventavis + PDE5 inhibitor + other prostacyclin analogon	46	25 (54.3%)	10 (21.7%)
Ventavis + ERA + other prostacyclin analogon	146	75 (51.4%)	32 (21.9%)
Ventavis + ERA + PDE5 inhibitor + other prostacyclin analogon	225	120 (53.3%)	36 (16.0%)

ERA: endothelin receptor antagonist, PDE5: phosphodiesterase-5

引用元：5.3.6.3 cumulative analysis on combination therapy/Table 1

ERA が投与されていた患者として合計 5,117 症例が抽出された。使用割合が高かった ERA はボセンタン及びアンブリセンタンであった。

PDE5 阻害薬が投与されていた患者は 4,421 症例であった。最も使用割合が高かった PDE5 阻害薬はシルデナフィル及びタダラフィルであった。

他のプロスタサイクリン系薬剤が投与されていた患者は 430 症例であった。

10,448 症例中 2,719 症例（26%）が PAH に対して 3～4 種類の薬剤による併用療法を受けていた。

全般的に、重篤症例の割合は報告数が多い「イロプロスト単剤」、「イロプロスト＋PDE5 阻害薬」、「イロプロスト＋ERA」、「イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬」の各グループで同程度であった。報告数が多いグループにおける重篤症例の割合は、「イロプロスト＋PDE5 阻害薬」の 49.8%から「イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬」の 51.7%までの範囲であった。

合計で 27,401 件の有害事象が抽出された（5.3.6.3　cumulative analysis on combination therapy/Table 4）。主な有害事象の各器官別大分類における割合は、報告数が多い「イロプロスト単剤」、「イロプロスト＋PDE5 阻害薬」、「イロプロスト＋ERA」、「イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬」の各グループで類似しており、これらのグループ間での明らかな差は認められなかった。

最も発現割合が高かった器官別大分類は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（20.7%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（18.5%）の発現割合が高かった。この傾向は各グループで同様であった。

全体では、報告された有害事象の 5.1%が「心臓障害」であり、この傾向も各グループで類似していた。

死亡症例の割合は、「イロプロスト単剤」が 20.1%、「イロプロスト＋ERA」14.1%、「イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬」が 13.5%、「イロプロスト＋PDE5 阻害薬」が 13.0%であった。

「イロプロスト単剤」の死亡症例の大半（約 71%）では、死因の報告がなかった。残りの症例の死因は、心不全及び呼吸不全などの原疾患の進行によると考えられるものであった。その他に致死的な転帰に至った有害事象として、肝不全、腎不全、間質性肺疾患／肺線維症、心筋梗塞、昏睡、敗血症、多臓器不全、肺炎、徐脈及び血圧低下、肺出血、並びに低酸素症が報告された。これらの致死的な有害事象のうち、報告者によりイロプロスト投与と関連があると評価されたものはなかったが、血圧低下及び肺出血については、バイエルヘルスケア社ではイロプロストと関連する可能性があると評価した。

全症例報告の約 89%が患者支援プログラム又は専門薬局プログラムからの、依頼に基づく非自発的な報告であった。これらの情報は、臨床情報の収集計画に基づくものではないため、例えば、各グループにおける疾患の重症度が調整されていないなど、定量的及び定性的な解析には限界がある。

報告された有害事象及び各グループにおける分布について、大きく 3 つのグループに分けて検討した。すなわち、PAH に対してイロプロスト単剤を投与した患者（「イロプロスト単剤」のグループ）、イロプロストと ERA 又は PDE5 阻害薬を併用投与した患者（「イロプロスト＋ERA」又は「イロプロスト＋PDE5 阻害薬」のグループ）、3 種類のすべての薬剤を併用投与した患者

（「イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬」のグループ）で検討した。なお、一部の患者ではイロプロストに加えて他のプロスタサイクリン系薬剤も併用されていたが、これは薬剤変更の移行期間に使用されたと考えられた。

ERA を併用投与した患者において、「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」に関する有害事象の発現割合がわずかに高い傾向が認められた。各有害事象の全体に対する割合は、「イロプロスト単剤」のグループにおいて「血液およびリンパ系障害」が 0.55%であったのに対して、「イロプロスト＋ERA」のグループでは 0.76%、イロプロスト＋ERA＋PDE5 阻害薬」のグループでは 0.79%であった。同様に、ERA を併用投与した患者全体で検討した場合に器官別大分類で「臨床検査」の有害事象の発現割合が高かった（5.3.6.3　cumulative analysis on combination therapy/Table 4）。有害事象の報告件数の検討から、この違いの主な原因は「血液およびリンパ系障害」の貧血、並びに「臨床検査」のヘモグロビン減少及び肝機能検査異常の報告が多いことによるものと考えられた。貧血及び肝酵素上昇を伴う肝機能異常は、いずれも ERA の既知の副作用であり（例えば、ボセンタンの副作用として「使用上の注意」に記載されている）、これらの有害事象の発現に影響した可能性が考えられる。

更に、「感染症および寄生虫症」の有害事象について、「イロプロスト＋ERA」のグループでの発現割合は 7.43%、「イロプロスト＋PDE5 阻害薬」のグループでの発現割合は 7.49%）であったが、「イロプロスト単剤」のグループでの発現割合は 5.35%）であり、わずかな違いが認められた。有害事象の報告件数を検討した結果、ウイルス性胃腸炎及び気管支炎の報告が多いことがこの違いの原因と考えられた。これについては、PAH に対する治療薬を複数使用している患者では、併存している慢性疾患の状態が進行している可能性があり、より多くの感染症を発現しやすい可能性が考えられる。

以上を除き、各グループにおける有害事象の発現傾向に関する重要な違いは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、大分類のすべてのグループで同程度であった。また、主な有害事象の各器官別大分類における発現割合についても、大分類の各グループで同様の傾向であった。

特に、低血圧事象（基本語として、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧及び起立性低血圧）の発現割合は、各グループで同程度であった。（5.3.6.3 cumulative analysis on combination therapy/Table 4）

大分類の各グループにおける死亡症例は「イロプロスト＋PDE5 阻害薬」のグループの 21.7%から「イロプロスト単剤」のグループの 24.6%までの範囲であり、「イロプロスト単剤」のグループにおける有害事象の件数及び内容に関して安全性上の懸念が増大することはないと考えられた。

以上の結果については、前述のように情報の収集計画から解析に限界があるため、非常に慎重に結論を導く必要がある。いずれにしても、以上のデータにより、原疾患の重症度に起因する可能性がある交絡的な影響が区別できるような特定の薬剤の組合せによるものと考えられる影響は認められなかった。少なくとも、より重度の PAH 患者では疾患の治療のために複数の薬剤投与を受ける可能性が高くなると考えられる。

結論として、方法論的な制約があることから、これらの情報により確定的な評価を行うことは難しいと考えれれた。得られた情報の範囲からは新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.4.6.4 シグナル検出及びリスク評価

2.7.4.6.4.1 安全性上の懸念のまとめ

現在特定されているイロプロストの重要なリスクを表 2.7.4.6-7に示す。これらのリスクに関する製造販売後データの詳細は本項に記載する。イロプロストの潜在的リスクは特定されていない。

なお、肺血管拡張薬として注意を払わないといけない PVOD は[redacted]年[redacted]月[redacted]日までで 16 例認められ、そのうち 6 例が死亡している。PVOD による死亡は 1 例であり、イロプロストとの因果関係は認められなかった（5.3.6.7 1580_CIOMS_Ⅰ）。

表 2.7.4.6-7 安全性上の懸念のまとめ

重要な特定されたリスク	低血圧事象 失神 局所刺激症状 出血性事象 頻脈 血小板減少症 投薬過誤

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 3

2.7.4.6.4.2 シグナル検出

最新の PBRER/PSUR の調査期間（2012/09/16～2013/09/15）に新たなシグナルは検出されていない。

2.7.4.6.4.3 リスク評価及び新規情報

2.7.4.6.4.3.1 重要な潜在的リスクについての新規情報

最新の PBRER/PSUR の調査期間（2012/09/16～2013/09/15）においてグローバルのリスク管理計画（RMP）を更新し、「潜在的」及び「特定された」の定義を再検討した結果、新たな定義に基づき、すべての潜在的リスクが特定されたリスクに該当するという結論に至った。この分類変更は、新たな安全性情報を契機とするものではなかった。

2.7.4.6.4.3.2 重要な特定されたリスクについての新規情報

低血圧事象、失神、局所刺激症状、出血性事象、頻脈、血小板減少症、及び投薬過誤を、重要な特定されたリスクとした。

市販直後より同定されているリスクは低血圧、失神、局所刺激、出血事象である。

その後新たに同定されたリスクは血小板減少症、頻脈、投薬過誤である。

以下の各項では、[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在のイロプロストの製造販売後成績を示し、特定されたリスクに関するデータを詳細に解析する。

2.7.4.6.4.3.2.1 低血圧事象

イロプロストは、強力な血管拡張薬であるため、副作用として全身血圧の低下が発現することがある。

低血圧事象として 416 症例を抽出した。この 416 症例には低血圧事象 434 件が含まれた（表 2.7.4.6-8 を参照）。低血圧事象の 92.6%は医学的に確認された事象であり、77.9%が非重篤な事象であった。報告件数が多かった事象は低血圧であった。重症度についてはほとんど報告されなかった。

表 2.7.4.6-8 製造販売後における低血圧事象（報告件数）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Total		310	92	402	28	4	32	434
Blood pressure decreased	血圧低下	68	17	85	9	2	11	96
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	6	0	6	1	0	1	7
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	5	1	6	1	0	1	7
Diastolic hypotension	拡張期低血圧	0	1	1	0	0	0	1
Hypotension	低血圧	226	71	297	17	2	19	316
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	5	2	7	0	0	0	7

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 4

低血圧事象の転帰を表 2.7.4.6-9に示す。ほとんどの事象の転帰は回復であった。

表 2.7.4.6-9 低血圧事象の転帰（報告件数）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovered /resolved with sequelae	recovering /resolving
Total		4	25	57	2	18
Blood pressure decreased	血圧低下	2	5	15	0	5
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	0	0	1	0	0
Hypotension	低血圧	2	20	40	2	13
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	1	0	0

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 5

低血圧事象による死亡は 4 件報告されたが、すべての死亡はその他の併存疾患〔敗血症性ショック、PAH の進行、小腸閉塞、及び徐脈（無脈性電気活動）〕に関連するものであると考えられた。

低血圧はイロプロストの既知の副作用であり、CCDS に記載している。CCDS では特別な警告として、イロプロストの投与開始時にはバイタルサインをモニターすることを記載しており、全身血圧が低い患者では、低血圧の悪化を避けるために注意を払うこととしている。また、CCDS の相互作用の項には、イロプロストは他の血管拡張薬及び降圧薬の降圧作用を増強する可能性があることを記載しており、他の血管拡張薬又は降圧薬と併用する場合は、イロプロストの用量調節が必要となるため、注意が必要となる。これらのリスクについては、イロプロストの副作用として知られている。

2.7.4.6.4.3.2.2 失神

失神も PH の症状としてよくみられる症状である。過去に PH に関連する失神が発現したことのある患者は、運動などの過度の負荷を避けるべきである。失神の発現割合の増加は治療不足及び／又は疾患の悪化による可能性がある。薬剤が原因の場合には、血圧低下による機序が考えられる。失神もイロプロストの既知の副作用である。

失神に関連する 284 症例を抽出した。これには 315 件の有害事象が含まれた（1 症例で複数の事象を報告したものも含まれる）（表 2.7.4.6-10）。これらの事象の 92.7%は医学的に確認されたものであり、67.3%重篤な事象であった。重症度についてはほとんど報告されなかった。

表 2.7.4.6-10 製造販売後における失神／意識消失（報告件数）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Total		94	198	292	9	14	23	315
Loss of consciousness	意識消失	25	50	75	1	6	7	82
Syncope	失神	69	148	217	8	8	16	233

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 6

失神／意識消失の転帰を表 2.7.4.6-11に示す。転帰についてはほとんど報告されなかったが、報告された転帰のほとんどは回復又は軽快であった。

表 2.7.4.6-11 失神／意識消失の転帰（報告件数）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovered /resolved with sequelae	recovering /resolving
Total		3	12	47	2	24
Loss of consciousness	意識消失	1	1	10	0	7
Syncope	失神	2	11	37	2	17

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 7

失神に関連する死亡は 3 件報告された。1 件目は不整脈原性と考えられ（2011-009957）、2 件目は急性冠動脈症候群により発現した（2012-123572）。3 件目（US-2006-001260）については、死亡事象としての失神に関する情報がほとんど入手できなかったが、失神とイロプロスト投与との因果関係はないと考えられた。

失神はイロプロストの既知の副作用であり、CCDS に記載している。

2.7.4.6.4.3.2.3　局所刺激症状（気管支痙攣を含む）

イロプロストは吸入により投与されるため、局所的な副作用を発現することがある。

局所刺激症状として 1,575 症例を抽出した。これには 2,220 件の有害事象が含まれた（表 2.7.4.6-12）局所刺激症状の大半は医学的に確認されたものであり、非重篤な事象であった。全体で報告件数が多かった局所刺激症状は、咳嗽、咽喉刺激感、及び口腔咽頭痛などであった（すべて既知の副作用）。報告件数が最も多かった重篤な事象は、気管支痙攣及び咳嗽であった（これらも既知の副作用）。重症度についてはほとんど報告されなかった。

表 2.7.4.6-12 製造販売後における局所刺激症状（報告件数）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Total		1895	108	2003	209	8	217	2220
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	2	1	3	0	0	0	3
Cheilitis	口唇炎	7	1	8	0	0	0	8
Contact stomatitis	接触性口内炎	1	0	1	0	0	0	1
Dry mouth	口内乾燥	75	0	75	6	0	6	81
Gingival bleeding	歯肉出血	10	1	11	2	0	2	13
Gingival cyst	歯肉嚢胞	0	1	1	0	0	0	1
Gingival disorder	歯肉障害	3	0	3	0	0	0	3
Gingival erythema	歯肉紅斑	1	0	1	0	0	0	1
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	0	1	1	0	0	0	1
Gingival inflammation	歯肉の炎症	1	0	1	0	0	0	1
Gingival pain	歯肉痛	2	0	2	0	0	0	2
Gingival swelling	歯肉腫脹	1	0	1	0	0	0	1
Glossitis	舌炎	14	0	14	0	0	0	14
Glossodynia	舌痛	78	0	78	5	0	5	83
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	10	0	10	1	0	1	11
Mouth haemorrhage	口腔内出血	6	3	9	3	1	4	13
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	8	1	9	1	0	1	10
Oedema mouth	口腔浮腫	1	0	1	0	0	0	1
Oral discharge	口腔内分泌物	1	0	1	0	0	0	1
Oral discomfort	口腔内不快感	29	0	29	3	0	3	32
Oral disorder	口腔障害	8	0	8	0	0	0	8
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	2	2	4	1	0	1	5
Oral mucosal eruption	口腔粘膜疹	1	0	1	0	0	0	1
Oral mucosal erythema	口腔粘膜紅斑	1	0	1	0	0	0	1
Oral mucosal exfoliation	口腔粘膜剥脱	3	0	3	0	1	1	4
Oral pain	口腔内痛	34	0	34	3	0	3	37
Oral papule	口内丘疹	1	0	1	0	0	0	1
Paraesthesia oral	口の錯感覚	6	0	6	1	0	1	7
Stomatitis	口内炎	29	0	29	9	0	9	38
Swollen tongue	舌腫脹	2	0	2	0	0	0	2
Tongue blistering	舌水疱形成	9	0	9	0	0	0	9
Tongue coated	舌苔	2	0	2	0	0	0	2
Tongue discolouration	舌変色	1	0	1	1	0	1	2
Tongue disorder	舌障害	11	1	12	0	0	0	12
Tongue dry	舌乾燥	4	0	4	1	0	1	5
Tongue eruption	舌発疹	2	0	2	0	0	0	2
Tongue haemorrhage	舌出血	1	1	2	0	0	0	2
Tongue ulceration	舌潰瘍	2	1	3	0	0	0	3
Mucosal discolouration	粘膜変色	1	0	1	0	0	0	1
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	2	0	2	0	0	0	2
Mouth injury	口腔内損傷	1	0	1	0	0	0	1
Wound	創傷	5	4	9	1	1	2	11
Hypophagia	過小食	2	0	2	0	0	0	2
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	38	3	41	6	2	8	49
Paraesthesia mucosal	粘膜異常感覚	1	0	1	0	0	0	1

表 2.7.4.6-12 製造販売後における局所刺激症状（報告件数）（続き）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Bronchial obstruction	気管支閉塞	1	0	1	0	0	0	1
Bronchospasm	気管支痙攣	12	13	25	3	0	3	28
Cough	咳嗽	901	46	947	98	2	100	1047
Laryngeal stenosis	喉頭狭窄	0	1	1	0	0	0	1
Laryngospasm	喉頭痙攣	0	1	1	0	0	0	1
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	1	1	0	0	0	1
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	18	0	18	0	0	0	18
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	170	2	172	23	1	24	196
Pharyngeal disorder	咽頭障害	2	0	2	0	0	0	2
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	7	3	10	1	0	1	11
Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍	0	1	1	0	0	0	1
Productive cough	湿性咳嗽	74	2	76	5	0	5	81
Reversible airways obstruction	可逆性気道閉塞	0	1	1	0	0	0	1
Throat irritation	咽喉刺激感	191	1	192	22	0	22	214
Wheezing	喘鳴	31	7	38	5	0	5	43
Rash	発疹	69	8	77	8	0	8	85

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 8

局所刺激症状の転帰を表 2.7.4.6-13に示す。転帰についてはほとんど報告されなかった。転帰は事象ごとに単独で示されており、報告された転帰の約 3 分の 2 は回復であった。1 症例は併存疾患の肺炎により死亡したが、本症例では呼吸困難及び気管支痙攣が発現した（200830121GPV）。

表 2.7.4.6-13 局所刺激症状の転帰（報告件数）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovered /resolved with sequelae	recovering /resolving
Total		2	208	217	5	107
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1	1	0	0
Bronchospasm	気管支痙攣	1	1	8	0	4
Cheilitis	口唇炎	0	1	1	0	0
Contact stomatitis	接触性口内炎	0	0	0	0	1
Cough	咳嗽	0	95	95	4	36
Dry mouth	口腔乾燥	0	8	4	0	3
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1	5	0	1
Gingival disorder	歯肉障害	0	0	0	0	1
Gingival erythema	歯肉紅斑	0	0	0	0	1
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	0	0	0	0	1
Gingival pain	歯肉痛	0	0	1	0	1
Glossitis	舌炎	0	2	0	0	1
Glossodynia	舌痛	0	13	11	0	4
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	0	0	0	3

表 2.7.4.6-13 局所刺激症状の転帰（報告件数）（続き）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovered /resolved with sequelae	recovering /resolving
Laryngeal pain	喉頭痛	0	0	2	0	1
Laryngeal stenosis	喉頭狭窄	0	0	1	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1	1	10	0	7
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1	2	0	1
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	3	0	2
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	1	1	0	0
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	0	0	0	1
Oral discomfort	口腔内不快感	0	5	5	0	0
Oral disorder	口腔障害	0	1	1	0	1
Oral mucosal erythema	口腔粘膜紅斑	0	0	1	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	6	1	0	5
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	17	15	0	6
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	0	1	0	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	0	0	1	0	1
Productive cough	湿性咳嗽	0	3	4	0	3
Rash	発疹	0	11	13	0	2
Reversible airways obstruction	可逆性気道閉塞	0	0	1	0	0
Stomatitis	口内炎	0	4	2	0	5
Throat irritation	咽喉刺激感	0	23	17	0	5
Tongue blistering	舌水疱形成	0	2	0	0	2
Tongue coated	舌苔	0	1	0	0	0
Tongue discolouration	舌変色	0	0	0	0	1
Tongue disorder	舌障害	0	5	2	0	0
Tongue dry	舌乾燥	0	1	0	0	0
Tongue eruption	舌発疹	0	1	0	0	0
Tongue haemorrhage	舌出血	0	0	0	0	1
Tongue ulceration	舌潰瘍	0	0	1	0	2
Wheezing	喘鳴	0	1	6	1	4
Wound	創傷	0	2	1	0	0

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 9

局所刺激症状はイロプロストの既知の副作用であり、CCDS に記載している。

2.7.4.6.4.3.2.4 出血性事象

イロプロストは血小板機能を抑制するため、抗凝固薬又は他の血小板凝集阻害薬との併用により出血のリスクを増大する可能性がある。

出血性事象として 541 症例を抽出した。これには 609 件の有害事象が含まれた（1 症例で複数の事象を報告したものも含まれる）（表 2.7.4.6-14）。報告件数が多かった出血性事象は鼻出血及び喀血であった。出血性事象の約半数（52.2%）が重篤な事象であった。

表 2.7.4.6-14 製造販売後における出血性事象（報告件数）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Total		270	301	571	21	17	38	609
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	1	1	0	0	0	1
Haemorrhagic diathesis	出血性素因	1	0	1	0	0	0	1
Haemorrhagic disorder	出血性障害	0	3	3	0	0	0	3
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	2	0	2	0	0	0	2
Splenic haemorrhage	脾臓出血	0	1	1	0	0	0	1
Ear haemorrhage	耳出血	1	1	2	0	0	0	2
Choroidal haemorrhage	脈絡膜出血	0	1	1	0	0	0	1
Eye haemorrhage	眼出血	1	2	3	0	0	0	3
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1	1	0	0	0	1
Abdominal wall haematoma	腹壁血腫	0	1	1	0	0	0	1
Anal haemorrhage	肛門出血	1	1	2	0	0	0	2
Gastric haemorrhage	胃出血	1	5	6	0	0	0	6
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	1	1	0	0	0	1
Gastrointestinal angiodysplasia haemorrhagic	出血性胃腸管血管異形成	0	1	1	0	0	0	1
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2	39	41	0	0	0	41
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍	0	2	2	0	0	0	2
Haematemesis	吐血	3	4	7	0	0	0	7
Haematochezia	血便排泄	5	9	14	0	0	0	14
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1	1	2	0	0	0	2
Intestinal haemorrhage	腸出血	1	6	7	0	0	0	7
Intestinal polyp haemorrhage	腸管ポリープ出血	0	1	1	0	0	0	1
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	2	2	0	0	0	2
Melaena	メレナ	1	3	4	0	0	0	4
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	1	4	5	0	0	0	5
Rectal haemorrhage	直腸出血	3	11	14	0	1	1	15

表 2.7.4.6-14 製造販売後における出血性事象（報告件数）（続き）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Small intestinal haemorrhage	小腸出血	0	2	2	0	0	0	2
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1	3	4	0	0	0	4
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1	0	1	0	0	0	1
Injection site haemorrhage	注射部位出血	1	1	2	0	0	0	2
Ulcer haemorrhage	潰瘍性出血	0	2	2	0	0	0	2
Haematoma infection	血腫感染	0	1	1	0	0	0	1
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	1	0	1	0	0	0	1
Contusion	挫傷	29	7	36	1	0	1	37
Post procedural haematoma	処置後血腫	0	3	3	0	0	0	3
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1	1	2	0	0	0	2
Procedural haemorrhage	処置による出血	0	1	1	0	0	0	1
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1	1	0	0	0	1
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	10	10	0	1	1	11
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1	0	1	0	0	0	1
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	0	0	1	0	1	1
Wound haemorrhage	創傷出血	1	0	1	0	0	0	1
Blood urine present	尿中血陽性	5	0	5	0	0	0	5
Haemarthrosis	出血性関節症	0	1	1	0	0	0	1
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	1	1	0	0	0	1
Haemangioma of skin	皮膚血管腫	0	1	1	0	0	0	1
Cerebral haematoma	脳血腫	0	2	2	0	0	0	2
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	12	12	0	1	1	13
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	3	3	0	0	0	3
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1	3	4	0	0	0	4
Postpartum haemorrhage	分娩後出血	0	2	2	0	0	0	2
Haematuria	血尿	2	1	3	0	0	0	3
Menorrhagia	月経過多	1	0	1	1	0	1	2
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0	0	0	2	2	2
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	0	0	0	1	0	1	1
Prostatic haemorrhage	前立腺出血	0	1	1	0	0	0	1
Uterine haemorrhage	子宮出血	0	1	1	0	1	1	2
Vaginal haemorrhage	膣出血	6	6	12	0	0	0	12
Epistaxis	鼻出血	135	33	168	12	2	14	182
Haemoptysis	喀血	36	49	85	5	5	10	95
Laryngeal haemorrhage	喉頭出血	0	1	1	0	0	0	1
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	0	1	1	0	0	0	1
Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血	0	1	1	0	0	0	1
Pulmonary haemorrhage	肺出血	2	8	10	0	1	1	11
Ecchymosis	斑状出血	3	3	6	0	0	0	6

表 2.7.4.6-14 製造販売後における出血性事象（報告件数）（続き）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Petechiae	点状出血	3	1	4	0	0	0	4
Skin haemorrhage	皮膚出血	3	1	4	0	0	0	4
Haematoma evacuation	血腫除去	0	1	1	0	0	0	1
Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂	0	1	1	0	0	0	1
Arterial haemorrhage	動脈出血	0	1	1	0	0	0	1
Arterial rupture	動脈破裂	0	3	3	0	0	0	3
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	1	1	2	0	0	0	2
Haematoma	血腫	2	5	7	0	0	0	7
Haemorrhage	出血	9	19	28	0	3	3	31
Intra-abdominal haematoma	腹腔内出血	0	1	1	0	0	0	1
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	3	3	0	0	0	3
Vascular rupture	血管破裂	1	1	2	0	0	0	2

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 12

出血性事象の転帰を表 2.7.4.6-15に示す。234 件に関して転帰が報告され、このうち 64.5%が回復であった。転帰が報告された症例のうち、14.5%が未回復、20.9%が死亡であった。出血性事象による死亡で報告が多かった事象は胃腸出血（13 件）、脳出血（10 件）、及び硬膜下血腫（6 件）であった。

541 症例中 28 症例（出血性事象を発現した症例全体の 5.2%）が死亡した。少なくとも 9 症例は Coumadin／ワルファリン又はストレプトキナーゼなどの抗凝固薬が併用投与されていた。

表 2.7.4.6-15 出血性事象の転帰（報告件数）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovering /resolving
Total		49	34	118	33
Abdominal wall haematoma	腹壁血腫	1	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	2	0
Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂	1	0	0	0
Arterial haemorrhage	動脈出血	1	0	0	0
Arterial rupture	動脈破裂	3	0	0	0
Cerebral haematoma	脳血腫	0	0	0	1
Cerebral haemorrhage	脳出血	10	0	1	0
Contusion	挫傷	0	3	2	2
Ecchymosis	斑状出血	0	0	1	0
Epistaxis	鼻出血	0	12	37	7
Eye haemorrhage	眼出血	0	0	1	0
Gastric haemorrhage	胃出血	0	0	1	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	13	3	6	2
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍	0	0	1	1
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1	5	1

表 2.7.4.6-15 出血性事象の転帰（報告件数）（続き）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovering /resolving
Haematemesis	吐血	0	0	1	0
Haematochezia	血便排泄	0	2	2	1
Haematoma	血腫	0	2	1	2
Haematoma infection	血腫感染	0	0	1	0
Haematuria	血尿	0	1	0	0
Haemoptysis	喀血	3	2	22	4
Haemorrhage	出血	1	1	3	1
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1	0	0	0
Haemorrhagic disorder	出血性障害	0	0	2	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	1	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	2	0
Intestinal haemorrhage	腸出血	0	1	3	0
Intestinal polyp haemorrhage	腸管ポリープ出血	0	0	0	1
Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫	0	0	0	1
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1	0	0	0
Melaena	メレナ	0	0	1	2
Menorrhagia	月経過多	0	0	1	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0	2	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1	2	1
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	1	0
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	1	0	0	0
Petechiae	点状出血	0	0	0	1
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	0	0	1	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	1
Prostatic haemorrhage	前立腺出血	0	0	1	0
Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血	1	0	0	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	3	2	2	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	2	2
Shock haemorrhagic	出血性ショック	3	0	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	0	1	0	0
Small intestinal haemorrhage	小腸出血	0	0	1	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1	1	1
Subdural haematoma	硬膜下血腫	6	0	5	0
Tongue haemorrhage	舌出血	0	0	0	1
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	0	0	3	0

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 13

出血性事象は、CCDS においてイロプロストの副作用の表に記載している。他の抗凝固薬又は血小板凝集阻害薬と併用する場合は注意を払う必要がある。

2.7.4.6.4.3.2.5 頻脈

不整脈は PH に関連して発現することが知られており、原疾患の進行を示す症状の 1 つである。最近、イロプロストの CCDS に副作用として頻脈を追加した。イロプロストの血管拡張作用に起因する反射性頻脈が発現する可能性が考えられる。

頻脈として 232 症例を抽出した。これには 268 件の有害事象が含まれた（表 2.7.4.6-16）。報告された頻脈の 128 件（47.8%）が非重篤な事象であり、140 件（52.2%）が重篤な事象であった。報告件数が多かった事象は、心拍数増加、心房細動及び頻脈などであった。

表 2.7.4.6-16 製造販売後における頻脈（報告件数）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Total		114	136	250	14	4	18	268
Arrhythmia	不整脈	2	12	14	0	0	0	14
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	0	0	0	1	0	1	1
Atrial fibrillation	心房細動	4	56	60	0	2	2	62
Atrial flutter	心房粗動	4	6	10	0	0	0	10
Cardiac fibrillation	心細動	0	1	1	0	0	0	1
Cardiac flutter	心粗動	2	1	3	1	1	2	5
Extrasystoles	期外収縮	1	1	2	0	0	0	2
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1	2	3	0	0	0	3
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2	6	8	0	1	1	9
Tachycardia	頻脈	40	15	55	1	0	1	56
Torsade de pointes	トルサード ドポアント	0	1	1	0	0	0	1
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1	0	1	0	0	0	1
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1	1	0	0	0	1
Ventricular fibrillation	心室細動	3	5	8	0	0	0	8
Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈	0	1	1	0	0	0	1
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2	7	9	0	0	0	9
Heart rate increased	心拍数増加	52	21	73	11	0	11	84

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 14

頻脈の転帰を表 2.7.4.6-17に示す。転帰が報告された事象は 104 件であり、その大半が回復又は軽快（後遺症あり）であった。また、14 件が未回復、21 件が死亡であった。

表 2.7.4.6-17 頻脈の転帰（報告件数）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovered /resolved with sequelae	recovering /resolving
Total		21	14	44	2	22
Arrhythmia	不整脈	7	2	1	0	0
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	4	4	16	1	7
Atrial flutter	心房粗動	1	1	2	0	2
Cardiac fibrillation	心細動	0	0	0	0	0
Cardiac flutter	心粗動	0	0	1	0	1
Extrasystoles	期外収縮	0	0	0	0	0
Heart rate increased	心拍数の増加	0	5	10	1	4
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	0	0	1
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	2	0	1
Tachycardia	頻脈	1	2	11	0	5
Torsade de pointes	トルサード ドポアント	0	0	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	0	0
Ventricular fibrillation	心室細動	4	0	0	0	1
Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈	1	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	3	0	1	0	0

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 15

肺性心又は右心不全まで進行した PH は、不整脈と関連する可能性がある。したがって、これらの事象はイロプロストを投与する患者で報告されることが予想される。頻脈を発現した一部の症例ではイロプロストとの因果関係を除外することができなかった。頻脈は新たな副作用として CCDS に記載した（5.3.6.6 Justification Document no.073）。

2.7.4.6.4.3.2.6 血小板減少症

血小板減少症については、イロプロストとの因果関係が除外できない個別症例が集積されたことから、新たに副作用としてイロプロストの CCDS に追加した。現在までのところ、イロプロストが血小板数減少を引き起こす正確な機序は不明である。なお、血小板減少症はエポプロステノールなどのプロスタサイクリン系薬剤で報告されている副作用でもある。

製造販売後において、血小板減少症に関連する 23 件の有害事象を収集した（表 2.7.4.6-18）。有害事象の大半は非重篤な事象であり、医学的に確認されたものであった。

表 2.7.4.6-18 製造販売後後における血小板減少症（報告件数）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Total		13	9	22	0	1	1	23
Thrombocytopenia	血小板減少症	6	8	14	0	0	0	14
Platelet count decreased	血小板数減少	7	1	8	0	1	1	9

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 10

血小板減少症の転帰を表 2.7.4.6-19に示す。転帰が報告された事象は 5 件のみであった。2 件が回復、2 件が未回復であり、1 件が死亡であった。死亡症例（2011-012463）では、血小板減少の既往を有する門脈肺高血圧症の患者が血小板減少症を発現した。イロプロスト及びボセンタンの投与を中止したが、血小板数は減少し続け、本症例はその後死亡した。

表 2.7.4.6-19 血小板減少症の転帰（報告件数）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	2	2

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 11

血小板減少症はイロプロストの CCDS に新たな副作用として記載した（5.3.6.5 Justification Document no.057）。

2.7.4.6.4.3.2.7 投薬過誤

バイエルヘルスケア社は、2 種類のイロプロスト製剤を販売しており、イロプロストの吸入剤（Ventavis）のほかに末梢動脈閉塞性疾患、血栓性閉塞性血管炎、及びレイノー症候群の治療を目的とするイロプロストの静脈内投与製剤（Ilomedin）がある。PAH 治療に対してイロプロストの吸入剤（Ventavis）を静脈内投与したという投薬過誤の症例が報告された。PAH の治療方法として、エポプロステノールをはじめとするその他の静脈内投与のプロスタサイクリン系薬剤の使用が確立されている、又は可能である。誤った投与経路による投薬過誤は、イロプロストの静脈内投与製剤が他の適応症に対して承認を取得している地域に限定されるため、その可能性は低いと考えられる。Ilomedin は 20 年以上にわたって販売されており、その良好な安全性プロファイルは立証されている。投与経路以外の投薬過誤として、偶発的曝露及び噴霧機器の誤使用によるものがある。

投薬過誤に関連する 265 症例の症例を抽出した。これには 270 件の有害事象が含まれた（表 2.7.4.6-20）。これらの事象の大半は投薬欠落に関連したものであり、次いで投与期間の誤りの報告が多かった。投与経路の誤りは 7 件であり、内訳は Ventavis（吸入剤）の静脈内投与が 5 件、経口投与が 2 件であった。潮紅を発現した 1 件を除き、投与経路の誤りによる副作用は報告されなかった。偶発的過量投与及び過量投与が報告された症例では、2 症例がモルヒネ／アヘン剤の過量投与であった。別の 1 症例では投与量が 50%増であったが、副作用は認められなかっ

た。残りの 1 症例では Ventavis が過量投与されたが、明らかに関連する副作用は認められなかった。

投薬過誤の 4 症例のうちの 3 症例は、吸入時間延長、コンプライアンス不良、及び詳細不明のネブライザーの問題によるものであった。別の 1 症例については投薬過誤に関する詳細な記述はなかった。

表 2.7.4.6-20 製造販売後における投薬過誤（報告件数）

Preferred Term		Event Seriousness						Total
		Medically confirmed			Non medically confirmed			
		Non serious	Serious	Total	Non serious	Serious	Total	
Total		248	10	258	12	0	12	270
Accidental exposure to product	偶発的製品曝露	4	0	4	0	0	0	4
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	1	1	0	0	0	1
Drug administration error	薬剤誤投与	4	0	4	0	0	0	4
Drug dose omission	投薬欠落	174	5	179	3	0	3	182
Inappropriate schedule of drug administration	不適切な投与計画での薬剤の使用	11	0	11	2	0	2	13
Incorrect dosage administered	誤った投与量の投与	0	0	0	1	0	1	1
Incorrect dose administered	誤用量投与	13	0	13	2	0	2	15
Incorrect drug administration duration	誤った投与期間	25	1	26	1	0	1	27
Incorrect drug administration rate	誤った投与速度	1	0	1	0	0	0	1
Incorrect route of drug administration	誤った投与経路	5	2	7	0	0	0	7
Medication error	投薬過誤	4	0	4	0	0	0	4
Overdose	過量投与	2	1	3	0	0	0	3
Underdose	過少量投与	2	0	2	0	0	0	2
Wrong technique in drug usage process	薬剤使用過程における誤った技法	3	0	3	3	0	3	6

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 16

投薬過誤の転帰を表 2.7.4.6-21に示す。転帰が報告された事象は 20 件と少なく、その約半数は未回復であった。不適切な投与計画での薬剤の使用の 1 件は死亡と報告されたが、本症例は疲労のために吸入頻度を 6～9 回／日から 2 回／日に減らす必要があった。本症例はその後死亡した（US-2007-018209）。

表 2.7.4.6-21 投薬過誤の転帰（報告件数）

Preferred Term Event		fatal	not recovered /not resolved	recovered /resolved	recovered /resolved with sequelae	recovering /resolving
Total		1	10	9	0	0
Accidental exposure to product	偶発的製品曝露	0	0	1	0	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	0	1	0	0
Drug dose omission	投薬欠落	0	6	4	0	0
Inappropriate schedule of drug administration	不適切な投与計画での薬剤の使用	1	2	0	0	0
Incorrect dose administered	誤用量投与	0	0	1	0	0
Incorrect drug administration duration	誤った投与期間	0	2	0	0	0
Incorrect route of drug administration	誤った投与経路	0	0	2	0	0

引用元：5.3.6.2 POSTMARKETING EXPERIENCE/Table 17

投薬過誤の大半は非重篤な事象であり、生命を脅かすものではなかった。イロプロストの副作用として報告された事象は、投薬過誤に伴う潮紅の 1 件のみであった。Ventavis アンプルには吸入用溶液の表示があり、文章でもその旨が標記されている。投薬過誤のリスクについてはCCDS に記載している。

2.7.4.6.4.3.3 重要な不足情報についての新規情報

RMP における重要な不足情報は、小児及び授乳婦／妊婦におけるイロプロストの安全性に関する情報である。

以下の各項では、最新の PBRER/PSUR の調査期間（2012/09/16～2013/09/15）において、関連する症例から入手した重要な新しい安全性の知見を示す。

2.7.4.6.4.3.3.1 妊婦又は授乳婦についての不足情報

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに入手した、すべてのイロプロスト吸入剤及び静脈ない投与製剤の使用における妊娠症例を安全性データベースより抽出した（5.3.6.4 Justification Document no.052）。

妊娠症例は合計 43 件が抽出され、37 件がイロプロスト吸入剤で報告され、6 件がイロプロスト静脈内投与製剤で報告された。吸入剤と静注剤を併用していた症例もあった。1 件では妊娠の 8 ヵ月前にイロプロスト吸入剤の投与を中断していたため、評価から除外し、合計で 42 件（イロプロスト吸入剤 36 件、イロプロスト静注剤 6 件）について解析した。

妊娠中に PAH に対してイロプロストを投与したすべての患者は、妊娠期間中にイロプロストで適切に管理された。妊娠中や周産期に症状が悪化して高い死亡率を示す肺高血圧症において、出産後に 2 件の死亡が報告されたが、これは低い割合であると考えられた。

妊娠中にイロプロストを投与した母親から生まれた子供に奇形又は指の異常は認められなかった。文献では、アイゼンメンジャー症候群（イロプロストの適応外使用）の妊娠例において自然流産及び新生児の合併症が報告されている[1)]。

イロプロスト投与により、妊娠中の母親又はその子供に副作用は認められなかった。

2.7.4.6.4.3.3.2　　小児についての不足情報

最新の PBRER/PSUR の調査期間（2012/09/16～2013/09/15）において、年齢 18 歳以下の小児／青年の 13 症例の情報を入手した。以下にこれらの症例の要約を示す。

症例 1：「小児／青年への使用」（症例番号：2012-103040）

9 歳、PAH の進行により死亡した。

症例 2：「小児／青年への使用」（症例番号：2012-112504）

9 歳、イロプロストの投与開始の 3 ヵ月後に死亡。死因は報告されなかった。本症例は IPAH に対して、イロプロストを 1 日 6 回、3 時間間隔で、1mL の薬剤と 2mL の生理食塩液を吸入により投与されていた。

症例 3：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-053300）

7 歳、死亡（適応外使用）。死因は報告されなかった。

症例 4：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-056880）

3 歳女児に適切な吸入機器を使用せず、看護師が誤って静脈内投与によりイロプロスト（12μg）を生理食塩液 20mL と共に、2mL/hour の速度で投与した。有害事象は発現しなかった。

症例 5：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-061605）

5 ヵ月の患児、心室中隔欠損症による PH に対して、イロプロストを 1μｇ×6 回で 3 週間投与されていた。手術が予定されていたが、低体重のため手術を行うことができなかった。本症例は死亡した（死因は報告されなかった）。

症例 6：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-063093）

15 歳、イロプロストの投与 15 日後に、アレルギー反応（顔と手）及びめまいを発現した。イロプロストの投与を中止し、回復した。

症例 7：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-068033）

16 歳、本症例はイロプロストを 1 日 5 回投与していた。歯肉嚢胞の手術を受け、術中に心臓発作を 3 回起こし、感染も認められた。本症例は死亡した。イロプロストの投与開始から 6 年以上経過した後の死亡であった。

症例 8：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-068270）

6 ヵ月の患児、心室中隔欠損症による PH に対して、イロプロストを 1μg×6 回で投与されていた。本症例はイロプロストの投与開始 2 ヵ月後に死亡した（死因は報告されなかった）。

症例 9：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-070150）

9 ヵ月の患児、心室中隔欠損症による PH を有しており、投与開始 2 ヵ月後に死亡した（死因は報告されなかった）。

症例 10：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-087477）

14 歳、半量（詳細不明）で 1 日 6 回投与されていた。投与開始 2 ヵ月後に本症例は突然高熱を発し、病院に向かう途中で死亡した。

症例 11：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-094980）

4 歳、イロプロストの投与開始 8 ヵ月後、本症例は狭心症により入院し、死亡した。死因は不明であった。

症例 12：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-105278）

7 歳、本症例は PAH に対して、イロプロストを 2.5μg/24hour で 1 日 4 回、吸入により投与されていた。9 日後、本症例の状態が悪化し、肺塞栓症と診断された。イロプロストが使用できないため、本症例はイロプロストを含めた更なる治療が必要となり、別の医療機関へ転院した。血栓溶解療法を行ったが、効果は認められなかった。右肺動脈に血栓がみつかり、外科的治療を行うことが決まった。本症例は肺塞栓症の術中に死亡した。

症例 13：「小児／青年への使用」（症例番号：2013-065948）

13 歳、肺炎のため入院した。

これらの報告のうちの 1 症例は、薬剤の投与経路の誤りに伴う投薬過誤に関するものであった。イロプロストが静脈内投与されたが、副作用は発現しなかった。また、別の 2 症例ではそれぞれアレルギー反応及び肺炎が発現した。

残りの症例はすべて死亡した。3 症例では基礎的な先天性心疾患に対して、適応外でイロプロストが投与されており、このうちの 1 症例は手術を待っていたが、低体重のために手術を行うことができず、死亡した。4 症例では、以前からの又は現在の病状として高熱、手術中の心筋梗塞、肺塞栓症の手術中の死亡、及び狭心症などが報告された。残る 3 症例では、死因又はその時点での病状も報告されなかった。

要約と結論

最新の PBRER/PSUR の調査期間（2012/09/16～2013/09/15）に入手した症例報告書に基づき、小児集団に特有の新たな安全性情報は特定されなかった。小児に対するイロプロストの投与は未承認であり、適応外使用である。

本患者集団において、集団の脆弱性及び先天性心疾患を含む基礎疾患により、死亡の転帰に至ることは予測可能である。転帰が死亡であった事象は、いずれもイロプロスト投与との因果関係はないと考えられた。

参考文献一覧

1) Wang et al., J Obstet Gynaecol Res 2011:37:64-70

2.7.4.7　　付録

表 2.7.4.7-1　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）..... 3

表 2.7.4.7-2　長期投与（52 週間）で認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）..... 55

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）..... 60

表 2.7.4.7-4　全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）..... 161

表 2.7.4.7-5　長期投与（52 週間）で認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）..... 179

表 2.7.4.7-6　全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）..... 181

表 2.7.4.7-7　死亡例一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）..... 216

表 2.7.4.7-8　死亡例一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）..... 217

表 2.7.4.7-9　死亡例一覧（試験 15503、割付けられた被験者）..... 218

表 2.7.4.7-10　死亡例一覧（試験 303045、割付けられた被験者）..... 219

表 2.7.4.7-11　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）..... 220

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）..... 229

表 2.7.4.7-13　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 15503－主要投与期、割付けられた被験者）..... 239

表 2.7.4.7-14　長期継続投与期に新たに発現したすべての重篤な有害事象の一覧（試験 15503－長期継続投与期、L-SAF）..... 240

表 2.7.4.7-15　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）..... 241

表 2.7.4.7-16　Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）..... 252

表 2.7.4.7-17　Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1） 280

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**							
Anaemia	貧血	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.5)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Angina pectoris	狭心症	2 (3.8)	0	0	2 (4.2)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.5)
Palpitations	動悸	8 (15.4)	1 (1.9)	4 (7.8)	1 (2.1)	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	9 (17.3)	1 (1.9)	2 (3.9)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	1 (2.5)
Tachycardia	頻脈	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.9)	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Ear discomfort	耳不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Otosalpingitis	耳管炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Tinnitus	耳鳴	4 (7.7)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0
Vertigo	回転性めまい	7 (13.5)	1 (1.9)	3 (5.9)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**							
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (3.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Eye disorders	**眼障害**							
Visual impairment	視力障害	2 (3.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	4 (7.7)	0	2 (3.9)	0	2 (4.4)	0	0
Ascites	腹水	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0
Constipation	便秘	3 (5.8)	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.5)
Diarrhoea	下痢	7 (13.5)	0	3 (5.9)	0	0	1 (2.4)	0
Dry mouth	口内乾燥	3 (5.8)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0
Dyspepsia	消化不良	3 (5.8)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	1 (2.5)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.5)
Glossodynia	舌痛	2 (3.8)	0	2 (3.9)	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Nausea	悪心	12 (23.1)	1 (1.9)	3 (5.9)	1 (2.1)	1 (2.2)	3 (7.3)	0
Toothache	歯痛	2 (3.8)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.9)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	3 (5.8)	0	2 (3.9)	0	0	1 (2.4)	0
Chest discomfort	胸部不快感	5 (9.6)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	1 (2.4)	0
Chest pain	胸痛	11 (21.2)	1 (1.9)	3 (5.9)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.9)	1 (2.5)
Chills	悪寒	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Death	死亡	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Fatigue	疲労	7 (13.5)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (2.1)	0	0	1 (2.5)
Gait deviation	歩行偏位	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	4 (7.7)	0	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	0
Malaise	倦怠感	4 (7.7)	0	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	0
Oedema	浮腫	9 (17.3)	0	2 (3.9)	2 (4.2)	0	0	2 (5.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	18 (34.6)	4 (7.7)	5 (9.8)	3 (6.3)	1 (2.2)	2 (4.9)	1 (2.5)
Pyrexia	発熱	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	1 (2.2)	0	0
Sensation of foreign body	異物感	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Sudden death	突然死	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**							
Cholelithiasis	胆石症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	**免疫系障害**							
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	12 (23.1)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	4 (8.9)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (3.8)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Device related infection	医療機器関連感染	3 (5.8)	1 (1.9)	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (3.8)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Infection	感染	3 (5.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.5)
Influenza	インフルエンザ	4 (7.7)	0	1 (2.0)	0	1 (2.2)	1 (2.4)	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (19.2)	0	2 (3.9)	2 (4.2)	2 (4.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
Oral infection	口腔感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Ovarian infection	卵巣感染	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (3.8)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Pneumonia	肺炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (5.8)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.4)	0
Tooth infection	歯感染	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (15.4)	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	1 (2.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	3 (5.8)	0	2 (3.9)	0	0	1 (2.4)	0
Viral infection	ウイルス感染	2 (3.8)	0	0	0	2 (4.4)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Wound infection	創傷感染	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症							
Accident at home	家庭内事故	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Limb injury	四肢損傷	3 (5.8)	0	0	2 (4.2)	1 (2.2)	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Investigations	**臨床検査**							
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (3.8)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (5.8)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	2 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	2 (3.8)	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.5)
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	3 (5.8)	0	2 (3.9)	0	0	1 (2.4)	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Venous pressure increased	静脈圧上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Weight decreased	体重減少	2 (3.8)	0	0	0	2 (4.4)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**							
Decreased appetite	食欲減退	3 (5.8)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Fluid retention	体液貯留	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (3.8)	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.4)	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	3 (5.8)	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.4)	0
Back pain	背部痛	8 (15.4)	0	3 (5.9)	1 (2.1)	0	2 (4.9)	1 (2.5)
Bone pain	骨痛	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Muscle atrophy	筋萎縮	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Muscle spasms	筋痙縮	4 (7.7)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	6 (11.5)	1 (1.9)	3 (5.9)	0	0	1 (2.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**							
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	13 (25.0)	0	2 (3.9)	1 (2.1)	4 (8.9)	2 (4.9)	1 (2.5)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	2 (3.8)	0	0	2 (4.2)	0	0	0
Headache	頭痛	22 (42.3)	1 (1.9)	10 (19.6)	5 (10.4)	2 (4.4)	2 (4.9)	0
Memory impairment	記憶障害	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Paraesthesia	錯感覚	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	0
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Syncope	失神	8 (15.4)	0	4 (7.8)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Depression	うつ病	4 (7.7)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0
Insomnia	不眠症	3 (5.8)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Panic attack	パニック発作	3 (5.8)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.4)	0
Sleep disorder	睡眠障害	5 (9.6)	0	0	2 (4.2)	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Renal failure	腎不全	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menorrhagia	月経過多	2 (3.8)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	2 (3.8)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Cough	咳嗽	20 (38.5)	0	10 (19.6)	3 (6.3)	2 (4.4)	2 (4.9)	1 (2.5)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	3 (5.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	2 (5.0)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (9.6)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.9)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Epistaxis	鼻出血	5 (9.6)	0	2 (3.9)	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)
Haemoptysis	喀血	4 (7.7)	0	2 (3.9)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Laryngeal haematoma	喉頭血腫	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	2 (3.8)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6 (11.5)	1 (1.9)	2 (3.9)	0	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (2.5)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	2 (3.8)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	2 (3.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Sputum increased	喀痰増加	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害							
Alopecia	脱毛症	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Eczema	湿疹	4 (7.7)	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Pruritus	そう痒症	4 (7.7)	0	0	2 (4.2)	0	0	0
Rash	発疹	3 (5.8)	0	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Skin disorder	皮膚障害	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**							
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Elective surgery	待期的手術	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Immunisation	免疫	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Lung transplant	肺移植	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Postoperative care	術後ケア	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Preoperative care	術前ケア	2 (3.8)	0	0	2 (4.2)	0	0	0
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Skin lesion excision	皮膚病変切除	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Therapy change	治療変更	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Tracheostomy	気管切開	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	13 (25.0)	1 (1.9)	7 (13.7)	3 (6.3)	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	0
Hypertension	高血圧	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.5)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**							
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (5.4)	0	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0	0	0
Otosalpingitis	耳管炎	0	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**							
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Eye disorders	**眼障害**							
Visual impairment	視力障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	1 (2.7)	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (2.7)	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	0	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	2 (5.4)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)
Chills	悪寒	1 (2.7)	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Death	死亡	0	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	0
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)
Gait deviation	歩行偏位	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=37	N=36	N=28	N=14	N=1	N=52	N=52
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	1 (2.7)	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.9)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (5.6)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Sensation of foreign body	異物感	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Sudden death	突然死	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**							
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	**免疫系障害**							
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (5.4)	3 (8.3)	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (1.9)	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (2.7)	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Oral infection	口腔感染	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0
Ovarian infection	卵巣感染	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.7)	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.9)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**							
Accident at home	家庭内事故	0	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Investigations	**臨床検査**							
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Venous pressure increased	静脈圧上昇	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**							
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0	0
Muscle atrophy	筋萎縮	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**							
Malignant melanoma	悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	0	0	0	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (5.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (2.7)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=37	N=36	N=28	N=14	N=1	N=52	N=52
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (2.8)	1 (3.6)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Insomnia	不眠症	0	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)
Panic attack	パニック発作	0	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0	0	3 (5.8)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menorrhagia	月経過多	0	0	0	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal haematoma	喉頭血腫	0	0	0	0	0	0	0
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0	4 (7.7)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**							
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Elective surgery	待期的手術	0	0	0	0	0	0	0
Immunisation	免疫	0	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	0	0	0	0	0	0
Lung transplant	肺移植	0	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Postoperative care	術後ケア	0	0	0	0	0	0	0
Preoperative care	術前ケア	0	0	0	0	0	0	0
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion excision	皮膚病変切除	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Therapy change	治療変更	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	0	0	0	0
Tracheostomy	気管切開	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**							
Anaemia	貧血	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Angina pectoris	狭心症	2 (9.1)	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Palpitations	動悸	3 (13.6)	0	2 (9.1)	1 (4.8)	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0
Tachycardia	頻脈	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	0	1 (5.6)	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Ear discomfort	耳不快感	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Otosalpingitis	耳管炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Tinnitus	耳鳴	2 (9.1)	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Vertigo	回転性めまい	3 (13.6)	0	1 (4.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**							
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Eye disorders	**眼障害**							
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Visual impairment	視力障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0
Ascites	腹水	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	4 (18.2)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	2 (9.1)	0	1 (4.5)	1 (4.8)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Glossodynia	舌痛	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Nausea	悪心	6 (27.3)	0	1 (4.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (11.1)	0
Tongue oedema	舌浮腫	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Tooth disorder	歯の障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (9.1)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Chest pain	胸痛	6 (27.3)	1 (4.5)	2 (9.1)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Chills	悪寒	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Fatigue	疲労	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)
Gait deviation	歩行偏位	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	3 (13.6)	0	1 (4.5)	2 (9.5)	0	0	0
Oedema	浮腫	5 (22.7)	0	1 (4.5)	2 (9.5)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (31.8)	0	4 (18.2)	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0
Pyrexia	発熱	2 (9.1)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Sensation of foreign body	異物感	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Immune system disorders	**免疫系障害**							
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Bronchitis	気管支炎	7 (31.8)	0	1 (4.5)	0	2 (9.5)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (9.1)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Device related infection	医療機器関連感染	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	2 (9.1)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)	1 (5.6)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (22.7)	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (5.6)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Ovarian infection	卵巣感染	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (9.1)	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (22.7)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	0	1 (5.6)	0
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Wound infection	創傷感染	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**							
Limb injury	四肢損傷	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**							
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (9.1)	0	1 (4.5)	1 (4.8)	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Body temperature increased	体温上昇	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Investigation	検査	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**							
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	2 (9.1)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Back pain	背部痛	3 (13.6)	0	1 (4.5)	1 (4.8)	0	0	0
Muscle atrophy	筋萎縮	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Myosclerosis	筋硬化症	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	4 (18.2)	0	3 (13.6)	0	0	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**							
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (27.3)	0	0	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (5.6)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Dysgraphia	書字障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	7 (31.8)	0	2 (9.1)	4 (19.0)	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	5 (22.7)	0	2 (9.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Tunnel vision	トンネル状視野	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Depression	うつ病	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (9.1)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Panic attack	パニック発作	2 (9.1)	0	0	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0
Sleep disorder	睡眠障害	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menorrhagia	月経過多	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchial disorder	気管支障害	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Bronchial irritation	気管支刺激	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	12 (54.5)	0	6 (27.3)	3 (14.3)	1 (4.8)	2 (11.1)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	0	1 (5.6)	0
Epistaxis	鼻出血	3 (13.6)	0	1 (4.5)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Haemoptysis	喀血	3 (13.6)	0	2 (9.1)	1 (4.8)	0	0	0
Laryngeal haematoma	喉頭血腫	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (18.2)	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)	1 (5.6)	1 (5.6)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Sputum discoloured	変色痰	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Alopecia	脱毛症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Eczema	湿疹	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	**器官別大分類**	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pruritus	そう痒症	3 (13.6)	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Rash	発疹	2 (9.1)	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**							
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Elective surgery	待期的手術	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Hospitalisation	入院	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Lung transplant	肺移植	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Postoperative care	術後ケア	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Preoperative care	術前ケア	2 (9.1)	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Skin lesion excision	皮膚病変切除	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	9 (40.9)	0	4 (18.2)	3 (14.3)	0	0	0
Haematoma	血腫	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Hypertension	高血圧	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=16 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=16 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=16 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=22 n (%)	Missing AE start date N=22 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**							
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Otosalpingitis	耳管炎	0	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**							
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**							
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Visual impairment	視力障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=16 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=16 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=16 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=22 n (%)	Missing AE start date N=22 n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Tongue oedema	舌浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Tooth disorder	歯の障害	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0	0
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Chills	悪寒	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	0
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Gait deviation	歩行偏位	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=16	N=16	N=16	N=14	N=1	N=22	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Sensation of foreign body	異物感	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	**免疫系障害**							
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (6.3)	3 (18.8)	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (4.5)	0
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0
Ovarian infection	卵巣感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=16 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=16 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=16 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=22 n (%)	Missing AE start date N=22 n (%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0	0	0
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**							
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**							
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=16	N=16	N=16	N=14	N=1	N=22	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0
Investigation	検査	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**							
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Muscle atrophy	筋萎縮	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0
Myosclerosis	筋硬化症	0	0	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (4.5)
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**							
Malignant melanoma	悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=16	N=16	N=16	N=14	N=1	N=22	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	0	0	0	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0
Dysgraphia	書字障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Syncope	失神	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Tunnel vision	トンネル状視野	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	0	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0	0	2 (9.1)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menorrhagia	月経過多	0	0	0	0	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	0	0	0	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=16 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=16 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=16 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=22 n (%)	Missing AE start date N=22 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchial disorder	気管支障害	0	0	0	0	0	0	0
Bronchial irritation	気管支刺激	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal haematoma	喉頭血腫	0	0	0	0	0	0	0
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Sputum discoloured	変色痰	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Sputum increased	喀痰増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (9.1)
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=16	N=16	N=16	N=14	N=1	N=22	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**							
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0
Elective surgery	待期的手術	0	0	0	0	0	0	0
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Hospitalisation	入院	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Lung transplant	肺移植	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Postoperative care	術後ケア	0	0	0	0	0	0	0
Preoperative care	術前ケア	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion excision	皮膚病変切除	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**							
Anaemia	貧血	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.4)	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (4.5)
Palpitations	動悸	5 (16.7)	1 (3.3)	2 (6.9)	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	6 (20.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (7.4)	0	0	1 (4.5)
Tachycardia	頻脈	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Ear pain	耳痛	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Tinnitus	耳鳴	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.4)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	4 (13.3)	1 (3.3)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**							
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**							
Eye pain	眼痛	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Visual impairment	視力障害	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	1 (4.2)	0	0
Abdominal rigidity	腹部硬直	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Ascites	腹水	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Constipation	便秘	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.5)
Diarrhoea	下痢	3 (10.0)	0	2 (6.9)	0	0	1 (4.3)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Dyspepsia	消化不良	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (4.5)
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Nausea	悪心	6 (20.0)	1 (3.3)	2 (6.9)	0	0	1 (4.3)	0
Stomatitis	口内炎	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	2 (6.7)	0	1 (3.4)	1 (3.7)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	1 (4.3)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	2 (6.7)	0	2 (6.9)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.7)	0	0	0
Chest pain	胸痛	5 (16.7)	0	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (4.2)	1 (4.3)	0
Death	死亡	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	4 (13.3)	0	2 (6.9)	1 (3.7)	0	0	0
Feeling hot	熱感	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3 (10.0)	0	0	2 (7.4)	1 (4.2)	0	0
Malaise	倦怠感	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oedema	浮腫	4 (13.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	2 (9.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	11 (36.7)	4 (13.3)	1 (3.4)	2 (7.4)	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.5)
Pyrexia	発熱	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Sudden death	突然死	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**							
Cholelithiasis	胆石症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Appendicitis	虫垂炎	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	5 (16.7)	1 (3.3)	0	1 (3.7)	2 (8.3)	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Infection	感染	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Influenza	インフルエンザ	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (16.7)	0	2 (6.9)	1 (3.7)	1 (4.2)	1 (4.3)	0
Oral infection	口腔感染	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Pneumonia	肺炎	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Tooth infection	歯感染	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**							
Accident at home	家庭内事故	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (6.7)	0	0	1 (3.7)	1 (4.2)	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**							
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Central venous pressure increased	中心静脈圧上昇	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	1 (4.3)	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Venous pressure increased	静脈圧上昇	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**							
Decreased appetite	食欲減退	3 (10.0)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Fluid retention	体液貯留	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Back pain	背部痛	5 (16.7)	0	2 (6.9)	0	0	2 (8.7)	1 (4.5)
Bone pain	骨痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	3 (10.0)	0	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (4.2)	0	0
Pain in jaw	顎痛	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.3)	0
Tendonitis	腱炎	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**							
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Dizziness	浮動性めまい	7 (23.3)	0	2 (6.9)	0	2 (8.3)	1 (4.3)	1 (4.5)
Dizziness exertional	労作性めまい	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Grand mal convulsion	大発作痙攣	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	15 (50.0)	1 (3.3)	8 (27.6)	1 (3.7)	2 (8.3)	2 (8.7)	0
Hypogeusia	味覚減退	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.4)	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	3 (10.0)	0	2 (6.9)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Aversion	嫌悪	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Depression	うつ病	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	3 (10.0)	0	0	2 (7.4)	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Nocturia	夜間頻尿	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Renal pain	腎臓痛	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menorrhagia	月経過多	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Asthma	喘息	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	2 (6.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	8 (26.7)	0	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0	1 (4.5)
Dysphonia	発声障害	2 (6.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.5)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	1 (4.3)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Epistaxis	鼻出血	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	2 (6.7)	0	1 (3.4)	1 (3.7)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.4)	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Respiratory depression	呼吸抑制	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Alopecia	脱毛症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	2 (6.7)	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Lichen planus	扁平苔癬	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**							
Immunisation	免疫	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Lung transplant	肺移植	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Therapy change	治療変更	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Tracheostomy	気管切開	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Urethral dilation procedure	尿道拡張術	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vascular disorders	血管障害							
Flushing	潮紅	4 (13.3)	1 (3.3)	3 (10.3)	0	0	0	0
Haemorrhage	出血	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (4.5)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**							
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**							
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Eye disorders	**眼障害**							
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	0	0
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Visual impairment	視力障害	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=21 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=20 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=12 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=0 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=0 n (%)	Post-treatment N=30 n (%)	Missing AE start date N=30 n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal rigidity	腹部硬直	0	0	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	0	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Death	死亡	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0	0
Sudden death	突然死	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**							
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Appendicitis	虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
Oral infection	口腔感染	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**							
Accident at home	家庭内事故	0	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**							
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0
Central venous pressure increased	中心静脈圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=21 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=20 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=12 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=0 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=0 n (%)	Post-treatment N=30 n (%)	Missing AE start date N=30 n (%)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Venous pressure increased	静脈圧上昇	0	0	0	0	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**							
Decreased appetite	食欲減退	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**							
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Dizziness exertional	労作性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0
Grand mal convulsion	大発作痙攣	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Headache	頭痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Hypogeusia	味覚減退	0	0	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Syncope	失神	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Aversion	嫌悪	0	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	0	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Nocturia	夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0
Renal pain	腎臓痛	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-1 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=21 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=20 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=12 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=0 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=0 n (%)	Post-treatment N=30 n (%)	Missing AE start date N=30 n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menorrhagia	月経過多	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)

表 2.7.4.7-1 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=21 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=20 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=12 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=0 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=0 n (%)	Post-treatment N=30 n (%)	Missing AE start date N=30 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0	0	0
Lichen planus	扁平苔癬	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**							
Immunisation	免疫	0	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	0	0	0	0	0	0
Lung transplant	肺移植	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0	0	0	0	0	0	0
Therapy change	治療変更	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	0	0	0	0
Tracheostomy	気管切開	0	0	0	0	0	0	0
Urethral dilation procedure	尿道拡張術	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0

表 2.7.4.7-1　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhage	出血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

Only adverse events with incidence of 2% or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

For calculation a month equals 30 days.

Only the first event per subject and preferred term is counted.

Number of subjects evaluated is the number of subjects in the study at the first day of each interval.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

Only subjects that entered into the long term extension are considered for analysis. Day 1 refers to the first day on Ventavis treatment; this can be during the randomized phase or during the long-term extension of the study. Each subject is counted starting with the first individual Ventavis application during the study.

引用元：5.3.5.1.3　ME98008_main_3M/Table 2

表 2.7.4.7-2 長期投与（52 週間）で認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Total	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Missng AE start date
Number of subjects evaluated		22 (100)	22	22	21	18	18	0
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (13.6)**	**1**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
Anaemia[1)]	貧血	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (4.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**
Right ventricular failure	右室不全	1 (4.5)	0	0	0	0	1	0
Eye disorders	**眼障害**	**3 (13.6)**	**1**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
Chromatopsia	色視症	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**14 (63.6)**	**8**	**3**	**5**	**3**	**0**	**0**
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (9.1)	2	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Colitis	大腸炎	2 (9.1)	0	0	1	1	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (13.6)	3	0	1	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Glossitis	舌炎	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (9.1)	0	0	1	1	0	0
Nausea	悪心	2 (9.1)	2	1	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7-2 長期投与（52 週間）で認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Total	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Missng AE start date
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)	1	2	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Infections and infestations[2)]	感染症および寄生虫症	16 (72.7)	5	7	3	4	1	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Chlamydial infection	クラミジア感染	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (45.5)	2	5	1	3	1	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (9.1)	1	0	0	1	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (9.1)	0	1	0	1	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1)	0	0	1	1	0	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0

表 2.7.4.7-2　長期投与（52 週間）で認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Total	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Missng AE start date
Investigations	**臨床検査**	3 (13.6)	1	1	0	1	2	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Cardiolipin antibody positive	カルジオリピン抗体陽性	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (4.5)	0	0	0	0	1	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (4.5)	0	0	0	0	1	0
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	6 (27.3)	1	2	1	2	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Pain in jaw	顎痛	3 (13.6)	1	1	1	0	0	0

表 2.7.4.7-2 長期投与（52 週間）で認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Total	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Missng AE start date
Nervous system disorders	**神経系障害**	12 (54.5)	10	2	0	0	1	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)	2	0	0	0	0	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	10 (45.5)	8	2	0	0	1	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	3 (13.6)	0	0	3	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (9.1)	0	0	2	0	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	9 (40.9)	7	2	0	2	0	0
Cough	咳嗽	4 (18.2)	4	1	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)	1	1	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)	2	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (9.1)	1	0	0	1	0	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)	0	0	0	1	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-2　長期投与（52 週間）で認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Total	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Missng AE start date
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	8 (36.4)	5	1	3	1	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (9.1)	1	0	0	1	0	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	6 (27.3)	6	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	3 (13.6)	3	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	3 (13.6)	3	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

For calculation a month equals 30 days.

Only the first event per subject and preferred term is counted.

Number of subjects evaluated is the number of subjects in the study at the first day of each interval.

Day 1 is the first day of study drug administration during Main Treatment Phase.

1) For Subject 200110003, anemia had not counted as the AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

2) For Subject 200170002, oral herpes had not counted as the AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/17

表 2.7.4.7-3 全試験期間で2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=71	N=71	N=71	N=63	N=59	N=51
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**						
Anaemia	貧血	3 (4.2)	0	2 (2.8)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	3 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Atrial flutter	心房粗動	3 (4.2)	0	0	1 (1.6)	0	0
Cardiac failure	心不全	3 (4.2)	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (2.8)	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	24 (33.8)	1 (1.4)	4 (5.6)	2 (3.2)	3 (5.1)	5 (9.8)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**						
Vertigo	回転性めまい	3 (4.2)	0	2 (2.8)	1 (1.6)	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**						
Glaucoma	緑内障	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Abdominal pain	腹痛	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Ascites	腹水	2 (2.8)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	8 (11.3)	1 (1.4)	3 (4.2)	2 (3.2)	0	1 (2.0)
Dry mouth	口内乾燥	3 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
Gastritis	胃炎	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (5.6)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (2.8)	0	0	0	1 (1.7)	1 (2.0)

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=71	N=71	N=71	N=63	N=59	N=51
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	0	0
Chest pain	胸痛	7 (9.9)	0	1 (1.4)	4 (6.3)	0	0
Fatigue	疲労	3 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	5 (7.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.7)	0
Malaise	倦怠感	4 (5.6)	0	0	0	2 (3.4)	1 (2.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	19 (26.8)	1 (1.4)	6 (8.5)	6 (9.5)	2 (3.4)	0
Pyrexia	発熱	3 (4.2)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	3 (4.2)	0	3 (4.2)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	0	1 (2.0)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	15 (21.1)	0	3 (4.2)	5 (7.9)	4 (6.8)	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	4 (5.6)	0	4 (5.6)	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (8.5)	0	3 (4.2)	0	3 (5.1)	0
Pneumonia	肺炎	4 (5.6)	0	0	1 (1.6)	0	1 (2.0)
Sepsis	敗血症	2 (2.8)	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (2.8)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (1.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=71	N=71	N=71	N=63	N=59	N=51
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tooth abscess	歯膿瘍	2 (2.8)	0	0	2 (3.2)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (2.8)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Hand fracture	手骨折	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**						
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (5.6)	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Gout	痛風	3 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (2.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Total N=71 n (%)	Pre-treatment (< Day 1) N=71 n (%)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90) N=71 n (%)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180) N=63 n (%)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270) N=59 n (%)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360) N=51 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	4 (5.6)	0	2 (2.8)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
Arthritis	関節炎	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	4 (5.6)	0	1 (1.4)	2 (3.2)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	4 (5.6)	0	3 (4.2)	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.7)	0
Pain in jaw	顎痛	12 (16.9)	1 (1.4)	7 (9.9)	1 (1.6)	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**						
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Aphasia	失語症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (7.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	0	0
Headache	頭痛	14 (19.7)	2 (2.8)	10 (14.1)	0	1 (1.7)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=71	N=71	N=71	N=63	N=59	N=51
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Syncope	失神	6 (8.5)	0	2 (2.8)	0	1 (1.7)	1 (2.0)
Tremor	振戦	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Anxiety	不安	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	2 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
Mental disorder	精神障害	2 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.0)
Personality disorder	パーソナリティ障害	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**						
Anuria	無尿	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	23 (32.4)	1 (1.4)	12 (16.9)	5 (7.9)	2 (3.4)	1 (2.0)
Dry throat	咽喉乾燥	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	13 (18.3)	3 (4.2)	0	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (2.0)
Epistaxis	鼻出血	4 (5.6)	0	2 (2.8)	0	1 (1.7)	0
Haemoptysis	喀血	4 (5.6)	0	2 (2.8)	0	0	0
Hyperventilation	過換気	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	3 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.7)	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (4.2)	0	1 (1.4)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	8 (11.3)	0	2 (2.8)	0	1 (1.7)	0
Respiratory failure	呼吸不全	3 (4.2)	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	6 (8.5)	0	4 (5.6)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
Wheezing	喘鳴	1 (1.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=71	N=71	N=71	N=63	N=59	N=51
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (2.8)	0	0	0	1 (1.7)	0
Pruritus	そう痒症	5 (7.0)	1 (1.4)	0	2 (3.2)	0	0
Rash	発疹	4 (5.6)	0	0	0	1 (1.7)	0
Rash macular	斑状皮疹	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置						
Cataract operation	白内障手術	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	4 (5.6)	0	4 (5.6)	0	0	0
Hot flush	ほてり	9 (12.7)	0	6 (8.5)	2 (3.2)	1 (1.7)	0
Hypertension	高血圧	2 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0
Hypotension	低血圧	5 (7.0)	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.6)	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Shock	ショック	3 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (1.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**						
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Cardiac failure	心不全	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Right ventricular failure	右室不全	2 (4.4)	2 (5.1)	0	0	2 (6.5)	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**						
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Eye disorders	**眼障害**						
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (6.7)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (2.6)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Hand fracture	手骨折	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	1 (3.2)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	1 (3.2)	0
Investigations	**臨床検査**						
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0
Gout	痛風	2 (4.4)	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**						
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
Syncope	失神	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Anxiety	不安	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Mental disorder	精神障害	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**						
Anuria	無尿	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (4.4)	1 (2.6)	1 (2.9)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (3.2)	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.2)	1 (2.6)	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**						
Cataract operation	白内障手術	0	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	1 (3.1)	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=27 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=26 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=25 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=24 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=20 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	2 (7.4)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Glaucoma	緑内障	0	0	1 (4.0)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	1 (5.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	1 (4.0)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=27 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=26 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=25 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=24 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=20 n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (4.2)	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	1 (4.0)	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	1 (5.0)
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (4.0)	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	1 (5.0)
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=27 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=26 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=25 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=24 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=20 n (%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	1 (3.8)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	1 (4.0)	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (4.0)	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=27 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=26 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=25 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=24 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=20 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (3.7)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (4.0)	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (4.0)	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	1 (4.2)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Aphasia	失語症	1 (3.7)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	1 (4.0)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (3.7)	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=27	N=26	N=25	N=24	N=20
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Syncope	失神	0	1 (3.8)	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Anxiety	不安	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (3.8)	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Anuria	無尿	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (4.0)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (4.2)	1 (5.0)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	1 (4.2)	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=27 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=26 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=25 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=24 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=20 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (3.7)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Cataract operation	白内障手術	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	1 (4.0)	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	1 (4.0)	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=19 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=18 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=17 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=15 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=12 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	1 (6.7)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	1 (8.3)
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=19 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=18 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=17 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=15 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=12 n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	1 (5.6)	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	1 (5.9)	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (5.3)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (8.3)
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (8.3)
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=19 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=18 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=17 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=15 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=12 n (%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (5.9)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=19 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=18 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=17 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=15 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=12 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (5.6)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	1 (6.7)	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=19 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=18 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=17 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=15 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=12 n (%)
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Anxiety	不安	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (5.3)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Anuria	無尿	0	0	0	1 (6.7)	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	1 (5.6)	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (5.3)	0	0	1 (6.7)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=19 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=18 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=17 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=15 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=12 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (5.3)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Cataract operation	白内障手術	1 (5.3)	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890) N=8 n (%)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980) N=5 n (%)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070) N=2 n (%)	Post-treatment N=71 n (%)	Missing AE start date N=71 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	1 (1.4)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	2 (2.8)	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	1 (1.4)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=8	N=5	N=2	N=71	N=71
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	1 (1.4)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	1 (1.4)	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.4)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (1.4)	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (1.4)	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	0	1 (1.4)	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	1 (1.4)	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=8	N=5	N=2	N=71	N=71
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890) N=8 n (%)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980) N=5 n (%)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070) N=2 n (%)	Post-treatment N=71 n (%)	Missing AE start date N=71 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (1.4)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	2 (2.8)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890) N=8 n (%)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980) N=5 n (%)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070) N=2 n (%)	Post-treatment N=71 n (%)	Missing AE start date N=71 n (%)
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Anxiety	不安	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Anuria	無尿	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (1.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (1.4)	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (1.4)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	2 (2.8)	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (1.4)	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (1.4)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	3 (4.2)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890) N=8 n (%)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980) N=5 n (%)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070) N=2 n (%)	Post-treatment N=71 n (%)	Missing AE start date N=71 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (1.4)
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	1 (1.4)	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Cataract operation	白内障手術	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	1 (1.4)	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**						
Anaemia	貧血	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Leukocytosis	白血球増加症	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Atrial flutter	心房粗動	3 (7.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Cardiac failure	心不全	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Palpitations	動悸	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	16 (40.0)	0	1 (2.5)	2 (5.1)	2 (5.6)	3 (8.8)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**						
Ear pain	耳痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Vertigo	回転性めまい	2 (5.0)	0	1 (2.5)	1 (2.6)	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**						
Eye pain	眼痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	1 (2.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Ascites	腹水	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (12.5)	0	3 (7.5)	1 (2.6)	0	1 (2.9)
Dry mouth	口内乾燥	3 (7.5)	0	1 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.8)	0
Gastritis	胃炎	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (5.0)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	3 (7.5)	0	1 (2.5)	2 (5.1)	0	0
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	6 (15.0)	0	1 (2.5)	4 (10.3)	0	0
Fatigue	疲労	3 (7.5)	0	1 (2.5)	1 (2.6)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.9)
Malaise	倦怠感	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Oedema	浮腫	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	12 (30.0)	0	1 (2.5)	5 (12.8)	2 (5.6)	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pyrexia	発熱	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (5.0)	0	2 (5.0)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	2 (5.0)	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.9)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	12 (30.0)	0	1 (2.5)	4 (10.3)	4 (11.1)	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Infection	感染	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.9)
Influenza	インフルエンザ	2 (5.0)	0	2 (5.0)	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (12.5)	0	3 (7.5)	0	2 (5.6)	0
Onychomycosis	爪真菌症	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (5.0)	0	0	0	0	1 (2.9)
Sepsis	敗血症	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Hand fracture	手骨折	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.5)	1 (2.5)	0	2 (5.1)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Blood gases abnormal	血液ガス異常	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Globulins decreased	グロブリン減少	1 (2.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.9)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Gout	痛風	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	2 (5.0)	0	0	1 (2.6)	1 (2.8)	0
Arthritis	関節炎	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	3 (7.5)	0	1 (2.5)	2 (5.1)	0	0
Bone pain	骨痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	3 (7.5)	0	2 (5.0)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (7.5)	0	1 (2.5)	0	1 (2.8)	0
Pain in jaw	顎痛	7 (17.5)	0	5 (12.5)	1 (2.6)	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**						
Colon cancer	結腸癌	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Aphasia	失語症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	4 (10.0)	0	1 (2.5)	2 (5.1)	0	0
Headache	頭痛	9 (22.5)	1 (2.5)	6 (15.0)	0	1 (2.8)	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (5.0)	0	0	1 (2.6)	1 (2.8)	0
Syncope	失神	4 (10.0)	0	1 (2.5)	0	1 (2.8)	1 (2.9)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Tremor	振戦	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Alcohol abuse	アルコール乱用	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Anxiety	不安	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Depression	うつ病	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.9)
Insomnia	不眠症	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Mental disorder	精神障害	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**						
Anuria	無尿	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**						
Breast calcifications	乳房石灰化	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	15 (37.5)	0	6 (15.0)	4 (10.3)	2 (5.6)	1 (2.9)
Dry throat	咽喉乾燥	2 (5.0)	0	0	1 (2.6)	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	7 (17.5)	1 (2.5)	0	1 (2.6)	0	1 (2.9)
Epistaxis	鼻出血	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	3 (7.5)	0	2 (5.0)	0	0	0
Hyperventilation	過換気	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	1 (2.8)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (7.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	5 (12.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	3 (7.5)	0	1 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.8)	0
Wheezing	喘鳴	1 (2.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Alopecia	脱毛症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (5.0)	0	0	0	1 (2.8)	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Eczema	湿疹	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	4 (10.0)	0	0	2 (5.1)	0	0
Rash	発疹	3 (7.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Rash macular	斑状皮疹	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (2.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
Social circumstances	**社会環境**						
Alcohol use	アルコール摂取	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**						
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	3 (7.5)	0	3 (7.5)	0	0	0
Hot flush	ほてり	7 (17.5)	0	5 (12.5)	2 (5.1)	0	0
Hypertension	高血圧	2 (5.0)	0	1 (2.5)	1 (2.6)	0	0
Hypotension	低血圧	4 (10.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.6)	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Shock	ショック	2 (5.0)	0	0	1 (2.6)	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	1 (2.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=31 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=25 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=24 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=23 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=22 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=19 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**						
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (4.0)	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Right ventricular failure	右室不全	2 (6.5)	1 (4.0)	0	0	2 (9.1)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**						
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Eye disorders	**眼障害**						
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=31 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=25 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=24 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=23 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=22 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=19 n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (9.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=31 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=25 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=24 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=23 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=22 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=19 n (%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (4.0)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Lung infection	肺感染	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=31 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=25 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=24 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=23 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=22 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=19 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Hand fracture	手骨折	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Investigations	**臨床検査**						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
Blood gases abnormal	血液ガス異常	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	0	0	0	0	0	0
Globulins decreased	グロブリン減少	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=31 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=25 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=24 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=23 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=22 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=19 n (%)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0
Gout	痛風	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=25	N=24	N=23	N=22	N=19
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**						
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Alcohol abuse	アルコール乱用	0	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Mental disorder	精神障害	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**						
Anuria	無尿	0	0	0	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=31 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=25 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=24 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=23 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=22 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=19 n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**						
Breast calcifications	乳房石灰化	0	0	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	0	0	0	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=31 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=25 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=24 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=23 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=22 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=19 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (3.2)	1 (4.0)	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (4.0)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	0	0	0
Social circumstances	**社会環境**						
Alcohol use	アルコール摂取	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**						
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	1 (4.3)	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	2 (11.1)	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	1 (6.3)	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	1 (6.3)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (6.3)	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=18	N=17	N=16	N=16	N=14
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (6.3)	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	1 (7.1)
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	1 (7.1)
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Blood gases abnormal	血液ガス異常	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	0	0	0	0	0
Globulins decreased	グロブリン減少	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	**器官別大分類**	N=18	N=17	N=16	N=16	N=14
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	0
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	1 (6.3)	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (6.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (6.3)	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (6.3)	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Aphasia	失語症	1 (5.6)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	1 (6.3)	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (5.9)	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Alcohol abuse	アルコール乱用	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	0	0	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Anuria	無尿	0	0	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**					
Breast calcifications	乳房石灰化	0	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (6.3)	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (6.3)	1 (7.1)
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	0	0	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	1 (6.3)	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (5.6)	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	0	0
Social circumstances	**社会環境**					
Alcohol use	アルコール摂取	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	1 (6.3)	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	1 (6.3)	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	1 (11.1)
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=14 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=14 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=13 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=11 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=9 n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	1 (7.1)	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	1 (7.7)	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.1)	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (11.1)
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (11.1)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (7.7)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=14 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=14 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=13 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=11 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=9 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Blood gases abnormal	血液ガス異常	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	0	0	0	0	0
Globulins decreased	グロブリン減少	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	**器官別大分類**	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	0
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Alcohol abuse	アルコール乱用	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	0	0	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Anuria	無尿	0	0	0	1 (9.1)	0
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**					
Breast calcifications	乳房石灰化	0	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	1 (7.1)	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (7.1)	0	0	0	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	0	0	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=14 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=14 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=13 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=11 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=9 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	0	0
Social circumstances	**社会環境**					
Alcohol use	アルコール摂取	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	1 (2.5)
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (2.5)	0
Cardiomegaly	心拡大	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	1 (2.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (2.5)	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	1 (2.5)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	1 (2.5)	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (2.5)

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (2.5)	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (2.5)	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (2.5)	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	0	1 (2.5)	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1 (2.5)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	0	0	1 (2.5)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Blood gases abnormal	血液ガス異常	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	0	0	0	0	0
Globulins decreased	グロブリン減少	0	0	0	0	1 (2.5)

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	**器官別大分類**	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (2.5)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	0
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	0	1 (2.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Alcohol abuse	アルコール乱用	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	0	0	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Anuria	無尿	0	0	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**					
Breast calcifications	乳房石灰化	0	0	0	0	1 (2.5)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (2.5)	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (2.5)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	2 (5.0)	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (2.5)	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (2.5)	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	0	0	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	1 (2.5)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	2 (5.0)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (2.5)
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	1 (2.5)	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	0	0
Social circumstances	**社会環境**					
Alcohol use	アルコール摂取	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	0	0	0	1 (2.5)	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	1 (2.5)	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	1 (2.5)

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**						
Anaemia	貧血	2 (6.5)	0	1 (3.2)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Arrhythmia	不整脈	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (5.9)
Cardiac failure	心不全	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	8 (25.8)	1 (3.2)	3 (9.7)	0	1 (4.3)	2 (11.8)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**						
Vertigo	回転性めまい	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**						
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Abdominal pain	腹痛	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (9.7)	1 (3.2)	0	1 (4.2)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Nausea	悪心	3 (9.7)	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0	0
Oesophageal irritation	食道刺激症状	1 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
Oesophagitis	食道炎	1 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (3.2)	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	3 (9.7)	1 (3.2)	0	0	1 (4.3)	0
Malaise	倦怠感	3 (9.7)	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.9)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (22.6)	1 (3.2)	5 (16.1)	1 (4.2)	0	0
Product contamination microbial	製品の微生物汚染	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	3 (9.7)	0	2 (6.5)	1 (4.2)	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (6.5)	0	2 (6.5)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (6.5)	0	0	1 (4.2)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Bone contusion	骨挫傷	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**						
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Weight increased	体重増加	1 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Gout	痛風	2 (6.5)	0	0	0	1 (4.3)	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (3.2)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	2 (6.5)	0	2 (6.5)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	5 (16.1)	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0	0
Sensation of heaviness	重感	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**						
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Dizziness exertional	労作性めまい	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (5.9)
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Headache	頭痛	5 (16.1)	1 (3.2)	4 (12.9)	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (3.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	2 (6.5)	0	1 (3.2)	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Depression	うつ病	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (5.9)
Personality disorder	パーソナリティ障害	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**						
Oliguria	乏尿	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Renal failure	腎不全	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	8 (25.8)	1 (3.2)	6 (19.4)	1 (4.2)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	6 (19.4)	2 (6.5)	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (6.5)	0	1 (3.2)	0	1 (4.3)	0
Haemoptysis	喀血	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	3 (9.7)	0	1 (3.2)	0	1 (4.3)	0
Rales	ラ音	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	3 (9.7)	0	3 (9.7)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置						
Cataract operation	白内障手術	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Flushing	潮紅	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (6.5)	0	1 (3.2)	0	1 (4.3)	0
Hypotension	低血圧	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (5.9)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	1 (3.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Shock	ショック	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=14 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=14 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=10 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=9 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=9 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=9 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**						
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**						
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**						
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0
Oesophageal irritation	食道刺激症状	0	0	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=14 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=14 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=10 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=9 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=9 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=9 n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	1 (11.1)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0
Product contamination microbial	製品の微生物汚染	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=14 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=14 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=10 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=9 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=9 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=9 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**						
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	1 (11.1)	0
Investigations	**臨床検査**						
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**						
Gout	痛風	1 (7.1)	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=14 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=14 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=10 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=9 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=9 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=9 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0
Sensation of heaviness	重感	0	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (7.1)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**						
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
Dizziness exertional	労作性めまい	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=14 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=14 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=10 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=9 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=9 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=9 n (%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (10.0)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**						
Oliguria	乏尿	0	0	0	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	1 (11.1)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	0	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (11.1)	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	0
Rales	ラ音	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=10	N=9	N=9	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置						
Cataract operation	白内障手術	0	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=9	N=9	N=9	N=8	N=6
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	1 (16.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Oesophageal irritation	食道刺激症状	0	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=9	N=9	N=9	N=8	N=6
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0
Product contamination microbial	製品の微生物汚染	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (11.1)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=9 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=9 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=9 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=8 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=6 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	1 (11.1)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=9 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=9 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=9 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=8 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=6 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (11.1)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Sensation of heaviness	重感	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	1 (12.5)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Dizziness exertional	労作性めまい	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=9	N=9	N=9	N=8	N=6
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (11.1)	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (11.1)	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Oliguria	乏尿	0	0	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0
Rales	ラ音	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=9	N=9	N=9	N=8	N=6
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害					
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置					
Cataract operation	白内障手術	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害					
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	1 (25.0)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Oesophageal irritation	食道刺激症状	0	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0
Product contamination microbial	製品の微生物汚染	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (25.0)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Sensation of heaviness	重感	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	1 (25.0)	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Dizziness exertional	労作性めまい	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Depression	うつ病	1 (20.0)	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Oliguria	乏尿	0	0	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (25.0)	0
Rales	ラ音	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	**器官別大分類**	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (20.0)	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Cataract operation	白内障手術	1 (20.0)	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**					
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	1 (3.2)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (3.2)	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (3.2)
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Oesophageal irritation	食道刺激症状	0	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0
Product contamination microbial	製品の微生物汚染	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	1 (3.2)	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**					
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	0	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**					
Gout	痛風	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	1 (3.2)	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (3.2)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (3.2)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	2 (6.5)
Sensation of heaviness	重感	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**					
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Dizziness exertional	労作性めまい	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**					
Oliguria	乏尿	0	0	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (3.2)	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (3.2)	0

表 2.7.4.7-3 全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0
Rales	ラ音	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	1 (3.2)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**					
Cataract operation	白内障手術	0	0	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3　全試験期間で 2%以上に認められた有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vascular disorders	**血管障害**					
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

Only adverse events with incidence of 2% or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

For calculation a month equals 30 days.

Only the first event per subject and preferred term is counted.

Number of subjects evaluated is the number of subjects in the study at the first day of each interval.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

Only subjects that entered into the long term extension are considered for analysis. Day 1 refers to the first day on Ventavis treatment; this can be during the randomized phase or during the long-term extension of the study. Each subject is counted starting with the first individual Ventavis application during the study.

引用元：5.3.5.3.8　ME97218&303045_main_3M/Table 2

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Bradycardia	徐脈	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
Palpitations	動悸	3 (5.8)	0	2 (3.9)	1 (2.1)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Tinnitus	耳鳴	2 (3.8)	0	2 (3.9)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	6 (11.5)	1 (1.9)	2 (3.9)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Diarrhoea	下痢	3 (5.8)	0	2 (3.9)	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	2 (3.8)	0	2 (3.9)	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (7.7)	0	2 (3.9)	1 (2.1)	0	1 (2.4)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Chest discomfort	胸部不快感	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	4 (7.7)	0	2 (3.9)	0	0	1 (2.4)	0
Fatigue	疲労	3 (5.8)	0	2 (3.9)	1 (2.1)	0	0	0
Malaise	倦怠感	3 (5.8)	0	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Erysipelas	丹毒	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Oral infection	口腔感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Investigations	**臨床検査**							
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)

表 2.7.4.7-4　全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	2 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Bone pain	骨痛	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	6 (11.5)	1 (1.9)	3 (5.9)	0	0	1 (2.4)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	7 (13.5)	0	2 (3.9)	0	2 (4.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
Dysgeusia	味覚異常	2 (3.8)	0	0	2 (4.2)	0	0	0
Headache	頭痛	16 (30.8)	1 (1.9)	9 (17.6)	3 (6.3)	0	1 (2.4)	0
Syncope	失神	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Cough	咳嗽	17 (32.7)	0	9 (17.6)	3 (6.3)	1 (2.2)	1 (2.4)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)
Epistaxis	鼻出血	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.5)
Haemoptysis	喀血	3 (5.8)	0	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (5.8)	0	2 (3.9)	0	1 (2.2)	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=52	N=52	N=51	N=48	N=45	N=41	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害							
Pruritus	そう痒症	1 (1.9)	0	0	1 (2.1)	0	0	0
Rash	発疹	3 (5.8)	0	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0
Vascular disorders	血管障害							
Flushing	潮紅	11 (21.2)	0	7 (13.7)	2 (4.2)	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=37	N=36	N=28	N=14	N=1	N=52	N=52
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0	0	0
Oral infection	口腔感染	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**							
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=37 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=36 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=28 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=52 n (%)	Missing AE start date N=52 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (2.7)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (7.1)	0	0	2 (3.8)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=37	N=36	N=28	N=14	N=1	N=52	N=52
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Bradycardia	徐脈	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Palpitations	動悸	2 (9.1)	0	1 (4.5)	1 (4.8)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Vertigo	回転性めまい	2 (9.1)	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Eye disorders	**眼障害**							
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Nausea	悪心	2 (9.1)	0	0	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Chest discomfort	胸部不快感	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	3 (13.6)	0	1 (4.5)	2 (9.5)	0	0	0
Investigations	**臨床検査**							
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	2 (9.1)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Myosclerosis	筋硬化症	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	4 (18.2)	0	3 (13.6)	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Headache	頭痛	5 (22.7)	0	2 (9.1)	2 (9.5)	0	0	0
Syncope	失神	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menstruation irregular	不規則月経	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchial disorder	気管支障害	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Bronchial irritation	気管支刺激	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	11 (50.0)	0	5 (22.7)	3 (14.3)	1 (4.8)	1 (5.6)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	**器官別大分類**	N=22	N=22	N=22	N=21	N=21	N=18	N=18
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Epistaxis	鼻出血	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Haemoptysis	喀血	3 (13.6)	0	1 (4.5)	2 (9.5)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Alopecia	脱毛症	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Rash	発疹	2 (9.1)	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	8 (36.4)	0	4 (18.2)	2 (9.5)	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (5.6)	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=16 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=16 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=16 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=14 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=1 n (%)	Post-treatment N=22 n (%)	Missing AE start date N=22 n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**							
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**							
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=16	N=16	N=16	N=14	N=1	N=22	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Myosclerosis	筋硬化症	0	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Ageusia	味覚消失	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**							
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**							
Menstruation irregular	不規則月経	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchial disorder	気管支障害	0	0	0	0	0	0	0
Bronchial irritation	気管支刺激	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	**器官別大分類**	N=16	N=16	N=16	N=14	N=1	N=22	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Palpitations	動悸	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Tinnitus	耳鳴	2 (6.7)	0	2 (6.9)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	4 (13.3)	1 (3.3)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Diarrhoea	下痢	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Nausea	悪心	2 (6.7)	0	2 (6.9)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	3 (10.0)	0	1 (3.4)	0	0	1 (4.3)	0
Death	死亡	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	3 (10.0)	0	2 (6.9)	1 (3.7)	0	0	0
Feeling hot	熱感	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (4.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Erysipelas	丹毒	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Oral infection	口腔感染	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Investigations	**臨床検査**							
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Back pain	背部痛	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.3)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Dizziness	浮動性めまい	5 (16.7)	0	2 (6.9)	0	2 (8.3)	0	1 (4.5)
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.3)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Headache	頭痛	11 (36.7)	1 (3.3)	7 (24.1)	1 (3.7)	0	1 (4.3)	0
Hypogeusia	味覚減退	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Aversion	嫌悪	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	6 (20.0)	0	4 (13.8)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)
System organ class	器官別大分類	N=30	N=30	N=29	N=27	N=24	N=23	N=22
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Respiratory depression	呼吸抑制	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.3)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Rash	発疹	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (3.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	3 (10.0)	0	3 (10.3)	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (3.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**							
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**							
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**							
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**							
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Death	死亡	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	0
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**							
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0	0	0
Oral infection	口腔感染	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Investigations	**臨床検査**							
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**							
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**							
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0
Hypogeusia	味覚減退	0	0	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Psychiatric disorders	**精神障害**							
Aversion	嫌悪	0	0	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**							
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-4　全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME98008、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Control

MedDRA version 16.1		Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	**器官別大分類**	N=21	N=20	N=12	N=0	N=0	N=30	N=30
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**							
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**							
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

Only adverse events with incidence of 2% or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

For calculation a month equals 30 days.

Only the first event per subject and preferred term is counted.

Number of subjects evaluated is the number of subjects in the study at the first day of each interval.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

Only subjects that entered into the long term extension are considered for analysis. Day 1 refers to the first day on Ventavis treatment; this can be during the randomized phase or during the long-term extension of the study. Each subject is counted starting with the first individual Ventavis application during the study.

引用元：5.3.5.1.3　ME98008_main_3M/Table 4

表 2.7.4.7-5　長期投与（52 週間）で認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Total	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Missng AE start date
Number of subjects evaluated		22 (100)	22	22	21	18	18	0
Cardiac disorders[1)]	**心臓障害**	**1 (4.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**
Right ventricular failure[1)]	右室不全	1 (4.5)	0	0	0	0	1	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (22.7)**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (9.1)	2	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	2 (9.1)	2	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (9.1)**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Fatigue	疲労	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.5)	0	1	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**	**2 (9.1)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (4.5)	0	0	0	0	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (4.5)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Pain in jaw	顎痛	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**11 (50.0)**	**10**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)	2	0	0	0	0	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	9 (40.9)	8	0	0	0	1	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (4.5)**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**
Insomnia	不眠症	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0

表 2.7.4.7-5　長期投与（52 週間）で認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 15503、L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Total	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Missng AE start date
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (31.8)**	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Cough	咳嗽	3 (13.6)	3	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)	2	0	0	0	0	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (13.6)**	**2**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (4.5)	0	0	1	0	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (27.3)**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Flushing	潮紅	3 (13.6)	3	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	3 (13.6)	3	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (4.5)	1	0	0	0	0	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

For calculation a month equals 30 days.

Only the first event per subject and preferred term is counted.

Number of subjects evaluated is the number of subjects in the study at the first day of each interval.

Day 1 is the first day of study drug administration during Main Treatment Phase.

1) For Subject 200140002, right ventricular failure had counted as the drug-related AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/18

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=71	N=71	N=71	N=63	N=59	N=51
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Palpitations	動悸	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Diarrhoea	下痢	4 (5.6)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.6)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	3 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
Nausea	悪心	4 (5.6)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	3 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0
Pneumonia	肺炎	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	2 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.7)	0
Pain in jaw	顎痛	12 (16.9)	1 (1.4)	7 (9.9)	1 (1.6)	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (1.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=71	N=71	N=71	N=63	N=59	N=51
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Headache	頭痛	11 (15.5)	0	10 (14.1)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	19 (26.8)	0	11 (15.5)	5 (7.9)	2 (3.4)	1 (2.0)
Dysphonia	発声障害	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	2 (2.8)	0	2 (2.8)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.7)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	5 (7.0)	0	3 (4.2)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Pruritus	そう痒症	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	2 (2.8)	0	0	0	1 (1.7)	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (2.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	4 (5.6)	0	4 (5.6)	0	0	0
Hot flush	ほてり	8 (11.3)	0	5 (7.0)	2 (3.2)	1 (1.7)	0
Shock	ショック	2 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Endocrine disorders	**内分泌障害**						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	1 (3.6)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (2.2)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=45 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=39 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=34 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=32 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=31 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=28 n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Headache	頭痛	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**						
Pruritus	そう痒症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=27	N=26	N=25	N=24	N=20
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (3.7)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (4.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (4.0)	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=27	N=26	N=25	N=24	N=20
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	1 (4.0)	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=19	N=18	N=17	N=15	N=12
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440) N=19 n (%)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530) N=18 n (%)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620) N=17 n (%)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710) N=15 n (%)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800) N=12 n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=8	N=5	N=2	N=71	N=71
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	2 (2.8)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=8	N=5	N=2	N=71	N=71
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	1 (1.4)	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	心臓障害						
Bradycardia	徐脈	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Vertigo	回転性めまい	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Eye pain	眼痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain	腹痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (5.0)	0	2 (5.0)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	3 (7.5)	0	1 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.8)	0
Nausea	悪心	1 (2.5)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Asthenia	無力症	2 (5.0)	0	1 (2.5)	1 (2.6)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Fatigue	疲労	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	2 (5.0)	0	0	1 (2.6)	1 (2.8)	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Bone pain	骨痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	1 (2.8)	0
Pain in jaw	顎痛	7 (17.5)	0	5 (12.5)	1 (2.6)	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Headache	頭痛	7 (17.5)	0	6 (15.0)	0	0	0
Syncope	失神	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Tremor	振戦	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Insomnia	不眠症	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	13 (32.5)	0	6 (15.0)	4 (10.3)	2 (5.6)	1 (2.9)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	2 (5.0)	0	2 (5.0)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	1 (2.8)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.0)	0	0	1 (2.6)	1 (2.8)	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=40	N=40	N=40	N=39	N=36	N=34
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Eczema	湿疹	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	2 (5.0)	0	0	0	1 (2.8)	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (5.0)	0	1 (2.5)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	3 (7.5)	0	3 (7.5)	0	0	0
Hot flush	ほてり	7 (17.5)	0	5 (12.5)	2 (5.1)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
Shock	ショック	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
Vasodilatation	血管拡張	1 (2.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=25	N=24	N=23	N=22	N=19
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**						
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**						
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	1 (5.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**						
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=25	N=24	N=23	N=22	N=19
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	1 (4.0)	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**						
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=25	N=24	N=23	N=22	N=19
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (4.0)	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Cardiac disorders	心臓障害					
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (5.6)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害					
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 31 to 33 (Day 901 - 990) N=18 n (%)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080) N=17 n (%)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170) N=16 n (%)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260) N=16 n (%)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350) N=14 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (6.3)	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=18	N=17	N=16	N=16	N=14
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	1 (6.3)	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	**内分泌障害**					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	**眼障害**					
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=13	N=11	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害					
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	心臓障害					
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害					
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害					
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害					
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害					
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**					
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Iloprost

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=6	N=5	N=2	N=40	N=40
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**					
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	1 (2.5)	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	0	0	0	1 (2.5)

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Right ventricular failure	右室不全	1 (3.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Diarrhoea	下痢	2 (6.5)	1 (3.2)	0	1 (4.2)	0	0
Nausea	悪心	3 (9.7)	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Parotitis	耳下腺炎	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (6.5)	0	0	1 (4.2)	0	0
Investigations	**臨床検査**						
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	5 (16.1)	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (3.2)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Total	Pre-treatment (< Day 1)	Month 1 to 3 (Day 1 - 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)
System organ class	器官別大分類	N=31	N=31	N=31	N=24	N=23	N=17
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Headache	頭痛	4 (12.9)	0	4 (12.9)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	6 (19.4)	0	5 (16.1)	1 (4.2)	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (3.2)	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	3 (9.7)	0	3 (9.7)	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Flushing	潮紅	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (3.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Shock	ショック	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 13 to 15 (Day 361 - 450)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900)
System organ class	器官別大分類	N=14	N=14	N=10	N=9	N=9	N=9
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**						
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**						
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	1 (7.1)	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**						
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**						
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**						
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (7.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Month 13 to 15 (Day 361 - 450) N=14 n (%)	Month 16 to 18 (Day 451 - 540) N=14 n (%)	Month 19 to 21 (Day 541 - 630) N=10 n (%)	Month 22 to 24 (Day 631 - 720) N=9 n (%)	Month 25 to 27 (Day 721 - 810) N=9 n (%)	Month 28 to 30 (Day 811 - 900) N=9 n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**						
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**						
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=9	N=9	N=9	N=8	N=6
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (11.1)	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 31 to 33 (Day 901 - 990)	Month 34 to 36 (Day 991 - 1080)	Month 37 to 39 (Day 1081 - 1170)	Month 40 to 42 (Day 1171 - 1260)	Month 43 to 45 (Day 1261 - 1350)
System organ class	器官別大分類	N=9	N=9	N=9	N=8	N=6
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 46 to 48 (Day 1351 - 1440)	Month 49 to 51 (Day 1441 - 1530)	Month 52 to 54 (Day 1531 - 1620)	Month 55 to 57 (Day 1621 - 1710)	Month 58 to 60 (Day 1711 - 1800)
System organ class	器官別大分類	N=5	N=4	N=4	N=4	N=3
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で 2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3 ヵ月ごと）（試験 ME97218 及び試験 303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	**心臓障害**					
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**					
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**					
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**					
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0
Investigations	**臨床検査**					
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**					
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	0	2 (6.5)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 全試験期間で2%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象の時期別発現割合（3ヵ月ごと）（試験ME97218及び試験303045、SAF）（続き）

Treatment during randomized phase: Placebo

MedDRA version 16.1		Month 61 to 63 (Day 1801 - 1890)	Month 64 to 66 (Day 1891 - 1980)	Month 67 to 69 (Day 1981 - 2070)	Post-treatment	Missing AE start date
System organ class	器官別大分類	N=2	N=0	N=0	N=31	N=31
Preferred term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**					
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**					
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	1 (3.2)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	0
Vascular disorders	**血管障害**					
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0
Shock	ショック	0	0	0	0	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

Only adverse events with incidence of 2% or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

For calculation a month equals 30 days.

Only the first event per subject and preferred term is counted.

Number of subjects evaluated is the number of subjects in the study at the first day of each interval.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

Only subjects that entered into the long term extension are considered for analysis. Day 1 refers to the first day on Ventavis treatment; this can be during the randomized phase or during the long-term extension of the study. Each subject is counted starting with the first individual Ventavis application during the study.

引用元：5.3.5.3.8 ME97218&303045_3M/Table 4

表 2.7.4.7-7　死亡例一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years)*	Adverse Events (HARTS Term)		Time point	Intensity of AE	Relationship to study drug
Deaths during randomized phase						
249	Caucasian/ Male/ 62	Death	死亡 NOS	RP Baseline	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA
253	Caucasian/ Female/ 63	Death	死亡 NOS	RP Week 4	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA
250	Caucasian/ Female/ 49	Death	死亡 NOS	RP Week 12	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA
541	Caucasian/ Female/ 32	Death	死亡 NOS	RP Baseline	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA
602	Caucasian/ Male/ 57	Death	死亡 NOS	RP Week 12	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA
Deaths during long-term phase						
65	Caucasian/ Male/ 34	Death	死亡 NOS	LT EOS	Severe	No
302	Caucasian/ Male/ 42	Death	死亡 NOS	LT EOS	ND/UNK/NA	No
604	Caucasian/ Female/ 47	Death	死亡 NOS	LT EOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA

EOS: End of study, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, LT: Long-term phase, NOS: not otherwise specified, RP: Randomaized phase.

＊: Age at the time of study participation.

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T65, Appendix 16.2.7 Report 24, 5.3.5.1.2　ME98008_add /Table 10

表 2.7.4.7-8 死亡例一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Cause of death		Time point of death since randomization	Relationship to study medication**
Iloprost treated					
28	Caucasian/ Male/ 27	Acute decompensated cor pulmonale	急性非代償性肺性心	3 days	not related
79	Caucasian/ Male/ 59	Cor pulmonale	肺性心	> 3 months	not related
245	Caucasian/ Male/ 58	Bronchopneumonia, Pulmonary fibrosis	気管支肺炎 肺線維症	4 months	not related
Placebo treated					
31	Caucasian/ Female/ 62	Acute right heart failure	急性右心不全	> 3 months	not related
123	Caucasian/ Female/ 23	Cardiogenic shock	心原性ショック	2 months	not related
239	Caucasian/ Female/ 68	Cardiac arrest	心停止	3 months	not related
257	Caucasian/ Male/ 47	Coronary thrombosis	冠動脈血栓症	4 days	unlikely
331	Caucasian/ Male/ 52	Recurrence of acute pulmonary embolism in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症に伴う急性肺塞栓症の再発	3 months	not related
387	Caucasian/ Male/ 70	Right heart failure subsequent to hemorrhagic shock	出血性ショック後の右心不全	3 months	unlikely
442	Caucasian/ Female/ 60	Respiratory failure, suspected pneumonia, cardiac arrest	呼吸不全 肺炎の疑い 心停止	2 months	not related
Reports on 3 further deaths after the end of the study					
Iloprost treated					
19	Caucasian/ Female/ 55	Kidney failure, right heart failure	腎不全 右心不全	> 1 months	not related
Placebo treated					
106	Caucasian/ Female/ 63	Right heart failure	右心不全	5 months	not related
124	Caucasian/ Female/ 50	Progressive impairment of pulmonary hypertension with right ventricular failure and hypoxemia, urinary bacteremia by enterobacter.	右室不全及び低酸素血症に伴う肺高血圧症の進行性障害 エンテロバクターによる泌尿器の菌血症	3 months	not related

*：Age at the time of study participation.

**：as judged by the reporting investigator

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 122, 168, Section 14.3.3, Appendix 16.2.7 Report 24b

表 2.7.4.7-9　死亡例一覧（試験 15503、割付けられた被験者）

日本人 PAH 患者を対象とした試験 15503 の主要投与期及び長期継続投与期（第 52 週まで）において、死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.4.7-10 死亡例一覧（試験 303045、割付けられた被験者）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Event (HARTS)		Intensity of AE	Relationship to study medication
Iloprost pre-treated					
93	Caucasian/ Male/ 69	Sepsis	敗血症	severe	not related
144	Caucasian/ Male/ 64	Congestive heart failure	うっ血性心不全	unknown	not related
147	Caucasian/ Female/ 58	Suicide attempt other than overdose	過量服薬以外の自殺企図	severe	unlikely
152	Caucasian/ Male/ 63	Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	severe	unlikely
171	Caucasian/ Male/ 54	Infection	感染	severe	not related
182	Caucasian/ Male/ 64	Sepsis	敗血症	severe	not related
197	Caucasian/ Male/ 27	Congestive heart failure	うっ血性心不全	severe	unlikely
385	Caucasian/ Female/ 65	Congestive heart failure	うっ血性心不全	moderate	not related
444	Caucasian/ Male/ 26	Shock Respiratory disorder Edema	ショック 呼吸障害 浮腫	severe severe severe	not related not related not related
Placebo pre-treated					
96	Caucasian/ Female/ 49	Congestive heart failure	うっ血性心不全	severe	unlikely
106	Caucasian/ Female/ 63	Shock	ショック	severe	Unclassifiable (ND/UNK/NA)
118	Caucasian/ Female/ 69	Aggravation reaction	反応増悪	severe	not related
143	Caucasian/ Female/ 61	Heart arrest	心停止	severe	not related
181	Caucasian/ Male/ 52	Sepsis	敗血症	severe	not related
218	Caucasian/ Female/ 54	Heart failure	心不全	mild	unlikely

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system.

*: Age at the time of study participation.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Appendix 16.2.7 Report 24b, 5.3.5.2.2 A31289/Table 48, 52

表 2.7.4.7-11 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
Treatment: Iloprost							
64	Caucasian/ Male/ 37	Hyperkalem	高カリウム血症	Moderate	No	11 Oct 1999 / 14 Oct 1999	Dose not changed
70	Caucasian/ Female/ 29	No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	08 Feb 1999 / 26 Feb 1999	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	ND/UNK/NA	No	20 Sep 1999 / 30 Sep 1999	Dose not changed
		No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	20 Oct 1999 / 21 Oct 1999	
71	Caucasian/ Female/ 45	Infect	感染	Moderate	No	12 Jul 1999 / 15 Jul 1999	Dose not changed
		Infect	感染	Moderate	No	08 Sep 1999 / 16 Sep 1999	Dose not changed
		Tooth dis	歯の障害	Mild	No	16 Dec 1999 / 23 Dec 1999	Dose not changed
		Surgery	外科手術	Severe	No	19 Jul 2000 / 19 Jul 2000	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	01 Apr 2000 / 10 Apr 2000	Dose not changed
73	Caucasian/ Female/ 24	React aggrav	反応増悪	Moderate	No	14 Jul 1999 / ---	Drug withdrawn
122	Caucasian/ Female/ 46	Melanoma skin	皮膚メラノーマ	Severe	No	08 Jan 1999 / 12 Jan 1999	Dose not changed

表 2.7.4.7-11　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
181	Caucasian/ Female/ 55	Edema periph	末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	01 Aug 1998 / ---	Dose not changed
		No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	15 Oct 1998 / 07 Dec 1998	Dose not changed
241	Caucasian/ Female/ 28	Hemoptysis	喀血	Mild	Possible	23 Dec 1998 / 24 Dec 1998	Drug interrupted
		Hemoptysis	喀血	Moderate	Possible	13 Jan 1999 / 14 Jan 1999	Drug interrupted
		Sinusitis	副鼻腔炎	Moderate	No	17 Jan 1999 / 09 Feb 1999	Drug interrupted
		React aggrav	反応増悪	Severe	Unlikely	07 Apr 1999 / 07 Apr 1999	Drug withdrawn
243	Caucasian/ Female/ 44	Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	20 Apr 1999 / 22 May 1999	Dose not changed
		Syncope	失神	Severe	Unlikely	18 Nov 1999 / 18 Nov 1999	Dose not changed
		Occlus	閉塞症状 NOS	ND/UNK/NA	No	30 Sep 1999 / 01 Oct 1999	Dose not changed
		Infect	感染	Severe	No	02 May 2000 / 20 May 2000	Dose not changed
		Surgery	外科手術	ND/UNK/NA	No	31 May 2000 / 21 Jun 2000	Dose not changed
248	Caucasian/ Female/ 60	Hematuria	血尿	Mild	Possible	08 Dec 1998 / 08 Dec 1998	Dose not changed

表 2.7.4.7-11　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
249	Caucasian/ Male/ 62	Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	08 Jan 1999 / 08 Jan 1999	-
253	Caucasian/ Female/ 63	No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	14 Mar 1999 / 01 Apr 1999	Dose not changed
		Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	04 Jun 1999 / 04 Jun 1999	-
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	08 May 1999 / 04 Jun 1999	Drug interrupted
301	Caucasian/ Female/ 29	Syncope	失神	ND/UNK/NA	Unlikely	10 Sep 1998 / 17 Sep 1998	Dose not changed
361	Caucasian/ Female/ 48	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	23 Dec 1998 / 05 Jan 1999	Dose not changed
422	Caucasian/ Male/ 24	Syncope	失神	Moderate	No	10 Jun 2000 / 10 Jun 2000	Dose not changed
481	Caucasian/ Female/ 30	React aggrav	反応増悪	Severe	No	27 Nov 1998 / 10 Dec 1998	Dose not changed
		Surgery	外科手術	ND/UNK/NA	No	08 Mar 1999 / 24 Mar 1999	Dose not changed
605	Caucasian/ Female/ 28	Pneumonia	肺炎	Moderate	Unlikely	19 Apr 2000 / 03 May 2000	Dose not changed
		Infect	感染	Moderate	No	19 Apr 2000 / 03 May 2000	Dose not changed

表 2.7.4.7-11　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
Treatment: Control							
61	Caucasian/ Male/ 60	Infect	感染	Severe	Possible	12 Feb 1999 / 08 Apr 1999	Drug withdrawn
		Gastroenteritis	胃腸炎	Mild	Unlikely	12 Feb 1999 / 08 Apr 1999	Drug withdrawn
		Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	17 Feb 1999 / 08 Apr 1999	Drug withdrawn
		Edema periph	末梢性浮腫	Severe	Unlikely	19 Feb 1999 / 08 Apr 1999	Drug withdrawn
63	Caucasian/ Female/ 34	Tachycardia	頻脈	Moderate	Unlikely	03 Aug 1999 / 03 Aug 1999	Dose not changed
65	Caucasian/ Male/ 34	Death	死亡 NOS	Severe	No	05 Mar 2000 /05 Mar 2000	Drug withdrawn
68	Caucasian/ Male/ 69	Surgery	外科手術	ND/UNK/NA	No	20 Apr 1999 / 11 May 1999	Dose not changed
75	Caucasian/ Female/ 32	Throm retinal vein	網膜静脈血栓症	Severe	No	04 Dec 1999 / 26 Sep 2000	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	13 Jul 1999 / 10 Aug 1999	Drug withdrawn
		Kidney fail	腎不全	Severe	No	13 Jul 1999 / 14 Jul 1999	Dose not changed
		Convuls grand mal	大発作痙攣	Moderate	No	20 Jul 1999 / 20 Jul 1999	Dose not changed

表 2.7.4.7-11　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
77	Caucasian/ Female/ 47	Pain back	背部痛	Moderate	Probable	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999	Dose reduced
		Headache	頭痛	Moderate	Probable	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999	Dose reduced
		Vertigo	回転性めまい	Moderate	Probable	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999	Dose reduced
		Asthenia	無力症	Moderate	Probable	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999	Dose reduced
		Surgery	外科手術	Severe	No	22 Aug 1999 / 22 Aug 1999	Dose not changed
80	Caucasian/ Female/ 45	Surgery	外科手術	Moderate	No	03 Jan 2000 / 19 Jan 2000	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	14 Aug 2000 / 24 Aug 2000	Dose not changed
		Edema periph	末梢性浮腫	Moderate	Possible	14 Aug 2000 / 24 Aug 2000	Dose not changed

表 2.7.4.7-11 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
182	Caucasian/ Female/ 78	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	25 Jan 1999 / 11 Feb 1999	Dose not changed
		Asthenia	無力症	ND/UNK/NA	No	12 Feb 1999 / 15 Mar 1999	Dose not changed
		Hematemesis	吐血	Moderate	Unlikely	30 Dec 1999 / 31 Dec 1999	Dose not changed
		Edema	浮腫	Severe	No	13 Apr 2000 / 20 Apr 2000	Dose not changed
		React aggrav	反応増悪	ND/UNK/NA	No	13 Apr 2000 / 20 Apr 2000	Dose not changed
		Hematemesis	吐血	Moderate	Unlikely	09 Jul 2000 / 09 Jul 2000	Dose not changed
183	Caucasian/ Female/ 62	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	13 Apr 1999 / 23 Apr 1999	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	12 May 1999 / 21 May 1999	Dose not changed
250	Caucasian/ Female/ 49	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	22 Feb 1999 / ---	Dose not changed
		Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	01 Mar 1999 / 01 Mar 1999	-
251	Caucasian/ Female/ 67	Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	04 May 2000 / 24 May 2000	Dose not changed
		Thrombophleb leg	脚の血栓性静脈炎	Severe	Unlikely	15 Jul 2000 / 23 Jul 2000	Dose not changed
		No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	Unlikely	02 Aug 2000 / 23 Aug 2000	Dose not changed

表 2.7.4.7-11　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
254	Caucasian/ Male/ 53	Injury accid	事故による外傷	ND/UNK/NA	No	07 Nov 2000 / 11 Nov 2000	Drug interrupted
255	Caucasian/ Female/ 62	Thrombophleb	血栓性静脈炎	Mild	Unlikely	01 May 1999 / 06 May 1999	Dose not changed
		Edema periph	末梢性浮腫	Mild	Unlikely	24 Apr 1999 / 01 May 1999	Dose not changed
		Edema periph	末梢性浮腫	Moderate	Possible	25 Jul 1999 / 02 Aug 1999	Dose not changed
		Lung dis	肺障害	Severe	Possible	29 Jul 1999 / 02 Aug 1999	Dose not changed
		Injury accid	事故による外傷	Moderate	Unlikely	19 May 2000 / 21 May 2000	Dose not changed
302	Caucasian/ Male/ 42	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	20 Nov 1998 / 15 Dec 1998	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	12 Jan 1999 / ---	Dose not changed
		Dyspnea	呼吸困難	Severe	No	12 Jan 1999 / 18 Feb 1999	Dose not changed
		Edema	浮腫	Severe	No	--- / 18 Feb 1999	Dose not changed
		Surgery	外科手術	Severe	No	07 Apr 1999 / 10 Apr 1999	Dose not changed
		Hem	出血	Severe	No	08 Apr 1999 / 10 Apr 1999	Dose not changed
		Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	No	10 Apr 1999 / 10 Apr 1999	Dose not changed

表 2.7.4.7-11 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
362	Caucasian/ Female/ 57	Lung dis	肺障害	ND/UNK/NA	No	28 Jan 1999 / 09 Feb 1999	Dose not changed
		Infect upper resp	上気道感染	Moderate	No	18 Feb 1999 / 08 Mar 1999	Dose not changed
		Infect upper resp	上気道感染	Moderate	Unlikely	09 Sep 1999 / 24 Sep 1999	Dose not changed
		No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	30 Sep 1999 / 17 Nov 1999	Dose not changed
		Sinusitis	副鼻腔炎	Moderate	Unlikely	26 Jan 2000 / 01 Feb 2000	Dose not changed
		Infect upper resp	上気道感染	Moderate	Unlikely	04 Apr 2000 / 27 Apr 2000	Dose not changed
		Infect upper resp	上気道感染	Moderate	Unlikely	28 Jul 2000 / ---	Drug interrupted
		Edema periph	末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	28 Jul 2000 / ---	Dose reduced
		Infect upper resp	上気道感染	Moderate	Unlikely	27 Oct 2000 / 25 Nov 2000	Dose not changed
421	Caucasian/ Male/ 61	Hernia	ヘルニア	ND/UNK/NA	No	17 Nov 1999 / 23 Nov 1999	Dose not changed
424	Caucasian/ Male/ 45	Carcinoma	癌	Moderate	No	14 Apr 1999 / 18 MAY 1999	Drug interrupted
541	Caucasian/ Female/ 32	Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	14 Feb 1999 / 14 Feb 1999	-

表 2.7.4.7-11 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME98008、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
602	Caucasian/ Male/ 57	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	11 Dec 1998 / 14 Dec 1998	-
		Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	14 Mar 1999 / 14 Mar 1999	-
604	Caucasian/ Female/ 47	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	01 May 2000 / ---	Drug withdrawn
		Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	01 May 2000 / 01 May 2000	-

EOS: End of study, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, LT: Long-term phase, NOS: not otherwise specified, PEOT: Premature end of treatment, RP: Randomaized phase.

*：Age at the time of study participation.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T65, Section 14.3.4, Appendix 16.2.7 Report 24, 5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 10

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
Treatment: Iloprost							
2	Caucasian/ Female/ 60	Tachycardia	頻脈	Moderate	Unlikely	19 Sep 1999 / 24 Sep 1999	Dose not changed
3	Caucasian/ Female/ 52	Hypertension	高血圧	Moderate	Unlikely	08 Feb 2000 / 10 Feb 2000	Dose not changed
12	Caucasian/ Female/ 32	Cerebral infarct	脳梗塞	Moderate	Unlikely	26 Apr 2000 / 01 May 2000	Dose not changed
13	Caucasian/ Female/ 55	Back pain	背部痛	Moderate	Unlikely	09 Dec 1999 / 22 Dec1999	Dose not changed
		Asthenia	無力症	Moderate	No	08 Feb 2000 / 18 Feb 2000	Not applicable
14	Caucasian/ Female/ 24	Bronchitis	気管支炎	Moderate	Possible	04 Apr 2000 / 03 May 2000	Dose not changed
		Syncope	失神	Moderate	ND/UNK/NA	27 Apr 2000 / 03 May 2000	Not applicable
19	Caucasian/ Female/ 55	Kidney failure	腎不全	Severe	Unlikely	23 May 2000 / ---	Not applicable
20	Caucasian/ Female/ 29	Nausea	悪心	Moderate	Possible	25 May 2000 / 26 May 2000	Dose not changed
28	Caucasian/ Male/ 27	Death	死亡 NOS	Severe	ND/UNK/NA	18 Jun 2000 / ---	-

表 2.7.4.7-12 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
29	Caucasian/ Female/ 49	Arrhythmia	不整脈	Mild	Unlikely	02 Nov 1999 / 08 Nov 1999	Dose not changed
		Congestive heart failure	うっ血性心不全	Mild	Unlikely	02 Nov 1999 / ---	Dose not changed
44	Caucasian/ Female/ 48	Lung function decreased	肺機能低下	ND/UNK/NA	No	23 Jul 2000 / 02 Aug 2000	Dose not changed
48	Caucasian/ Female/ 63	Syncope	失神	Severe	Possible	03 Mar 2000 / 17 Mar 2000	Dose not changed
		Hypotension	低血圧 NOS	Severe	Possible	03 Mar 2000 / 05 Mar 2000	Dose not changed
55	Caucasian/ Male/ 67	Pneumonia	肺炎	Moderate	Unlikely	28 Apr 2000 / 10 May 2000	Drug interrupted
		Aggravation reaction	反応増悪	Severe	Unlikely	07 Jun 2000 / 14 Jul 2000	Drug withdrawn
		Supraventricular	上室性頻脈	Severe	Unlikely	07 Jun 2000 / 15 Jun 2000	Dose not changed
79	Caucasian/ Male/ 59	Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	No	15 Apr 2000 / ---	Not applicable
97	Caucasian/ Female/ 54	Aggravation reaction	反応増悪	Severe	Unlikely	15 Aug 2000 / ---	Dose not changed
		Pleural effusion	胸水	Severe	Unlikely	15 Aug 2000 / ---	Dose not changed

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
104	Caucasian/ Female/ 66	Syncope	失神	Severe	Possible	18 Sep 2000 / 18 Sep 2000	Dose reduced
		Syncope	失神	Severe	Unlikely	03 Nov 2000 / 03 Nov 2000	Dose not changed
108	Caucasian/ Female/ 47	Heart failure	心不全	Moderate	No	18 Jan 2001 / ---	Dose not changed
152	Caucasian/ Male/ 63	Tachycardia	頻脈	Mild	No	06 Jun 2000 / 06 Jun 2000	Not applicable
158	Caucasian/ Female/ 54	Alcohol intolerance	アルコール不耐性	Moderate	No	29 Jul 2000 / 30 Jul 2000	Drug interrupted
160	Caucasian/ Female/ 65	Chest pain	胸痛 NEC	Mild	Unlikely	24 Dec 2000 / 25 Dec 2000	-
		Palpitation	動悸	Mild	Unlikely	24 Dec 2000 / 25 Dec 2000	-
161	Caucasian/ Female/ 59	Hypotension	低血圧 NOS	Moderate	No	07 Mar 2000 / 07 Mar 2000	Not applicable
		Hypotension	低血圧 NOS	Moderate	No	11 Mar 2000 / 11 Mar 2000	Not applicable
		Abdominal pain	腹痛	Severe	No	25 Mar 2000 / 25 Mar 2000	Drug interrupted
		Chest pain	胸痛 NEC	Moderate	No	02 May 2000 / 02 May 2000	Drug interrupted

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
178	Caucasian/ Male/ 33	Aggravation reaction	反応増悪	Moderate	No	03 May 2000 / 02 Jun 2000	Dose not changed
202	Caucasian/ Female/ 70	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	16 Jul 2000 / 31 Jul 2000	Dose not changed
		Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	31 Jul 2000 / 02 Aug 2000	Dose not changed
234	Caucasian/ Female/ 22	Aggravation reaction	反応増悪	Moderate	ND/UNK/NA	24 Feb 2000 / 16 Mar 2000	Dose not changed
245	Caucasian/ Male/ 58	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	No	27 Apr 2000 / 23 May 2000	Dose not changed
		Pneumonia	肺炎	Severe	ND/UNK/NA	28 Apr 2000 / 23 May 2000	Dose not changed
		Laboratory test abnormal	臨床検査異常	Moderate	No	29 May 2000 / 31 May 2000	Dose not changed
258	Caucasian/ Female/ 66	Syncope	失神	Severe	Unlikely	22 Feb 2000 / 22 Feb 2000	Dose not changed
		Epistaxis	鼻出血	Moderate	Unlikely	22 Feb 2000 / 22 Feb 2000	Dose not changed
		Vomiting	嘔吐	Moderate	Unlikely	22 Feb 2000 / 22 Feb 2000	Dose not changed
		Diarrhea	下痢	Severe	No	17 Feb 2000 / 19 Mar 2000	Dose not changed

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
260	Caucasian/ Female/ 20	Syncope	失神	Moderate	No	15 Nov 2000 / ---	Dose not changed
309	Caucasian/ Female/ 62	Laboratory test abnormal	臨床検査異常	Moderate	Unlikely	24 Aug 2000 / 21 Sep 2000	Dose not changed
313	Caucasian/ Male/ 66	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	No	17 Nov 2000 / 03 Jan 2001	Dose not changed
351	Caucasian/ Female/ 22	Syncope	失神	Severe	Possible	04 Dec 2000 / 12 Dec 2000	Drug withdrawn
		Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	05 Dec 2000 / 29 Dec 2000	Drug withdrawn
360	Caucasian/ Female/ 57	Cardiovascular disorder	心血管障害	Moderate	No	07 Dec 2000 / 22 Jan 2001	Dose not changed
363	Caucasian/ Female/ 38	Pleural disorder	胸膜障害	Moderate	No	05 Sep 2000 / 07 Sep 2000	Not applicable

表 2.7.4.7-12 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
Treatment: Placebo							
11	Caucasian/ Female/ 33	Aggravation reaction	反応増悪	Severe	Possible	01 Mar 2000 / 16 Mar 2000	Dose not changed
		Aggravation reaction	反応増悪	Severe	Possible	--- / ---	Drug withdrawn
15	Caucasian/ Male/ 63	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	28 Sep 1999 / 03 Oct 1999	Dose not changed
17	Caucasian/ Male/ 36	Infection	感染	Severe	Unlikely	04 Jul 2000 / 21 Jul 2000	Dose not changed
		Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	No	31 Jul 2000 / ---	Dose not changed
24	Caucasian/ Female/ 45	Surgery	外科手術	Mild	No	19 Jan 2000 / 20 Jan 2000	Dose not changed
30	Mulatto / Female/ 34	Aggravation reaction	反応増悪	Moderate	Possible	12 Oct 1999 / ---	Drug withdrawn
		Tachycardia	頻脈	Mild	Possible	12 Oct 1999 / 13 Oct 1999	Drug withdrawn
		Hypoxia	低酸素症	Mild	Possible	12 Oct 1999 / 18 Oct 1999	Drug withdrawn
31	Caucasian/ Female/ 62	Cholecystitis	胆嚢炎	Mild	Unlikely	20 Mar 2000 / 31 Mar 2000	Dose not changed
		Electrolyte abnormality	電解質異常	Mild	Unlikely	01 May 2000 / ---	Dose not changed
		Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	01 May 2000 / ---	Dose not changed
		Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Moderate	Unlikely	03 May 2000 / 03 May 2000	Dose not changed

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
36	Caucasian/ Female/ 40	Tooth disorder	歯の障害	Moderate	No	24 Nov 1999 / 01 Dec 1999	Drug interrupted
57	Caucasian/ Male/ 65	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	26 Nov 2000 / 04 Dec 2000	Dose not changed
		Hypotension	低血圧 NOS	Moderate	Possible	26 Nov 2000 / 04 Dec 2000	Dose not changed
69	Caucasian/ Male/ 61	Syncope	失神	Moderate	No	24 Dec 1999 / 30 Dec 1999	Not applicable
99	Caucasian/ Female/ 61	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Unlikely	02 Dec 2000 / ---	Drug interrupted
		Hypoxia	低酸素症	Severe	Unlikely	02 Dec 2000 / ---	Drug interrupted
101	Caucasian/ Male/ 58	Edema	浮腫	Moderate	ND/UNK/NA	21 Mar 2000 / ---	Dose not changed
106	Caucasian/ Female/ 63	Gastritis	胃炎	Mild	No	17 Jun 2000 / ---	Dose reduced
		Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	No	15 Jun 2000 / ---	Dose not changed
123	Caucasian/ Female/ 23	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	No	20 Jan 2000 / 03 Feb 2000	Drug withdrawn
		Edema	浮腫	Severe	No	01 Feb 2000 / 03 Feb 2000	Drug withdrawn
		Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	No	02 Feb 2000 / 03 Feb 2000	Dose not changed

表 2.7.4.7-12 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
177	Caucasian/ Female/ 60	Aggravation reaction	反応増悪	Severe	Probable	26 Jul 2000 / 15 Aug 2000	Dose not changed
180	Caucasian/ Male/ 60	Lung edema	肺水腫	Severe	Unlikely	28 May 2000 / 02 Jun 2000	Dose not changed
		Angina pectoris	狭心症	Severe	Unlikely	28 May 2000 / 31 May 2000	Dose not changed
		Dyspnea	呼吸困難	Severe	Unlikely	28 May 2000 / 31 May 2000	Dose not changed
201	Caucasian/ Female/ 62	Pulmonary embolus	肺塞栓症	Moderate	Unlikely	23 Jan 2001 / 29 Jan 2001	Drug withdrawn
		Psychotic depression	精神病性うつ病	Moderate	Unlikely	27 Jan 2001 / 27 Jan 2001	Dose not changed
239	Caucasian/ Female/ 68	Nausea	悪心	Moderate	Unlikely	22 Sep 2000 /03 Oct 2000	Drug withdrawn
		Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	No	22 Sep 2000 / 06 Oct 2000	Drug withdrawn
		Anxiety	不安	Severe	No	21 Oct 2000 / 25 Oct 2000	Not applicable
		Dyspnea	呼吸困難	Moderate	No	21 Oct 2000 / ---	Not applicable
253	Caucasian/ Male/ 38	Chest pain	胸痛 NEC	Moderate	Unlikely	09 Aug 2000 / 09 Oct 2000	Drug withdrawn

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
256	Caucasian/ Female/ 54	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	Possible	16 Jul 2000 / 16 Jul 2000	Dose reduced
		Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	Possible	17 Jul 2000 / 17 Jul 2000	Drug withdrawn
257	Caucasian/ Male/ 47	Convulsion	痙攣	Severe	Unlikely	21 Feb 2000 / 21 Feb 2000	Dose not changed
		Chest pain	胸痛 NEC	Severe	Unlikely	21 Feb 2000 / 21 Feb 2000	Dose not changed
		Death	死亡 NOS	Severe	Unlikely	21 Feb 2000 / 21 Feb 2000	Dose not changed
267	Caucasian/ Female/ 52	Aggravation reaction	反応増悪	Severe	Unlikely	27 Mar 2000 / ---	Drug withdrawn
298	Caucasian/ Male/ 60	Gastroenteritis	胃腸炎	Severe	No	16 Dec 2000 / 22 Dec 2000	Drug interrupted
325	Asian / Female/ 36	Hemoptysis	喀血	Mild	Unlikely	19 Mar 2000 / 27 Mar 2000	Dose not changed
378	Hispanic / Female/ 66	Aggravation reaction	反応増悪	Severe	No	09 Nov 2000 / ---	Dose not changed

表 2.7.4.7-12　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 ME97218、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Text English)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
387	Caucasian/ Male/ 70	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	25 Dec 2000 / 12 Jan 2001	Dose not changed
		Hematemesis	吐血	Severe	Unlikely	06 Mar 2001 / 12 Mar 2001	Drug withdrawn
		Sepsis	敗血症	ND/UNK/NA	No	06 Mar 2001 / 12 Mar 2001	Drug withdrawn
		Shock	ショック	ND/UNK/NA	No	06 Mar 2001 / 12 Mar 2001	Drug withdrawn
442	Caucasian/ Female/ 60	Heart arrest	心停止	Severe	No	18 Feb 2001 / 18 Feb 2001	Drug withdrawn
		Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	No	17 Feb 2001 / 18 Feb 2001	Drug withdrawn

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PEOT: Premature end of treatment, ND/UNK/NA: not done, unknown, not available.

*: Age at the time of study participation.

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 169, Appendix 16.2.7 Report 24b, 5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 12

表 2.7.4.7-13　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 15503－主要投与期、割付けられた被験者）

Subject ID	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse events Preferred term (MedDRA Ver. 16.1)	Dose on AE onset	Intensity	TEAE	Relative day of AE	Duration of AE (days)	Related to study drug	Action taken with study treatment	Outcome of AE
200010001	Asian **/ Female/ 37	Headache 頭痛	2.5 μg/ 5.0 μg	Mild	Yes	1	112	Yes	Dose not changed	Recovered/ Resolved
200050001	Asian **/ Female/ 40	Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	5.0 μg	Moderate	Yse	78	15	No	NA	Recovered /Resolved

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, NA: not applicable, TEAE: treatment-emergent adverse event.

*：Age at the time of study participation.

**: All subjects enrolled in this study were Japanese.

Relative day is the day relative to the start of study drug.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.2/4

表 2.7.4.7-14　長期継続投与期に新たに発現したすべての重篤な有害事象の一覧（試験 15503－長期継続投与期、L-SAF）

Subject ID	Race/ Gender/ Age (years)*	Adverse Events Preferred term (MedDRA ver. 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	TEAE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
200010001	Asian**/ Female/ 37	Large intestine polyp 大腸ポリープ	5.0 µg	Moderate	Yes	202	10	No	Dose not changed	Recovered/ Resolved
		Procedural haemorrhage 処置による出血	5.0 µg	Moderate	Yes	206	6	No	Dose not changed	Recovered/ Resolved
200160001	Asian**/ Female/ 64	Pneumonia 肺炎	5.0 µg	Mild	Yes	90	24	No	Dose not changed	Recovered/ Resolved

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

*：Age at the time of study participation.

**: All subjects enrolled in this study were Japanese.

Relative day is the day relative to the start of study drug.

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.2/4、16.1.9.1.2/4

表 2.7.4.7-15　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
Iloprost pre-treated							
90	Caucasian/ Male/ 51	Headache	頭痛	Mild	No	01 Aug 2000 / 14 Sep 2000	Drug interrupted
		Hem subarachnoid	くも膜下出血	Severe	Unlikely	01 Aug 2000 / 14 Sep 2000	Drug interrupted
		Vomit	嘔吐	Mild	No	01 Aug 2000 / 14 Sep 2000	Dose not changed
		Syncope	失神	Mild	No	20 Aug 2002 / 20 Aug 2002	Dose not changed
92	Caucasian/ Male/ 63	Hem subarachnoid	くも膜下出血	Mild	No	19 Jun 2000 / 02 Nov 2000	Dose not changed
93	Caucasian/ Male/ 69	Anuria	無尿	Severe	No	24 Jan 2005 / 12 Feb 2005	Drug withdrawn
		React aggrav	反応増悪	Severe	No	28 Jan 2005 / 12 Feb 2005	Drug withdrawn
		Dyspnea	呼吸困難	Severe	No	28 Jan 2005 / 12 Feb 2005	Drug withdrawn
		Fever	発熱	Moderate	No	01 Feb 2005 / 12 Feb 2005	Drug withdrawn
		Heart fail	心不全	Severe	No	28 Jan 2005 / 12 Feb 2005	Drug withdrawn
		Sepsis	敗血症	Severe	No	09 Feb 2005 / 12 Feb 2005	Drug withdrawn
97	Caucasian/ Female/ 54	React aggrav	反応増悪	Severe	Unlikely	15 Aug 2000 / ---	Dose not changed
		Effus pleural	胸水	Severe	Unlikely	15 Aug 2000 / ---	Dose not changed

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
103	Caucasian/ Male/ 51	Flutter atr	心房粗動	Mild	No	09 Sep 2001 / 09 Sep 2001	Dose not changed
121	Caucasian/ Female/ 53	Abscess	膿瘍	Severe	No	12 May 2002 / 08 Jul 2002	Dose not changed
		Dizziness	浮動性めまい	Moderate	No	28 Dec 2001 / 04 Jan 2002	Dose not changed
		Glaucoma	緑内障	Moderate	No	24 Jan 2005 / 03 Feb 2005	Dose not changed
126	Caucasian/ Male/ 42	Hemoptysis	喀血	Mild	No	15 Feb 2003 / 17 Feb 2003	Dose not changed
134	Caucasian/ Female/ 63	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	28 Mar 2002 / 22 Apr 2002	Drug withdrawn
135	Caucasian/ Female/ 68	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	11 Jun 2001 / 28 Jun 2001	Drug withdrawn
137	Caucasian/ Female/ 54	Cervix dis	子宮頚部障害	Moderate	No	15 Sep 2000 / 09 Apr 2001	Dose not changed
141	Caucasian/ Female/ 42	Depression	うつ病	Severe	No	25 Jan 2001 / 02 Feb 2001	Dose not changed

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
144	Caucasian/ Male/ 64	Gastritis	胃炎	Severe	No	18 Mar 2002 / ---	Dose not changed
		Flutter atr	心房粗動	Moderate	No	--- / ---	Dose not changed
		Edema periph	末梢性浮腫	Moderate	No	--- / ---	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	No	--- / 01 Apr 2002	Dose not changed
146	Caucasian/ Female/ 65	React aggrav	反応増悪	Severe	Unlikely	20 Dec 2000 / 19 Jan 2001	Dose not changed
		Surgery	外科手術	ND/ UNK/ NA	No	19 Jan 2001 / 19 Jan 2001	Drug withdrawn
147	Caucasian/ Female/ 58	Suicide attempt	過量服薬以外の自殺企図	Severe	Unlikely	03 May 2001 / 10 May 2001	Drug withdrawn
152	Caucasian/ Male/ 63	Cough inc	咳嗽増加	Severe	Unlikely	06 Oct 2000 / 20 Nov 2000	Dose reduced
		Dyspnea	呼吸困難	Severe	Unlikely	06 Oct 2000 / 20 Nov 2000	Dose not changed
		Hernia	ヘルニア	Moderate	No	14 Nov 2000 / 15 Nov 2000	Dose not changed
		Lung dis	肺障害	Severe	No	06 Oct 2000 / 20 Nov 2000	Dose reduced
		Respirat dis	呼吸障害	Severe	No	27 Mar 2001 / 29 Mar 2001	Drug interrupted
		Carcinoma GI	消化器癌	Severe	Unlikely	--- / 14 May 2001	Dose not changed
158	Caucasian/ Female/ 54	Alcohol intoler	アルコール不耐性	Moderate	No	05 Jan 2001 / 08 Jan 2001	Drug interrupted
		Neurosis	神経症	Severe	No	08 Aug 2001 / 07 Sep 2001	Dose not changed

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
161	Caucasian/ Female/ 59	Injury accid	事故による外傷	Moderate	No	13 Sep 2000 / ---	Dose not changed
		Anemia	貧血	Moderate	No	22 Sep 2000 / 24 Sep 2000	Dose not changed
		Dyspnea	呼吸困難	Mild	Unlikely	10 Apr 2001 / 12 Apr 2001	Dose not changed
		Bone fracture	骨折（自然骨折を除く）	Severe	No	13 Sep 2000 / ---	Dose not changed
		Bone fracture	骨折（自然骨折を除く）	Moderate	No	14 Apr 2001 / 16 Jun 2001	Dose not changed
		Bone fracture	骨折（自然骨折を除く）	Severe	No	19 Sep 2001 / 15 Nov 2001	Dose not changed
167	Caucasian/ Male/ 67	Emb pulm	肺塞栓症	Severe	No	25 Dec 2000 / 07 Jan 2001	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	09 Jan 2003 / 18 Feb 2003	Drug withdrawn
		Kidney fail	腎不全	Severe	No	28 Dec 2000 / 07 Jan 2001	Dose not changed
171	Caucasian/ Male/ 54	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	10 May 2001 / ---	Drug withdrawn
		Infect	感染	Severe	No	15 May 2001 / 15 Jun 2001	Dose not changed
178	Caucasian/ Male/ 33	Cellulitis	蜂巣炎	Severe	Unlikely	05 Oct 2003 / 05 Dec 2003	Dose not changed
		React aggrav	反応増悪	Moderate	No	--- / 02 Jun 2000	Dose reduced
		Sepsis	敗血症	Severe	No	05 Oct 2003 / 23 Nov 2003	Dose not changed

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
179	Caucasian/ Female/ 64	Fibrillat atr	心房細動	Severe	Unlikely	25 Jul 2000 / 25 Jul 2000	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	30 Jun 2000 / 07 Sep 2000	ND/UNK/NA
182	Caucasian/ Male/ 64	Bronchitis	気管支炎	Severe	No	16 Oct 2004 / 22 Oct 2004	Dose not changed
		React aggrav	反応増悪	Moderate	No	25 Nov 2003 / 02 Dec 2003	Dose not changed
		Fever	発熱	Moderate	No	01 Mar 2003 / 15 Mar 2003	Dose not changed
		Gastroenteritis	胃腸炎	Moderate	No	25 Nov 2003 / 28 Nov 2003	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	27 Jan 2001 / 20 Feb 2001	Dose not changed
		Ischemia cerebr	脳虚血	Mild	No	26 Jun 2000 / 26 Jun 2000	Dose not changed
		Ischemia cerebr	脳虚血	Mild	No	12 Dec 2000 / 13 Dec 2000	Dose not changed
		Pneumonia	肺炎	Severe	No	16 Nov 2004 / 13 Dec 2004	Dose not changed
		Sepsis	敗血症	Severe	No	13 Dec 2004 / 13 Dec 2004	Drug withdrawn

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
197	Caucasian/ Male/ 27	Syncope	失神	Severe	Unlikely	06 May 2001 / 06 May 2001	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	21 May 2001 / 09 Jul 2001	Drug interrupted
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	08 Nov 2001 / 07 Dec 2001	Dose not changed
		Syncope	失神	Moderate	Unlikely	--- / ---	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Mild	Unlikely	07 Apr 2003 / ---	Dose not changed
		Ascites	腹水	Severe	Unlikely	15 Aug 2003 / 29 Sep 2003	Drug withdrawn
		Headache	頭痛	Severe	Unlikely	15 Aug 2003 / 29 Sep 2003	Drug withdrawn
		Hyponatrem	低ナトリウム血症	Moderate	No	15 Aug 2003 / 29 Sep 2003	Drug withdrawn
220	Caucasian/ Male/ 58	Shock	ショック	Severe	Possible	27 Apr 2001 / 27 Apr 2001	Dose not changed
385	Caucasian/ Female/ 65	Fibrillat atr	心房細動	Moderate	No	15 Dec 2000 / ---	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	No	15 Dec 2000 / ---	Dose not changed
		Pneumonia	肺炎	Severe	No	06 Feb 2001 / 06 Mar 2001	ND/UNK/NA
		Vomit	嘔吐	Severe	Unlikely	24 Feb 2001 / ---	ND/UNK/NA

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
386	Caucasian/ Female/ 69	Bronchitis	気管支炎	Severe	Unlikely	08 Dec 2001 / 15 Jan 2002	Dose not changed
		Pneumonia	肺炎	Severe	Unlikely	06 Mar 2005 / 12 Apr 2005	Dose not changed
444	Caucasian/ Male/ 26	Ascites	腹水	Moderate	No	15 Sep 2002 / 22 Feb 2003	Dose not changed
		Edema periph	末梢性浮腫	Moderate	No	15 Sep 2002 / 22 Feb 2003	Dose not changed
		Edema	浮腫	Severe	No	19 Feb 2003 / 22 Feb 2003	Dose not changed
		Respirat dis	呼吸障害	Severe	No	19 Feb 2003 / 22 Feb 2003	Dose not changed
		Shock	ショック	Severe	No	19 Feb 2003 / 22 Feb 2003	Dose not changed

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
Placebo pre-treated							
91	Caucasian/ Female/ 59	Injury accid	事故による外傷	Moderate	No	15 Apr 2002 / ---	Missing
		Anemia	貧血	Moderate	No	11 Oct 2004 / 23 Oct 2004	Dose not changed
		Carcinoma GI	消化器癌	ND/ UNK/ NA	No	22 Oct 2004 / ---	Dose not changed
		Gout	痛風	Mild	No	15 Mar 2001 / 31 Mar 2001	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	No	26 Feb 2001 / 03 Mar 2001	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	No	15 Mar 2002 / ---	Missing
94	Caucasian/ Male/ 68	Dyspnea	呼吸困難	Mild	No	27 Sep 2000 / 13 Oct 2000	Dose not changed
		Dyspnea	呼吸困難	Moderate	No	24 Nov 2000 / 14 Dec 2000	Dose not changed
		Edema periph	末梢性浮腫	Mild	No	27 Sep 2000 / 13 Oct 2000	Dose not changed
		Weight inc	体重増加	Mild	No	27 Sep 2000 / 13 Oct 2000	Dose not changed
		Weight inc	体重増加	Mild	No	24 Nov 2000 / 14 Dec 2000	Dose not changed
96	Caucasian/ Female/ 49	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	Unlikely	22 Nov 2000 / 23 Nov 2000	Drug interrupted

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
98	Caucasian/ Female/ 67	Carcinoma breast	乳癌	Severe	No	16 Jan 2004 / 19 Jan 2004	Dose not changed
99	Caucasian/ Female/ 61	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Unlikely	--- / 15 Jan 2001	ND/UNK/NA
		Hypoxia	低酸素症	Severe	Unlikely	--- / 15 Jan 2001	ND/UNK/NA
101	Caucasian/ Male/ 58	Edema	浮腫	Moderate	ND/ UNK/ NA	--- / 26 Mar 2000	Dose not changed
		Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	ND/ UNK/ NA	05 Nov 2000 / ---	Drug withdrawn
102	Caucasian/ Female/ 66	Pneumonia	肺炎	Moderate	ND/ UNK/ NA	16 Jul 2003 / 23 Aug 2003	Drug withdrawn
106	Caucasian/ Female/ 63	Gastritis	胃炎	Mild	No	--- / ---	Dose reduced
		Heart fail right	うっ血性心不全	Moderate	No	--- / ---	Dose not changed
		Shock	ショック	Severe	ND/ UNK/ NA	09 Sep 2000 / 09 Sep 2000	ND/UNK/NA
118	Caucasian/ Female/ 69	React aggrav	反応増悪	Severe	No	06 Dec 2000 / 06 Dec 2000	Drug withdrawn

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
119	Caucasian/ Female/ 55	React aggrav	反応増悪	Severe	No	10 Jan 2005 / ---	Drug withdrawn
127	Caucasian/ Male/ 45	React aggrav	反応増悪	Severe	No	10 Jan 2001 / ---	Drug withdrawn
		Syncope	失神	Severe	No	10 Jan 2001 / ---	Drug withdrawn
136	Caucasian/ Female/ 42	React aggrav	反応増悪	Severe	No	15 May 2000 / 23 Jun 2000	Drug withdrawn
142	Caucasian/ Male/ 65	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	27 May 2001 / 28 Jun 2001	Drug withdrawn
143	Caucasian/ Female/ 61	Heart arrest	心停止	Severe	No	11 May 2001 / 11 May 2001	Drug withdrawn
		Malaise	倦怠感	Severe	No	11 May 2001 / 11 May 2001	Drug withdrawn
		Vasc dis periph	末梢血管障害	Severe	Unlikely	26 Jan 2001 / 10 Feb 2001	Drug interrupted
149	Caucasian/ Female/ 60	Anemia	貧血	Moderate	No	27 Jul 2000 / 28 Jul 2000	Dose not changed
150	Caucasian/ Female/ 53	Respirat dis	呼吸障害	Severe	Probable	06 Oct 2000 / ---	Drug withdrawn
177	Caucasian/ Female/ 60	React aggrav	反応増悪	Severe	Probable	26 Jul 2000 / 15 Aug 2000	Dose not changed

表 2.7.4.7-15 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 303045、割付けられた被験者）（続き）

Subject No.	Race/ Gender/ Age (years) *	Adverse Events (HARTS Term)		Intensity	Relationship to study drug	Onset date / Stop date	Action taken with study treatment
180	Caucasian/ Female/ 60	React aggrav	反応増悪	Severe	No	25 Mar 2002 / 30 Mar 2002	Dose not changed
181	Caucasian/ Male/ 52	Heart fail right	うっ血性心不全	Severe	No	24 Sep 2001 / 09 Oct 2001	Dose not changed
		Sepsis	敗血症	Severe	No	13 Oct 2001 / 13 Oct 2001	ND/UNK/NA
		Shock	ショック	Severe	No	09 Oct 2001 / 13 Oct 2001	Drug withdrawn
194	Caucasian/ Male/ 33	Pneumonia	肺炎	Severe	Possible	22 Oct 2001 / 31 Oct 2001	Dose not changed
218	Caucasian/ Female/ 54	Heart fail	心不全	Mild	Unlikely	27 Aug 2001 / 27 Aug 2001	Dose not changed
		Hyponatrem	低ナトリウム血症	Mild	Unlikely	27 Aug 2001 / 27 Aug 2001	Dose not changed
		Kidney fail	腎不全	Mild	Unlikely	27 Aug 2001 / 27 Aug 2001	Dose not changed
474	Caucasian/ Female/ 70	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	No	21 Jun 2002 / 03 Jul 2002	Drug withdrawn
		Syncope	失神	Severe	No	21 Jun 2002 / 03 Jul 2002	Drug withdrawn

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, LT: Long-term phase, ND/UNK/NA: not done, unknown, not available.

*: Age at the time of study participation.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Appendix 16.2.7 Report 24b, 5.3.5.1.7 ME97218_303045_add/Table 12, 5.3.5.2.2 A31289/TT 23, Table 52, Section 11.2

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
Tachycardia／頻脈	Tachyarrhythmias (incl supraventricular and ventricular tachyarrhythmias) (SMQ)／頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）（ＳＭＱ）	Accelerated idioventricular rhythm	頻脈性固有心室調律
		Anomalous atrioventricular excitation	房室興奮の異常
		Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈
		Atrial fibrillation	心房細動
		Atrial flutter	心房粗動
		Atrial parasystole	心房副収縮
		Atrial tachycardia	心房頻脈
		Cardiac fibrillation	心細動
		Cardiac flutter	心粗動
		ECG P wave inverted	心電図Ｐ波逆転
		Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波
		Extrasystoles	期外収縮
		Parasystole	副収縮
		Retrograde p-waves	逆行性Ｐ波
		Rhythm idioventricular	固有心室調律
		Sinus tachycardia	洞性頻脈
		Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮
		Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
		Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈
		Torsade de pointes	トルサードドポアント
		Ventricular arrhythmia	心室性不整脈
		Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮
		Ventricular fibrillation	心室細動
		Ventricular flutter	心室粗動
		Ventricular parasystole	心室性副収縮
		Ventricular pre-excitation	心室早期興奮
		Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈
		Ventricular tachycardia	心室性頻脈
	Tachycardia／頻脈	Heart rate increased	心拍数増加
		Rebound tachycardia	リバウンド頻脈
		Sinus tachycardia	洞性頻脈
		Tachycardia	頻脈
	Inividual PT／個々の基本語	Cardiac fibrillation	心細動
		Neonatal tachycardia	新生児頻脈
		Nodal arrhythmia	結節性不整脈
		Tachycardia foetal	胎児頻脈
		Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈
Local Irritations／局所刺激	Oral irritation／口腔内局所刺激	Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
症状			
		Atrophic glossitis	萎縮性舌炎
		Buccal mucosal roughening	頬粘膜のあれ
		Burning mouth syndrome	口腔灼熱感症候群
		Burning sensation mucosal	粘膜の灼熱感
		Cheilitis	口唇炎
		Contact stomatitis	接触性口内炎
		Dry mouth	口内乾燥
		Enanthema	粘膜疹
		Enlarged uvula	口蓋垂腫大
		Erythroplasia	紅色肥厚症
		Gingival atrophy	歯肉萎縮
		Gingival bleeding	歯肉出血
		Gingival blister	歯肉水疱
		Gingival cyst	歯肉嚢胞
		Gingival discolouration	歯肉変色
		Gingival disorder	歯肉障害
		Gingival erosion	歯肉びらん
		Gingival erythema	歯肉紅斑
		Gingival hyperpigmentation	歯肉色素過剰
		Gingival hyperplasia	歯肉増殖

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Gingival hypertrophy	歯肉肥厚
		Gingival hypoplasia	歯肉形成不全
		Gingival inflammation	歯肉の炎症
		Gingival injury	歯肉損傷
		Gingival oedema	歯肉浮腫
		Gingival pain	歯肉痛
		Gingival pruritus	歯肉そう痒症
		Gingival recession	歯肉退縮
		Gingival swelling	歯肉腫脹
		Gingival ulceration	歯肉潰瘍
		Glossitis	舌炎
		Glossodynia	舌痛
		Hypertrophy of tongue papillae	舌乳頭肥大
		Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻
		Hypophagia	過小食
		Leukoplakia	白斑症
		Leukoplakia oral	口腔内白斑症
		Lichenification	苔癬化
		Mouth haemorrhage	口腔内出血
		Mouth injury	口腔内損傷
		Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Mucosa vesicle	粘膜小水疱
		Mucosal atrophy	粘膜萎縮
		Mucosal discolouration	粘膜変色
		Mucosal dryness	粘膜乾燥
		Mucosal erosion	粘膜びらん
		Mucosal exfoliation	粘膜剥脱
		Mucosal haemorrhage	粘膜出血
		Mucosal hyperaemia	粘膜充血
		Mucosal induration	粘膜硬結
		Mucosal inflammation	粘膜の炎症
		Mucosal membrane hyperplasia	粘膜過形成
		Mucosal necrosis	粘膜壊死
		Mucosal pigmentation	粘膜色素沈着
		Mucosal ulceration	粘膜潰瘍
		Mucous membrane disorder	粘膜障害
		Nicotinic stomatitis	ニコチン性口内炎
		Oedema mouth	口腔浮腫
		Oedema mucosal	粘膜浮腫
		Oral administration complication	経口投与合併症
		Oral cavity fistula	口腔瘻
		Oral discharge	口腔内分泌物

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Oral discomfort	口腔内不快感
		Oral disorder	口腔障害
		Oral dysaesthesia	口腔知覚不全
		Oral leukoedema	口腔白色水腫
		Oral mucosa atrophy	口腔粘膜萎縮
		Oral mucosa erosion	口腔粘膜びらん
		Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成
		Oral mucosal discolouration	口腔粘膜変色
		Oral mucosal eruption	口腔粘膜疹
		Oral mucosal erythema	口腔粘膜紅斑
		Oral mucosal exfoliation	口腔粘膜剥脱
		Oral mucosal hypertrophy	口腔粘膜肥厚
		Oral pain	口腔内痛
		Oral papule	口内丘疹
		Oral pruritus	口腔そう痒症
		Oral submucosal fibrosis	口腔粘膜下線維症
		Oral toxicity	経口毒性
		Oropharyngeal blistering	口腔咽頭水疱形成
		Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感
		Oropharyngeal plaque	口腔咽頭プラーク
		Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Palatal oedema	口蓋浮腫
		Palatitis	口蓋炎
		Paraesthesia mucosal	粘膜異常感覚
		Paraesthesia oral	口の錯感覚
		Pigmentation buccal	頬粘膜色素沈着
		Plicated tongue	ひだ舌
		Precancerous mucosal lesion	前癌性粘膜病変
		Pyostomatitis vegetans	増殖性化膿性口内炎
		Rash	発疹
		Smear buccal	頬部スミア
		Smear buccal abnormal	頬部スミア異常
		Smear buccal normal	頬部スミア正常
		Stomatitis	口内炎
		Stomatitis haemorrhagic	出血性口内炎
		Stomatitis necrotising	壊死性口内炎
		Strawberry tongue	いちご舌
		Swollen tongue	舌腫脹
		Throat irritation	咽喉刺激感
		Tongue blistering	舌水疱形成
		Tongue coated	舌苔
		Tongue discolouration	舌変色

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Tongue disorder	舌障害
		Tongue dry	舌乾燥
		Tongue dysplasia	舌異形成
		Tongue eruption	舌発疹
		Tongue exfoliation	舌粘膜剥脱
		Tongue geographic	地図状舌
		Tongue haematoma	舌血腫
		Tongue haemorrhage	舌出血
		Tongue injury	舌損傷
		Tongue oedema	舌浮腫
		Tongue pigmentation	舌色素沈着
		Tongue pruritus	舌そう痒症
		Tongue ulceration	舌潰瘍
		Uvulitis	口蓋垂炎
		Wound	創傷
	Inividual PT／個々の基本語	Bronchial obstruction	気管支閉塞
		Bronchial oedema	気管支浮腫
		Bronchospasm	気管支痙攣
		Bronchospasm paradoxical	奇異性気管支痙攣
		Cough	咳嗽
		Laryngeal oedema	喉頭浮腫

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Laryngeal stenosis	喉頭狭窄
		Laryngospasm	喉頭痙攣
		Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害
		Pharyngeal disorder	咽頭障害
		Pharyngeal oedema	咽頭浮腫
		Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍
		Productive cough	湿性咳嗽
		Reversible airways obstruction	可逆性気道閉塞
		Throat irritation	咽喉刺激感
		Unilateral bronchospasm	片側気管支痙攣
		Wheezing	喘鳴
Hypotension／低血圧症事象	Hypotension (Riociguat)／低血圧（リオシグアト）	Blood pressure ambulatory decreased	外来血圧低下
		Blood pressure decreased	血圧低下
		Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下
		Blood pressure orthostatic decreased	起立血圧低下
		Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下
		Blood pressure systolic inspiratory decreased	吸気時収縮期血圧低下
		Diastolic hypotension	拡張期低血圧
		Hypotension	低血圧

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Orthostatic hypotension	起立性低血圧
Syncope／失神	Syncope／失神	Loss of consciousness	意識消失
		Syncope	失神
Bleeding events／出血性事象	Haemorrhage terms (excl laboratory terms) (SMQ)／出血関連用語（臨床検査用語を除く）（ＳＭＱ）	Abdominal wall haematoma	腹壁血腫
		Abdominal wall haemorrhage	腹壁出血
		Abnormal withdrawal bleeding	異常消退出血
		Acute haemorrhagic leukoencephalitis	急性出血性白質脳炎
		Adrenal haematoma	副腎血腫
		Adrenal haemorrhage	副腎出血
		Anal haemorrhage	肛門出血
		Anal ulcer haemorrhage	出血性肛門潰瘍
		Anastomotic haemorrhage	吻合部出血
		Anastomotic ulcer haemorrhage	出血性吻合部潰瘍
		Aneurysm ruptured	動脈瘤破裂
		Anorectal varices haemorrhage	肛門直腸静脈瘤出血
		Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂
		Aortic dissection rupture	大動脈解離破裂
		Aortic intramural haematoma	大動脈壁内血腫
		Aortic rupture	大動脈破裂

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Application site bruise	適用部位内出血
		Application site haematoma	適用部位血腫
		Application site haemorrhage	適用部位出血
		Arterial haemorrhage	動脈出血
		Arterial rupture	動脈破裂
		Arteriovenous fistula site haematoma	動静脈瘻部位血腫
		Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血
		Arteriovenous graft site haematoma	動静脈グラフト部位血腫
		Arteriovenous graft site haemorrhage	動静脈グラフト部位出血
		Astringent therapy	収れん薬療法
		Atrial rupture	心房破裂
		Auricular haematoma	耳介血腫
		Basal ganglia haemorrhage	大脳基底核出血
		Bladder tamponade	膀胱タンポナーデ
		Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤
		Blood blister	血性水疱
		Blood urine	尿中血
		Blood urine present	尿中血陽性
		Bloody discharge	血性分泌物
		Bloody peritoneal effluent	血性腹膜透析排液
		Bone contusion	骨挫傷

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Bone marrow haemorrhage	骨髄出血
		Brain stem haematoma	脳幹血腫
		Brain stem haemorrhage	脳幹出血
		Breast haematoma	乳房血腫
		Breast haemorrhage	乳房出血
		Broad ligament haematoma	子宮広間膜血腫
		Bronchial haemorrhage	気管支出血
		Cardiac contusion	心臓挫傷
		Carotid aneurysm rupture	頚動脈瘤破裂
		Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血
		Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫
		Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血
		Central nervous system haemorrhage	中枢神経系出血
		Cephalhaematoma	頭血腫
		Cerebellar haematoma	小脳血腫
		Cerebellar haemorrhage	小脳出血
		Cerebral aneurysm ruptured syphilitic	梅毒性脳動脈瘤破裂
		Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic	出血性脳動静脈奇形
		Cerebral haematoma	脳血腫
		Cerebral haemorrhage	脳出血

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Cerebral haemorrhage foetal	胎児脳出血
		Cerebral haemorrhage neonatal	新生児脳出血
		Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血
		Cervix haematoma uterine	子宮頚部血腫
		Cervix haemorrhage uterine	子宮頚部出血
		Choroidal haematoma	脈絡膜血腫
		Choroidal haemorrhage	脈絡膜出血
		Chronic gastrointestinal bleeding	慢性胃腸出血
		Ciliary body haemorrhage	毛様体出血
		Coital bleeding	性交出血
		Colonic haematoma	結腸血腫
		Conjunctival haemorrhage	結膜出血
		Contusion	挫傷
		Corneal bleeding	角膜出血
		Cullen's sign	カレン徴候
		Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎
		Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢
		Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
		Diverticulitis intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室炎
		Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室
		Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Duodenitis haemorrhagic	出血性十二指腸炎
		Dysfunctional uterine bleeding	機能障害性子宮出血
		Ear haemorrhage	耳出血
		Ecchymosis	斑状出血
		Encephalitis haemorrhagic	出血性脳炎
		Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎
		Epidural haemorrhage	硬膜外出血
		Epistaxis	鼻出血
		Exsanguination	失血
		Extradural haematoma	硬膜外血腫
		Extravasation blood	血液溢出
		Eye contusion	眼挫傷
		Eye haemorrhage	眼出血
		Eyelid bleeding	眼瞼出血
		Foetal-maternal haemorrhage	胎児・母体間出血
		Gastric haemorrhage	胃出血
		Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍
		Gastric ulcer haemorrhage, obstructive	閉塞性出血性胃潰瘍
		Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血
		Gastritis alcoholic haemorrhagic	出血性アルコール胃炎
		Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Gastroduodenal haemorrhage	胃十二指腸出血
		Gastroduodenitis haemorrhagic	出血性胃十二指腸炎
		Gastrointestinal angiodysplasia haemorrhagic	出血性胃腸管血管異形成
		Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血
		Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍
		Genital contusion	生殖器挫傷
		Genital haemorrhage	性器出血
		Gingival bleeding	歯肉出血
		Graft haemorrhage	移植部位出血
		Haemarthrosis	出血性関節症
		Haematemesis	吐血
		Haematochezia	血便排泄
		Haematoma	血腫
		Haematoma evacuation	血腫除去
		Haematoma infection	血腫感染
		Haematosalpinx	卵管留血症
		Haematospermia	血精液症
		Haematotympanum	鼓室内出血
		Haematuria	血尿
		Haematuria traumatic	外傷性血尿

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Haemobilia	血性胆汁
		Haemophilic arthropathy	血友病性関節症
		Haemoptysis	喀血
		Haemorrhage	出血
		Haemorrhage coronary artery	冠動脈出血
		Haemorrhage foetal	胎児出血
		Haemorrhage in pregnancy	妊娠時出血
		Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血
		Haemorrhage neonatal	新生児出血
		Haemorrhage subcutaneous	皮下出血
		Haemorrhage subepidermal	表皮下出血
		Haemorrhage urinary tract	尿路出血
		Haemorrhagic anaemia	出血性貧血
		Haemorrhagic arteriovenous malformation	出血性動静脈奇形
		Haemorrhagic ascites	血性腹水
		Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞
		Haemorrhagic diathesis	出血性素因
		Haemorrhagic disease of newborn	新生児出血性疾患
		Haemorrhagic disorder	出血性障害
		Haemorrhagic erosive gastritis	出血性びらん性胃炎
		Haemorrhagic hepatic cyst	出血性肝嚢胞

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Haemorrhagic infarction	出血性梗塞
		Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞
		Haemorrhagic stroke	出血性卒中
		Haemorrhagic thyroid cyst	出血性甲状腺嚢胞
		Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化
		Haemorrhagic tumour necrosis	出血性腫瘍壊死
		Haemorrhagic urticaria	出血性蕁麻疹
		Haemorrhagic vasculitis	出血性血管炎
		Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血
		Haemostasis	止血
		Haemothorax	血胸
		Henoch-Schonlein purpura	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病
		Hepatic haemangioma rupture	肝臓血管腫破裂
		Hepatic haematoma	肝血腫
		Hepatic haemorrhage	肝出血
		Hereditary haemorrhagic telangiectasia	遺伝性出血性毛細血管拡張症
		Hyphaema	前房出血
		Iliac artery rupture	腸骨動脈破裂
		Implant site bruising	埋込み部位内出血
		Implant site haematoma	埋込み部位血腫
		Implant site haemorrhage	埋込み部位出血

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Incision site haematoma	切開部位血腫
		Incision site haemorrhage	切開部位出血
		Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向
		Induced abortion haemorrhage	人工流産による出血
		Infusion site bruising	注入部位内出血
		Infusion site haematoma	注入部位血腫
		Infusion site haemorrhage	注入部位出血
		Injection site bruising	注射部位内出血
		Injection site haematoma	注射部位血腫
		Injection site haemorrhage	注射部位出血
		Instillation site haematoma	滴下投与部位血腫
		Instillation site haemorrhage	滴下投与部位出血
		Intestinal haematoma	腸血腫
		Intestinal haemorrhage	腸出血
		Intestinal polyp haemorrhage	腸管ポリープ出血
		Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫
		Intra-abdominal haemorrhage	腹腔内出血
		Intracerebral haematoma evacuation	脳内血腫除去術
		Intracranial haematoma	頭蓋内血腫
		Intracranial tumour haemorrhage	頭蓋内腫瘍出血
		Intraocular haematoma	眼内血腫

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Intrapartum haemorrhage	分娩時出血
		Intraventricular haemorrhage	脳室内出血
		Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血
		Iris haemorrhage	虹彩出血
		Kidney contusion	腎挫傷
		Lacrimal haemorrhage	涙器出血
		Large intestinal haemorrhage	大腸出血
		Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍
		Laryngeal haematoma	喉頭血腫
		Laryngeal haemorrhage	喉頭出血
		Lip haematoma	口唇血腫
		Lip haemorrhage	口唇出血
		Liver contusion	肝挫傷
		Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血
		Lymph node haemorrhage	リンパ節出血
		Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群
		Mediastinal haematoma	縦隔血腫
		Mediastinal haemorrhage	縦隔出血
		Melaena	メレナ
		Melaena neonatal	新生児メレナ
		Meningorrhagia	髄膜出血

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Menometrorrhagia	機能性子宮出血
		Menorrhagia	月経過多
		Mesenteric haematoma	腸間膜血腫
		Mesenteric haemorrhage	腸間膜出血
		Metrorrhagia	不正子宮出血
		Mouth haemorrhage	口腔内出血
		Mucosal haemorrhage	粘膜出血
		Muscle contusion	筋挫傷
		Muscle haemorrhage	筋肉内出血
		Myocardial haemorrhage	心筋出血
		Myocardial rupture	心筋断裂
		Naevus haemorrhage	母斑出血
		Nail bed bleeding	爪床出血
		Neonatal gastrointestinal haemorrhage	新生児胃腸出血
		Nephritis haemorrhagic	出血性腎炎
		Nipple exudate bloody	血性乳頭滲出液
		Ocular retrobulbar haemorrhage	眼球後出血
		Oesophageal haemorrhage	食道出血
		Oesophageal ulcer haemorrhage	食道潰瘍出血
		Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血
		Oesophagitis haemorrhagic	出血性食道炎

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 16.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血
		Optic nerve sheath haemorrhage	視神経鞘出血
		Osteorrhagia	骨出血
		Ovarian haematoma	卵巣血腫
		Ovarian haemorrhage	卵巣出血
		Pancreatic haemorrhage	膵臓出血
		Pancreatitis haemorrhagic	出血性膵炎
		Papillary muscle haemorrhage	乳頭筋出血
		Paranasal sinus haematoma	副鼻腔血腫
		Parathyroid haemorrhage	副甲状腺出血
		Parotid gland haemorrhage	耳下腺出血
		Pelvic haematoma	骨盤血腫
		Pelvic haematoma obstetric	産科的骨盤血腫
		Pelvic haemorrhage	骨盤内出血
		Penile contusion	陰茎挫傷
		Penile haematoma	陰茎血腫
		Penile haemorrhage	陰茎出血
		Peptic ulcer haemorrhage	出血性消化性潰瘍
		Pericardial haemorrhage	心嚢内出血
		Perineal haematoma	会陰血腫
		Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫
		Peripartum haemorrhage	分娩前後出血
		Perirenal haematoma	腎周囲血腫
		Peritoneal haematoma	腹膜血腫
		Peritoneal haemorrhage	腹膜出血
		Petechiae	点状出血
		Pharyngeal haematoma	咽頭血腫
		Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血
		Pituitary haemorrhage	下垂体出血
		Placenta praevia haemorrhage	前置胎盤による出血
		Pleural haemorrhage	胸腔内出血
		Polymenorrhagia	頻発過多月経
		Post abortion haemorrhage	流産後の出血
		Post procedural contusion	処置後挫傷
		Post procedural haematoma	処置後血腫
		Post procedural haematuria	処置後血尿
		Post procedural haemorrhage	処置後出血
		Post transfusion purpura	輸血後紫斑病
		Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血
		Postpartum haemorrhage	分娩後出血
		Premature separation of placenta	胎盤早期剥離

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Procedural haemorrhage	処置による出血
		Proctitis haemorrhagic	出血性直腸炎
		Prostatic haemorrhage	前立腺出血
		Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血
		Pulmonary contusion	肺挫傷
		Pulmonary haematoma	肺血腫
		Pulmonary haemorrhage	肺出血
		Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血
		Purpura	紫斑
		Purpura neonatal	新生児紫斑
		Purpura senile	老人性紫斑
		Putamen haemorrhage	被殻出血
		Radiation associated haemorrhage	放射線関連出血
		Rectal haemorrhage	直腸出血
		Rectal ulcer haemorrhage	出血性直腸潰瘍
		Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血
		Renal haematoma	腎血腫
		Renal haemorrhage	腎出血
		Respiratory tract haemorrhage	気道出血
		Respiratory tract haemorrhage neonatal	新生児気道出血
		Retinal haemorrhage	網膜出血

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Retinopathy haemorrhagic	出血性網膜症
		Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫
		Retroperitoneal haemorrhage	後腹膜出血
		Retroplacental haematoma	胎盤後血腫
		Ruptured cerebral aneurysm	破裂性脳動脈瘤
		Scleral haemorrhage	強膜出血
		Scrotal haematocoele	陰嚢血瘤
		Scrotal haematoma	陰嚢血腫
		Shock haemorrhagic	出血性ショック
		Skin haemorrhage	皮膚出血
		Skin ulcer haemorrhage	出血性皮膚潰瘍
		Small intestinal haemorrhage	小腸出血
		Small intestinal ulcer haemorrhage	出血性小腸潰瘍
		Soft tissue haemorrhage	軟部組織出血
		Spermatic cord haemorrhage	精索出血
		Spinal cord haemorrhage	脊髄出血
		Spinal epidural haematoma	脊髄硬膜外血腫
		Spinal epidural haemorrhage	脊髄硬膜外出血
		Spinal haematoma	脊髄血腫
		Spinal subarachnoid haemorrhage	脊髄くも膜下出血
		Spinal subdural haematoma	脊髄硬膜下血腫

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Spinal subdural haemorrhage	脊髄硬膜下出血
		Spleen contusion	脾臓挫傷
		Splenic haematoma	脾血腫
		Splenic haemorrhage	脾臓出血
		Splenic varices haemorrhage	脾静脈瘤出血
		Splinter haemorrhages	線状出血
		Spontaneous haematoma	特発性血腫
		Stomatitis haemorrhagic	出血性口内炎
		Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血
		Subarachnoid haemorrhage neonatal	新生児くも膜下出血
		Subchorionic haematoma	絨毛膜下血腫
		Subcutaneous haematoma	皮下血腫
		Subdural haematoma	硬膜下血腫
		Subdural haematoma evacuation	硬膜下血腫除去
		Subdural haemorrhage	硬膜下出血
		Subdural haemorrhage neonatal	新生児硬膜下出血
		Subgaleal haematoma	帽状腱膜下血腫
		Subretinal haematoma	網膜下血腫
		Testicular haemorrhage	精巣出血
		Thalamus haemorrhage	視床出血
		Third stage postpartum haemorrhage	分娩第３期出血

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Thoracic haemorrhage	胸部出血
		Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病
		Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
		Thyroid haemorrhage	甲状腺出血
		Tongue haematoma	舌血腫
		Tongue haemorrhage	舌出血
		Tonsillar haemorrhage	扁桃出血
		Tooth pulp haemorrhage	歯髄出血
		Tooth socket haemorrhage	歯槽出血
		Tracheal haemorrhage	気管出血
		Traumatic haematoma	外傷性血腫
		Traumatic haemorrhage	外傷性出血
		Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血
		Tumour haemorrhage	腫瘍出血
		Ulcer haemorrhage	潰瘍性出血
		Umbilical cord haemorrhage	臍帯出血
		Umbilical haematoma	臍血腫
		Umbilical haemorrhage	臍出血
		Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血
		Ureteric haemorrhage	尿管出血
		Urethral haemorrhage	尿道出血

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血
		Urogenital haemorrhage	尿生殖器出血
		Uterine haematoma	子宮血腫
		Uterine haemorrhage	子宮出血
		Vaccination site bruising	ワクチン接種部位内出血
		Vaccination site haematoma	ワクチン接種部位血腫
		Vaccination site haemorrhage	ワクチン接種部位出血
		Vaginal haematoma	腟血腫
		Vaginal haemorrhage	腟出血
		Varicose vein ruptured	静脈瘤破裂
		Vascular pseudoaneurysm ruptured	血管偽動脈瘤破裂
		Vascular purpura	血管性紫斑病
		Vascular rupture	血管破裂
		Venous haemorrhage	静脈出血
		Ventricle rupture	心室破裂
		Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血
		Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫
		Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血
		Vitreous haematoma	硝子体血腫
		Vitreous haemorrhage	硝子体出血
		Vulval haematoma	外陰血腫

表 2.7.4.7-16 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 16.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 16.1	
		Vulval haematoma evacuation	外陰部血腫除去
		Vulval haemorrhage	外陰部出血
		Wound haematoma	創傷血腫
		Wound haemorrhage	創傷出血
Thrombocytopenia／血小板減少症	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ)／造血障害による血小板減少症（ＳＭＱ）	Megakaryocytes abnormal	巨核球異常
		Megakaryocytes decreased	巨核球減少
		Platelet count abnormal	血小板数異常
		Platelet count decreased	血小板数減少
		Platelet disorder	血小板障害
		Platelet maturation arrest	血小板成熟停止
		Platelet production decreased	血小板生成減少
		Platelet toxicity	血小板毒性
		Plateletcrit abnormal	血小板クリット異常
		Plateletcrit decreased	血小板クリット減少
		Thrombocytopenia	血小板減少症
		Thrombocytopenia neonatal	新生児血小板減少症

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
Tachycardia／頻脈	Tachyarrhythmias (incl supraventricular and ventricular tachyarrhythmias) (SMQ)／頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）（ＳＭＱ）	Accelerated idioventricular rhythm	頻脈性固有心室調律
		Anomalous atrioventricular excitation	房室興奮の異常
		Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈
		Atrial fibrillation	心房細動
		Atrial flutter	心房粗動
		Atrial parasystole	心房副収縮
		Atrial tachycardia	心房頻脈
		Cardiac fibrillation	心細動
		Cardiac flutter	心粗動
		ECG P wave inverted	心電図Ｐ波逆転
		Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波
		Extrasystoles	期外収縮
		Junctional ectopic tachycardia	接合部異所性頻脈
		Parasystole	副収縮
		Retrograde p-waves	逆行性Ｐ波
		Rhythm idioventricular	固有心室調律
		Sinus tachycardia	洞性頻脈
		Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈
		Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
		Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈
		Torsade de pointes	トルサードドポアント
		Ventricular arrhythmia	心室性不整脈
		Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮
		Ventricular fibrillation	心室細動
		Ventricular flutter	心室粗動
		Ventricular parasystole	心室性副収縮
		Ventricular pre-excitation	心室早期興奮
		Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈
		Ventricular tachycardia	心室性頻脈
	Tachycardia／頻脈	Heart rate increased	心拍数増加
		Rebound tachycardia	リバウンド頻脈
		Sinus tachycardia	洞性頻脈
		Tachycardia	頻脈
	Inividual PT／個々の基本語	Cardiac fibrillation	心細動
		Neonatal tachycardia	新生児頻脈
		Nodal arrhythmia	結節性不整脈
		Tachycardia foetal	胎児頻脈
		Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
Local Irritations／局所刺激症状	Oral irritation／口腔内局所刺激	Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎
		Atrophic glossitis	萎縮性舌炎
		Buccal mucosal roughening	頬粘膜のあれ
		Burning mouth syndrome	口腔灼熱感症候群
		Burning sensation mucosal	粘膜の灼熱感
		Cheilitis	口唇炎
		Coating in mouth	口腔内被膜
		Contact stomatitis	接触性口内炎
		Dry mouth	口内乾燥
		Enanthema	粘膜疹
		Enlarged uvula	口蓋垂腫大
		Erythroplasia	紅色肥厚症
		First bite syndrome	ファーストバイト症候群
		Gingival atrophy	歯肉萎縮
		Gingival bleeding	歯肉出血
		Gingival blister	歯肉水疱
		Gingival cyst	歯肉嚢胞
		Gingival discolouration	歯肉変色
		Gingival disorder	歯肉障害
		Gingival erosion	歯肉びらん

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Gingival erythema	歯肉紅斑
		Gingival hyperpigmentation	歯肉色素過剰
		Gingival hyperplasia	歯肉増殖
		Gingival hypertrophy	歯肉肥厚
		Gingival hypoplasia	歯肉形成不全
		Gingival inflammation	歯肉の炎症
		Gingival injury	歯肉損傷
		Gingival oedema	歯肉浮腫
		Gingival pain	歯肉痛
		Gingival pruritus	歯肉そう痒症
		Gingival recession	歯肉退縮
		Gingival swelling	歯肉腫脹
		Gingival ulceration	歯肉潰瘍
		Glossitis	舌炎
		Glossodynia	舌痛
		Hypertrophy of tongue papillae	舌乳頭肥大
		Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻
		Hypophagia	過小食
		Leukoplakia	白斑症
		Leukoplakia oral	口腔内白斑症
		Lichenification	苔癬化

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Mouth haemorrhage	口腔内出血
		Mouth injury	口腔内損傷
		Mouth swelling	口腔腫脹
		Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成
		Mucosa vesicle	粘膜小水疱
		Mucosal atrophy	粘膜萎縮
		Mucosal discolouration	粘膜変色
		Mucosal dryness	粘膜乾燥
		Mucosal erosion	粘膜びらん
		Mucosal exfoliation	粘膜剥脱
		Mucosal haemorrhage	粘膜出血
		Mucosal hyperaemia	粘膜充血
		Mucosal induration	粘膜硬結
		Mucosal inflammation	粘膜の炎症
		Mucosal membrane hyperplasia	粘膜過形成
		Mucosal necrosis	粘膜壊死
		Mucosal pain	粘膜疼痛
		Mucosal pigmentation	粘膜色素沈着
		Mucosal toxicity	粘膜毒性
		Mucosal ulceration	粘膜潰瘍
		Mucous membrane disorder	粘膜障害

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Nicotinic stomatitis	ニコチン性口内炎
		Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎
		Oedema mouth	口腔浮腫
		Oedema mucosal	粘膜浮腫
		Oral administration complication	経口投与合併症
		Oral cavity fistula	口腔瘻
		Oral discharge	口腔内分泌物
		Oral discomfort	口腔内不快感
		Oral disorder	口腔障害
		Oral dysaesthesia	口腔知覚不全
		Oral leukoedema	口腔白色水腫
		Oral mucosa atrophy	口腔粘膜萎縮
		Oral mucosa erosion	口腔粘膜びらん
		Oral mucosa haematoma	口腔粘膜血腫
		Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成
		Oral mucosal discolouration	口腔粘膜変色
		Oral mucosal eruption	口腔粘膜疹
		Oral mucosal erythema	口腔粘膜紅斑
		Oral mucosal exfoliation	口腔粘膜剥脱
		Oral mucosal hypertrophy	口腔粘膜肥厚
		Oral pain	口腔内痛

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Oral papule	口内丘疹
		Oral pruritus	口腔そう痒症
		Oral submucosal fibrosis	口腔粘膜下線維症
		Oral toxicity	経口毒性
		Oropharyngeal blistering	口腔咽頭水疱形成
		Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感
		Oropharyngeal plaque	口腔咽頭プラーク
		Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹
		Palatal oedema	口蓋浮腫
		Palatal swelling	口蓋腫脹
		Paraesthesia mucosal	粘膜異常感覚
		Paraesthesia oral	口の錯感覚
		Pigmentation buccal	頬粘膜色素沈着
		Plicated tongue	ひだ舌
		Precancerous mucosal lesion	前癌性粘膜病変
		Pyostomatitis vegetans	増殖性化膿性口内炎
		Rash	発疹
		Scalloped tongue	鋸歯状舌
		Smear buccal	頬部スミア
		Smear buccal abnormal	頬部スミア異常
		Smear buccal normal	頬部スミア正常

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Stomatitis	口内炎
		Stomatitis haemorrhagic	出血性口内炎
		Stomatitis necrotising	壊死性口内炎
		Strawberry tongue	いちご舌
		Swollen tongue	舌腫脹
		Throat irritation	咽喉刺激感
		Tongue blistering	舌水疱形成
		Tongue coated	舌苔
		Tongue discolouration	舌変色
		Tongue disorder	舌障害
		Tongue dry	舌乾燥
		Tongue dysplasia	舌異形成
		Tongue eruption	舌発疹
		Tongue exfoliation	舌粘膜剥脱
		Tongue geographic	地図状舌
		Tongue haematoma	舌血腫
		Tongue haemorrhage	舌出血
		Tongue injury	舌損傷
		Tongue oedema	舌浮腫
		Tongue pigmentation	舌色素沈着
		Tongue pruritus	舌そう痒症

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Tongue ulceration	舌潰瘍
		Uvulitis	口蓋垂炎
		Wound	創傷
	Inividual PT／個々の基本語	Bronchial obstruction	気管支閉塞
		Bronchial oedema	気管支浮腫
		Bronchospasm	気管支痙攣
		Bronchospasm paradoxical	奇異性気管支痙攣
		Cough	咳嗽
		Laryngeal oedema	喉頭浮腫
		Laryngeal stenosis	喉頭狭窄
		Laryngospasm	喉頭痙攣
		Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害
		Pharyngeal disorder	咽頭障害
		Pharyngeal oedema	咽頭浮腫
		Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍
		Productive cough	湿性咳嗽
		Reversible airways obstruction	可逆性気道閉塞
		Throat irritation	咽喉刺激感
		Unilateral bronchospasm	片側気管支痙攣
		Wheezing	喘鳴
Hypotension／低血圧症事象	Hypotension (Riociguat)／低血圧 (リオシグア	Blood pressure ambulatory decreased	外来血圧低下

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
	ト）		
		Blood pressure decreased	血圧低下
		Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下
		Blood pressure orthostatic decreased	起立血圧低下
		Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下
		Blood pressure systolic inspiratory decreased	吸気時収縮期血圧低下
		Diastolic hypotension	拡張期低血圧
		Hypotension	低血圧
		Orthostatic hypotension	起立性低血圧
Syncope／失神	Syncope／失神	Loss of consciousness	意識消失
		Syncope	失神
Bleeding events／出血性事象	Haemorrhage terms (excl laboratory terms) (SMQ)／出血関連用語（臨床検査用語を除く）（ＳＭＱ）	Abdominal wall haematoma	腹壁血腫
		Abdominal wall haemorrhage	腹壁出血
		Abnormal withdrawal bleeding	異常消退出血
		Acute haemorrhagic leukoencephalitis	急性出血性白質脳炎
		Administration site haematoma	投与部位血腫
		Administration site haemorrhage	投与部位出血
		Adrenal haematoma	副腎血腫
		Adrenal haemorrhage	副腎出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Anal haemorrhage	肛門出血
		Anal ulcer haemorrhage	出血性肛門潰瘍
		Anastomotic haemorrhage	吻合部出血
		Anastomotic ulcer haemorrhage	出血性吻合部潰瘍
		Aneurysm ruptured	動脈瘤破裂
		Anorectal varices haemorrhage	肛門直腸静脈瘤出血
		Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂
		Aortic dissection rupture	大動脈解離破裂
		Aortic intramural haematoma	大動脈壁内血腫
		Aortic rupture	大動脈破裂
		Aponeurosis contusion	腱膜挫傷
		Application site bruise	適用部位内出血
		Application site haematoma	適用部位血腫
		Application site haemorrhage	適用部位出血
		Arterial haemorrhage	動脈出血
		Arterial intramural haematoma	動脈壁内血腫
		Arterial rupture	動脈破裂
		Arteriovenous fistula site haematoma	動静脈瘻部位血腫
		Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血
		Arteriovenous graft site haematoma	動静脈グラフト部位血腫
		Arteriovenous graft site haemorrhage	動静脈グラフト部位出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Astringent therapy	収れん薬療法
		Atrial rupture	心房破裂
		Auricular haematoma	耳介血腫
		Basal ganglia haemorrhage	大脳基底核出血
		Bladder tamponade	膀胱タンポナーデ
		Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤
		Blood blister	血性水疱
		Blood urine	尿中血
		Blood urine present	尿中血陽性
		Bloody discharge	血性分泌物
		Bloody peritoneal effluent	血性腹膜透析排液
		Bone contusion	骨挫傷
		Bone marrow haemorrhage	骨髄出血
		Brain stem haematoma	脳幹血腫
		Brain stem haemorrhage	脳幹出血
		Breast haematoma	乳房血腫
		Breast haemorrhage	乳房出血
		Broad ligament haematoma	子宮広間膜血腫
		Bronchial haemorrhage	気管支出血
		Cardiac contusion	心臓挫傷
		Carotid aneurysm rupture	頚動脈瘤破裂

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血
		Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫
		Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血
		Central nervous system haemorrhage	中枢神経系出血
		Cephalhaematoma	頭血腫
		Cerebellar haematoma	小脳血腫
		Cerebellar haemorrhage	小脳出血
		Cerebral aneurysm ruptured syphilitic	梅毒性脳動脈瘤破裂
		Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic	出血性脳動静脈奇形
		Cerebral haematoma	脳血腫
		Cerebral haemorrhage	脳出血
		Cerebral haemorrhage foetal	胎児脳出血
		Cerebral haemorrhage neonatal	新生児脳出血
		Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血
		Cervix haematoma uterine	子宮頚部血腫
		Cervix haemorrhage uterine	子宮頚部出血
		Choroidal haematoma	脈絡膜血腫
		Choroidal haemorrhage	脈絡膜出血
		Chronic gastrointestinal bleeding	慢性胃腸出血
		Ciliary body haemorrhage	毛様体出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Coital bleeding	性交出血
		Colonic haematoma	結腸血腫
		Conjunctival haemorrhage	結膜出血
		Contusion	挫傷
		Corneal bleeding	角膜出血
		Cullen's sign	カレン徴候
		Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎
		Deep dissecting haematoma	深部解離性血腫
		Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢
		Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
		Diverticulitis intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室炎
		Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室
		Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍
		Duodenitis haemorrhagic	出血性十二指腸炎
		Dysfunctional uterine bleeding	機能不全性子宮出血
		Ear haemorrhage	耳出血
		Ecchymosis	斑状出血
		Encephalitis haemorrhagic	出血性脳炎
		Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎
		Epidural haemorrhage	硬膜外出血
		Epistaxis	鼻出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Exsanguination	失血
		Extradural haematoma	硬膜外血腫
		Extravasation blood	血液溢出
		Eye contusion	眼挫傷
		Eye haemorrhage	眼出血
		Eyelid bleeding	眼瞼出血
		Eyelid contusion	眼瞼挫傷
		Eyelid haematoma	眼瞼血腫
		Foetal-maternal haemorrhage	胎児・母体間出血
		Gastric haemorrhage	胃出血
		Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍
		Gastric ulcer haemorrhage, obstructive	閉塞性出血性胃潰瘍
		Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血
		Gastritis alcoholic haemorrhagic	出血性アルコール胃炎
		Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎
		Gastroduodenal haemorrhage	胃十二指腸出血
		Gastroduodenitis haemorrhagic	出血性胃十二指腸炎
		Gastrointestinal angiodysplasia haemorrhagic	出血性胃腸管血管異形成
		Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血
		Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍
		Genital contusion	生殖器挫傷
		Genital haemorrhage	性器出血
		Gingival bleeding	歯肉出血
		Graft haemorrhage	移植部位出血
		Grey Turner's sign	グレイ・ターナー徴候
		Haemarthrosis	出血性関節症
		Haematemesis	吐血
		Haematochezia	血便排泄
		Haematoma	血腫
		Haematoma evacuation	血腫除去
		Haematoma infection	血腫感染
		Haematosalpinx	卵管留血症
		Haematospermia	血精液症
		Haematotympanum	鼓室内出血
		Haematuria	血尿
		Haematuria traumatic	外傷性血尿
		Haemobilia	血性胆汁
		Haemophilic arthropathy	血友病性関節症
		Haemoptysis	喀血
		Haemorrhage	出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Haemorrhage coronary artery	冠動脈出血
		Haemorrhage foetal	胎児出血
		Haemorrhage in pregnancy	妊娠時出血
		Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血
		Haemorrhage neonatal	新生児出血
		Haemorrhage subcutaneous	皮下出血
		Haemorrhage subepidermal	表皮下出血
		Haemorrhage urinary tract	尿路出血
		Haemorrhagic anaemia	出血性貧血
		Haemorrhagic arteriovenous malformation	出血性動静脈奇形
		Haemorrhagic ascites	血性腹水
		Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞
		Haemorrhagic diathesis	出血性素因
		Haemorrhagic disease of newborn	新生児出血性疾患
		Haemorrhagic disorder	出血性障害
		Haemorrhagic erosive gastritis	出血性びらん性胃炎
		Haemorrhagic hepatic cyst	出血性肝嚢胞
		Haemorrhagic infarction	出血性梗塞
		Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞
		Haemorrhagic stroke	出血性卒中
		Haemorrhagic thyroid cyst	出血性甲状腺嚢胞

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化
		Haemorrhagic tumour necrosis	出血性腫瘍壊死
		Haemorrhagic urticaria	出血性蕁麻疹
		Haemorrhagic vasculitis	出血性血管炎
		Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血
		Haemostasis	止血
		Haemothorax	血胸
		Henoch-Schonlein purpura	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病
		Hepatic haemangioma rupture	肝臓血管腫破裂
		Hepatic haematoma	肝血腫
		Hepatic haemorrhage	肝出血
		Hereditary haemorrhagic telangiectasia	遺伝性出血性毛細血管拡張症
		Hyperfibrinolysis	線溶亢進
		Hyphaema	前房出血
		Iliac artery rupture	腸骨動脈破裂
		Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
		Implant site bruising	埋込み部位内出血
		Implant site haematoma	埋込み部位血腫
		Implant site haemorrhage	埋込み部位出血
		Incision site haematoma	切開部位血腫
		Incision site haemorrhage	切開部位出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向
		Induced abortion haemorrhage	人工流産による出血
		Infusion site bruising	注入部位内出血
		Infusion site haematoma	注入部位血腫
		Infusion site haemorrhage	注入部位出血
		Injection site bruising	注射部位内出血
		Injection site haematoma	注射部位血腫
		Injection site haemorrhage	注射部位出血
		Instillation site haematoma	滴下投与部位血腫
		Instillation site haemorrhage	滴下投与部位出血
		Internal haemorrhage	内出血
		Intestinal haematoma	腸血腫
		Intestinal haemorrhage	腸出血
		Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫
		Intra-abdominal haemorrhage	腹腔内出血
		Intracerebral haematoma evacuation	脳内血腫除去術
		Intracranial haematoma	頭蓋内血腫
		Intracranial tumour haemorrhage	頭蓋内腫瘍出血
		Intraocular haematoma	眼内血腫
		Intrapartum haemorrhage	分娩時出血
		Intraventricular haemorrhage	脳室内出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血
		Iris haemorrhage	虹彩出血
		Kidney contusion	腎挫傷
		Lacrimal haemorrhage	涙器出血
		Large intestinal haemorrhage	大腸出血
		Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍
		Laryngeal haematoma	喉頭血腫
		Laryngeal haemorrhage	喉頭出血
		Lip haematoma	口唇血腫
		Lip haemorrhage	口唇出血
		Liver contusion	肝挫傷
		Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血
		Lymph node haemorrhage	リンパ節出血
		Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群
		Mediastinal haematoma	縦隔血腫
		Mediastinal haemorrhage	縦隔出血
		Melaena	メレナ
		Melaena neonatal	新生児メレナ
		Meningorrhagia	髄膜出血
		Menometrorrhagia	過長過多不規則月経
		Menorrhagia	月経過多

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Mesenteric haematoma	腸間膜血腫
		Mesenteric haemorrhage	腸間膜出血
		Metrorrhagia	不正子宮出血
		Mouth haemorrhage	口腔内出血
		Mucosal haemorrhage	粘膜出血
		Muscle contusion	筋挫傷
		Muscle haemorrhage	筋肉内出血
		Myocardial haemorrhage	心筋出血
		Myocardial rupture	心筋断裂
		Naevus haemorrhage	母斑出血
		Nail bed bleeding	爪床出血
		Nasal septum haematoma	鼻中隔血腫
		Neonatal gastrointestinal haemorrhage	新生児胃腸出血
		Nephritis haemorrhagic	出血性腎炎
		Nipple exudate bloody	血性乳頭滲出液
		Ocular retrobulbar haemorrhage	眼球後出血
		Oesophageal haemorrhage	食道出血
		Oesophageal ulcer haemorrhage	食道潰瘍出血
		Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血
		Oesophagitis haemorrhagic	出血性食道炎
		Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Optic nerve sheath haemorrhage	視神経鞘出血
		Oral mucosa haematoma	口腔粘膜血腫
		Osteorrhagia	骨出血
		Ovarian haematoma	卵巣血腫
		Ovarian haemorrhage	卵巣出血
		Pancreatic haemorrhage	膵臓出血
		Pancreatitis haemorrhagic	出血性膵炎
		Papillary muscle haemorrhage	乳頭筋出血
		Paranasal sinus haematoma	副鼻腔血腫
		Parathyroid haemorrhage	副甲状腺出血
		Parotid gland haemorrhage	耳下腺出血
		Pelvic haematoma	骨盤血腫
		Pelvic haematoma obstetric	産科的骨盤血腫
		Pelvic haemorrhage	骨盤内出血
		Penile contusion	陰茎挫傷
		Penile haematoma	陰茎血腫
		Penile haemorrhage	陰茎出血
		Peptic ulcer haemorrhage	出血性消化性潰瘍
		Pericardial haemorrhage	心嚢内出血
		Perineal haematoma	会陰血腫
		Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫
		Peripartum haemorrhage	分娩前後出血
		Perirenal haematoma	腎周囲血腫
		Peritoneal haematoma	腹膜血腫
		Peritoneal haemorrhage	腹膜出血
		Petechiae	点状出血
		Pharyngeal haematoma	咽頭血腫
		Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血
		Pituitary haemorrhage	下垂体出血
		Placenta praevia haemorrhage	前置胎盤による出血
		Polymenorrhagia	頻発過多月経
		Post abortion haemorrhage	流産後の出血
		Post procedural contusion	処置後挫傷
		Post procedural haematoma	処置後血腫
		Post procedural haematuria	処置後血尿
		Post procedural haemorrhage	処置後出血
		Post transfusion purpura	輸血後紫斑病
		Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血
		Postpartum haemorrhage	分娩後出血
		Premature separation of placenta	胎盤早期剥離
		Procedural haemorrhage	処置による出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Proctitis haemorrhagic	出血性直腸炎
		Prostatic haemorrhage	前立腺出血
		Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血
		Pulmonary contusion	肺挫傷
		Pulmonary haematoma	肺血腫
		Pulmonary haemorrhage	肺出血
		Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血
		Purpura	紫斑
		Purpura neonatal	新生児紫斑
		Purpura senile	老人性紫斑
		Putamen haemorrhage	被殻出血
		Radiation associated haemorrhage	放射線関連出血
		Rectal haemorrhage	直腸出血
		Rectal ulcer haemorrhage	出血性直腸潰瘍
		Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血
		Renal haematoma	腎血腫
		Renal haemorrhage	腎出血
		Respiratory tract haemorrhage	気道出血
		Respiratory tract haemorrhage neonatal	新生児気道出血
		Retinal haemorrhage	網膜出血
		Retinopathy haemorrhagic	出血性網膜症

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫
		Retroperitoneal haemorrhage	後腹膜出血
		Retroplacental haematoma	胎盤後血腫
		Ruptured cerebral aneurysm	破裂性脳動脈瘤
		Scleral haemorrhage	強膜出血
		Scrotal haematocoele	陰嚢血瘤
		Scrotal haematoma	陰嚢血腫
		Shock haemorrhagic	出血性ショック
		Skin haemorrhage	皮膚出血
		Skin ulcer haemorrhage	出血性皮膚潰瘍
		Small intestinal haemorrhage	小腸出血
		Small intestinal ulcer haemorrhage	出血性小腸潰瘍
		Soft tissue haemorrhage	軟部組織出血
		Spermatic cord haemorrhage	精索出血
		Spinal cord haemorrhage	脊髄出血
		Spinal epidural haematoma	脊髄硬膜外血腫
		Spinal epidural haemorrhage	脊髄硬膜外出血
		Spinal haematoma	脊髄血腫
		Spinal subarachnoid haemorrhage	脊髄くも膜下出血
		Spinal subdural haematoma	脊髄硬膜下血腫
		Spinal subdural haemorrhage	脊髄硬膜下出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Spleen contusion	脾臓挫傷
		Splenic haematoma	脾血腫
		Splenic haemorrhage	脾臓出血
		Splenic varices haemorrhage	脾静脈瘤出血
		Splinter haemorrhages	線状出血
		Spontaneous haematoma	特発性血腫
		Spontaneous haemorrhage	特発性出血
		Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血
		Stomatitis haemorrhagic	出血性口内炎
		Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血
		Subarachnoid haemorrhage neonatal	新生児くも膜下出血
		Subchorionic haematoma	絨毛膜下血腫
		Subcutaneous haematoma	皮下血腫
		Subdural haematoma	硬膜下血腫
		Subdural haematoma evacuation	硬膜下血腫除去
		Subdural haemorrhage	硬膜下出血
		Subdural haemorrhage neonatal	新生児硬膜下出血
		Subgaleal haematoma	帽状腱膜下血腫
		Subretinal haematoma	網膜下血腫
		Testicular haemorrhage	精巣出血
		Thalamus haemorrhage	視床出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Third stage postpartum haemorrhage	分娩第３期出血
		Thoracic haemorrhage	胸部出血
		Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病
		Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
		Thyroid haemorrhage	甲状腺出血
		Tongue haematoma	舌血腫
		Tongue haemorrhage	舌出血
		Tonsillar haemorrhage	扁桃出血
		Tooth pulp haemorrhage	歯髄出血
		Tooth socket haemorrhage	歯槽出血
		Tracheal haemorrhage	気管出血
		Traumatic haematoma	外傷性血腫
		Traumatic haemorrhage	外傷性出血
		Traumatic haemothorax	外傷性血胸
		Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血
		Tumour haemorrhage	腫瘍出血
		Ulcer haemorrhage	潰瘍性出血
		Umbilical cord haemorrhage	臍帯出血
		Umbilical haematoma	臍血腫
		Umbilical haemorrhage	臍出血
		Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest (試験 15503、MedDRA version 17.1) (続き)

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Ureteric haemorrhage	尿管出血
		Urethral haemorrhage	尿道出血
		Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血
		Urogenital haemorrhage	尿生殖器出血
		Uterine haematoma	子宮血腫
		Uterine haemorrhage	子宮出血
		Vaccination site bruising	ワクチン接種部位内出血
		Vaccination site haematoma	ワクチン接種部位血腫
		Vaccination site haemorrhage	ワクチン接種部位出血
		Vaginal haematoma	腟血腫
		Vaginal haemorrhage	腟出血
		Varicose vein ruptured	静脈瘤破裂
		Vascular pseudoaneurysm ruptured	血管偽動脈瘤破裂
		Vascular purpura	血管性紫斑病
		Vascular rupture	血管破裂
		Venous haemorrhage	静脈出血
		Ventricle rupture	心室破裂
		Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血
		Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫
		Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血
		Vitreous haematoma	硝子体血腫

表 2.7.4.7-17 Overview of PTs belonging to each AE of special interest（試験 15503、MedDRA version 17.1）（続き）

Safety topic grouping	SMQ / Individual PT	Preferred term MedDRA version 17.1	
		Vitreous haemorrhage	硝子体出血
		Vulval haematoma	外陰血腫
		Vulval haematoma evacuation	外陰部血腫除去
		Vulval haemorrhage	外陰部出血
		Wound haematoma	創傷血腫
		Wound haemorrhage	創傷出血
Thrombocytopenia／血小板減少症	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ)／造血障害による血小板減少症（ＳＭＱ）	Megakaryocytes abnormal	巨核球異常
		Megakaryocytes decreased	巨核球減少
		Platelet count abnormal	血小板数異常
		Platelet count decreased	血小板数減少
		Platelet disorder	血小板障害
		Platelet maturation arrest	血小板成熟停止
		Platelet production decreased	血小板生成減少
		Platelet toxicity	血小板毒性
		Plateletcrit abnormal	血小板クリット異常
		Plateletcrit decreased	血小板クリット減少
		Thrombocytopenia	血小板減少症
		Thrombocytopenia neonatal	新生児血小板減少症

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6.16；「参考文献一覧」の項

2.7.6.21；「参考文献一覧」の項