2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	【国外試験】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）［報告書番号 AX15］
2.7.6.2	【国外試験】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）［報告書番号 A36582］
2.7.6.3	【国内試験】日本人及び白人健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（試験 15266）［報告書番号 A56356］
2.7.6.4	【国外試験】外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（試験 83250）［報告書番号 6210］
2.7.6.5	【国外試験】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）［報告書番号 7312］
2.7.6.6	【国外試験】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）［報告書番号 8432］
2.7.6.7	【国外試験】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）［報告書番号 8148］
2.7.6.8	【国外試験】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）［報告書番号 A646］
2.7.6.9	【国外試験】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）［報告書番号 8412］
2.7.6.10	【国外試験】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）［報告書番号 8168］
2.7.6.11	【国外試験】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）［報告書番号 AD19］
2.7.6.12	【国外試験】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）［報告書番号 7564-100］
2.7.6.13	【国外試験】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）［報告書番号 6496］
2.7.6.14	【国外試験】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）［報告書番号 B599］
2.7.6.15	【国外試験】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）［報告書番号 B598］
2.7.6.16	【国外試験】PPH 又は SPH 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 ME98008）［報告書番号 AO2237］
2.7.6.17	【国外試験】PPH 又は SPH 患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 ME97218：AIR 試験）［報告書番号 AO2997］

CTD 項番号	項題名
2.7.6.18	【国外試験】ボセンタン治療下の PAH 患者を対象とした製造販売後第Ⅱ相試験：主要投与期（試験 C200-002）
2.7.6.19	【国外試験】PAH 患者を対象とした製造販売後第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 C200-006） [報告書番号 D-09.040]
2.7.6.20	【国内試験】PAH 患者を対象とした第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） - [報告書番号 PH-37850 及び PH-38026]
2.7.6.21	【国外試験】PPH 又は SPH 患者を対象とした第Ⅲ相長期継続投与試験（試験 303045） [報告書番号 A31289]
2.7.6.22	【国外試験】ボセンタン治療下の PAH 患者を対象とした製造販売後第Ⅱ相試験：長期継続投与期（試験 C200-002）

2.7.6.1 【国外試験】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）［報告書番号 AX15］

参照項目：5.3.1.2.1 AX15（試験 ME98051）

2.7.6.1.1 試験計画

治験の標題：
原発性及び二次性肺高血圧症患者を対象としてイロプロストを短時間、単回吸入投与したときの 3 種類のネブライザーの比較検討を目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー法による血行力学的作用及び薬物動態（PK）試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：3 施設
[redacted]（ドイツ）
[redacted]（ドイツ）
[redacted]（ドイツ）

治験期間：
最初の被験者の組入れ日： 1998 年 9 月
最後の被験者の最終来院日： 1999 年 5 月

開発のフェーズ：第Ⅰ/Ⅱ相

目的：
本試験の目的は、肺高血圧症（PH）患者を対象として局所及び全身の薬力学的（PD）及び PK パラメータを用いて、3 種類のネブライザーをクロスオーバー法により比較することである。

試験方法：
本試験は、原発性及び二次性 PH 患者を対象に、3 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安全性、忍容性、PD 及び PK を比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であった。イロプロストのバッチ番号は F13401 であった。
イロプロスト吸入投与後に肺及び全身血行力学的な有効性が認められた PH 患者を対象として組入れ、以下に示す 3 種類のネブライザーを用いて、各被験者にクロスオーバー法にてイロプロストを 3 回単回投与した。
被験者を 6 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、イロプロストをそれぞれ 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、各投与の間には 2 時間以上の間隔を設けた。
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計画であった。すなわち、試験計画時には、ネブライザーの評価には、同一投与量・投与方法にてイロプロストが投与された 12 例のデータが必要であると考えられたため、パイロット期 6 例及び投与期 12 例の計 18 例の集積を目標とした。しかしながら、パイロット期の成績からパイロット期と投与期で投与量・投与方法を変更する必要はないと判断されたため、投与期に組入れる被験者数を 6 例に変更した。

HaloLite： ネブライザーシステム HaloLite™（Medic-Aid Ltd.、Bognor Regis、英国）は、吸気トリガー式の吸入システムであり、適切なコンプレッサー（Medic-Aid Ltd.、Bognor Regis、英国）が接続されている。
Ventstream：ネブライザーシステム Ventstream™（Medic-Aid Ltd.、Bognor Regis、英国）は、Freeway Lite™ コンプレッサー（Medic-Aid Ltd.、Bognor Regis、英国）が接続されたネブライザーである。

Ilo-Neb： ネブライザーシステム EK-100-S Ilo-Neb® 吸入セット（Nebu-Tec Medizinische Produkte Eike Kern GmbH、Elsenfeld、ドイツ）は、ドイツで実施した先行試験及び実施中の試験で用いられたネブライザーであり、コンプレッサーとして Pulmocar Akku®（Sanesco Medizintechnik、Vienna、オーストリア）を使用する。
診断と選択基準： 原発性又は二次性 PH 患者であり、イロプロストの吸入投与（Ilo-Neb ネブライザーを用いたイロプロスト 10μg/mL を含有する 1.5mL 溶液の吸入投与）により有効性が認められる被験者。有効性の基準は、イロプロスト吸入投与後の肺血管抵抗（PVR）においてベースラインから最大 20%以上低下することとした。
安全性の評価項目： 有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数）、全身血行力学的測定〔観血式血圧、中心静脈圧（CVP）、心拍出量、全身血管抵抗（SVR）：右心カテーテル検査〕、血液ガス分析〔動脈血酸素分圧（PaO_2）及び動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）、並びに動脈血酸素飽和度（SaO_2）及び混合中心静脈血酸素飽和度（SvO_2）〕、末梢酸素飽和度
PK の評価項目： イロプロストの PK パラメータ 主要パラメータ：C_{max}、Total AUC* その他のパラメータ：t_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC、$t_{1/2}$ *：吸入投与終了後における血中イロプロストの消失は速やかで、$t_{1/2}$を算出できない被験者が散見されたことから、本試験では、最終定量時点の次の採血時点の血中濃度を 0pg/mL とみなしたときに得られる外挿部分の面積を AUC(0-t_{last})に加えた Total AUC を主要パラメータとした。 なお、改訂された SOP に従って、報告書中の AUC(0-∞)は本要約中では AUC と記載した。
PD の評価項目： イロプロスト吸入投与後の PVR の最大変化率、その他の肺血行力学的測定〔肺動脈圧（PAP）、肺動脈楔入圧（PAWP）、心拍出量、PVR〕：右心カテーテル検査
被験者数： 計画時：18 例（当初 18 例と計画したが、治験実施計画書を改訂し 12 例とした。） 解析時：13 例 本試験には、最終的に被験者 13 例を組入れ、各被験者を 6 つの投与順序に無作為に割付けた。 投与期に組入れられた被験者のうち、1 例（被験者番号 8）で 1 回目の投与（Ilo-Neb）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（被験者番号 58）を組入れた。 治験薬投与中止基準に該当したため、2 例の治験薬投与を途中で中止した。1 例（被験者番号 1）は、2 回目の投与（HaloLite）開始 8 分後及び 3 回目の投与（Ventstream）開始 7 分後、もう 1 例（被験者番号 2）は、1 回目の投与（HaloLite）開始 8 分後に治験薬投与を中止した。いずれの被験者も他の投与は完了し、試験を完了した（2 例が該当した治験薬投与中止基準は、中間解析の後に治験責任医師の助言により改訂された）。 治験薬が 1 回以上投与された 13 例（男性 4 例、女性 9 例、年齢 26～71 歳、体重 41～86kg）を安全性解析対象とした。 試験を中止した 1 例（被験者番号 8）は、すべての PK 及び PD 解析から除外した。また、他の 1 例（被験者 11）は、Ventstream を用いた吸入投与中の技術的な問題により、投与後のデータが定量下限未満であったため、Ventstream の集計から除外した。 安全性解析対象例： 13 例 PK 解析対象例： 12 例 PD 解析対象例：12 例
解析方法： 連続変数については要約統計量を算出した。カテゴリー変数については度数分布表を示した。経時変化を図示し、該当する場合は測定値及びベースラインからの変化量について要約統計量を示した。 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合について、Hoechst adverse reaction terminology system（HARTS）用語（ver. 2.3)を用いて要約した。すべての有害事象及び臨床検査値

異常の一覧を作成した。
PD 及び血行力学的な安全性、並びに PK 変数は分散分析（ANOVA）を用いて解析した。固定効果として、被験者、期間、投与方法及び一次持ち越し効果をモデルに含めることとした。なお、試験中止例の代わりの被験者に誤った投与順が割付けられ、6 つの投与順の 1 つは割付けられた被験者が 1 例であったため、その投与順をモデルから除外した。

2.7.6.1.2　成績

2.7.6.1.2.1　安全性の結果

安全性解析対象集団（SAF）における TEAE の要約を表 2.7.6.1-1 に示す。

被験者 13 例のうち 1 件以上の 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。いずれの TEAE も重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった。

全体で発現例数の多かった TEAE は、血管拡張（6 例、8 例及び 10 例：HaloLite、Ventstream 及び Ilo-Neb の順に表示、以下同様）であり、次いで頭痛（4 例、3 例及び 4 例）、注射部位疼痛（1 例、1 例及び 3 例）咳嗽増加（2 例、0 例及び 1 例）及び眼痛（1 例、1 例及び 1 例）であった。

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 例及び 10 例）、頭痛（4 例、3 例及び 4 例）、眼痛（1 例、1 例及び 1 例）、咳嗽増加（2 例、0 例及び 1 例）、味覚倒錯（1 例、0 例及び 1 例）、動悸（1 例、0 例及び 0 例）、咽喉痛（1 例、0 例及び 0 例）、発疹（1 例、0 例及び 0 例）、心室性期外収縮（0 例、0 例及び 1 例）、胸痛 NEC（0 例、0 例及び 1 例）、並びに耳鳴（0 例、0 例及び 1 例）であった。

死亡及び重篤な有害事象、並びに試験中止又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

認められた有害事象は、いずれもイロプロスト投与で既知の有害事象又は原疾患に関連する有害事象であった。

血液ガス分析を含む臨床検査値、心電図、身体的所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

1 例（被験者番号 8）は、1 回目の投与（Ilo-Neb）開始 2 分後に平均収縮期動脈圧（SAPmean）が 59mmHg に低下した（ベースラインから 6mmHg の低下）。この値が試験中止基準に該当したが、本被験者はベースライン値（65mmHg）も低値であったため、治験責任医師はこの血圧低下を有害事象として報告しなかった。本被験者は試験を中止し同日に退院した。なお、本被験者では右心カテーテル検査のカテーテル挿入時にも血圧低下が認められた。試験開始前から平常時の血圧が低く、利尿薬を併用していたため更に血圧が低下する傾向にあった。

2 例（被験者番号 1 及び 2）は、治験薬投与の中止基準（吸入投与中にベースラインと比較して 10%以上の血圧低下が 2 分間以上継続）に該当したため治験薬投与を中止したが、その後の投与は継続し試験を完了した。1 例（被験者番号 1）は、2 回目の投与（HaloLite）開始 8 分後及び 3 回目の投与（Ventstream）開始 7 分後に治験薬投与を中止した。もう 1 例（被験者番号 2）は、1 回目の投与（HaloLite）開始 8 分後に治験薬投与を中止した。いずれの被験者でも血圧低下によ

る典型的な臨床症状又は危険な徴候は認められず、いずれの血圧低下も有害事象としては報告されなかった。なお、この投与中止基準は、中間解析後に治験責任医師の助言により治験実施計画書を改訂し、「20%以上の血圧低下」に変更されている。

安全性及び忍容性の観点からは、ネブライザーの違いによる明らかな差は認められなかったが、解析の結果から HaloLite と Ilo-Neb を用いた投与では SAPmean に対する影響が HaloLite で大きく、その差は統計学的に有意であった（p=0.0318、ANOVA、Tukey-Kramer の多重比較法により調整）。

全体として、3 種類のネブライザーを用いたイロプロスト 5.0μg の約 9～12 分間の吸入投与は安全であり、忍容性は良好であった。

表 2.7.6.1-1 TEAE の要約（SAF）

HARTS Body-System 1 HARTS Code (HARTS ver. 2.3)		HaloLite (N=13) n (%)	Ventstream (N=13) n (%)	Ilo-Neb (N=13) n (%)
ANY EVENT		10 (76.9)	9 (69.2)	12 (92.3)
Body/abdo		0	0	1 (7.7)
Pain abdo	腹痛	0	0	1 (7.7)
Body/back		1 (7.7)	0	1 (7.7)
Pain back	背部痛	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Body/gen		0	0	1 (7.7)
Asthenia	無力症	0	0	1 (7.7)
CV/card/arr		0	0	2 (15.4)
Extrasystoles bigem	二段脈	0	0	1 (7.7)
Extrasystoles vent	心室性期外収縮	0	0	1 (7.7)
CV/card/gen		1 (7.7)	0	0
Palpitat	動悸	1 (7.7)	0	0
CV/gen		0	0	1 (7.7)
Pain chest	胸痛ＮＥＣ	0	0	1 (7.7)
CV/vasc/gen		6 (46.2)	8 (61.5)	10 (76.9)
Hem	出血	0	1 (7.7)	0
Vasodilat	血管拡張	6 (46.2)	8 (61.5)	10 (76.9)
Dig/gen		0	1 (7.7)	0
Nausea	悪心	0	1 (7.7)	0
Dig/orop		1 (7.7)	0	0
Pain throat	咽喉痛	1 (7.7)	0	0
Ijcn		1 (7.7)	1 (7.7)	3 (23.1)
Pain inject site	注射部位疼痛	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (23.1)
Man/wb		1 (7.7)	0	0
Edema	浮腫	1 (7.7)	0	0
Ner/gen		4 (30.8)	3 (23.1)	4 (30.8)
Headache	頭痛	4 (30.8)	3 (23.1)	4 (30.8)
Res/gen		2 (15.4)	0	1 (7.7)
Cough inc	咳嗽増加	2 (15.4)	0	1 (7.7)
Skin/derm/ery		1 (7.7)	0	0
Rash	発疹	1 (7.7)	0	0
SS/ear/her		0	0	1 (7.7)
Tinnitus	耳鳴	0	0	1 (7.7)
SS/eye/gen		1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
Pain eye	眼痛	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
SS/tst		1 (7.7)	0	1 (7.7)
Taste pervers	味覚倒錯	1 (7.7)	0	1 (7.7)

有害事象はHARTS用語（ver. 2.3）によりコード化し、MedDRA/J ver. 14.1を用いて日本語に翻訳した。

引用元：5.3.1.2.1 AX15/TT 19

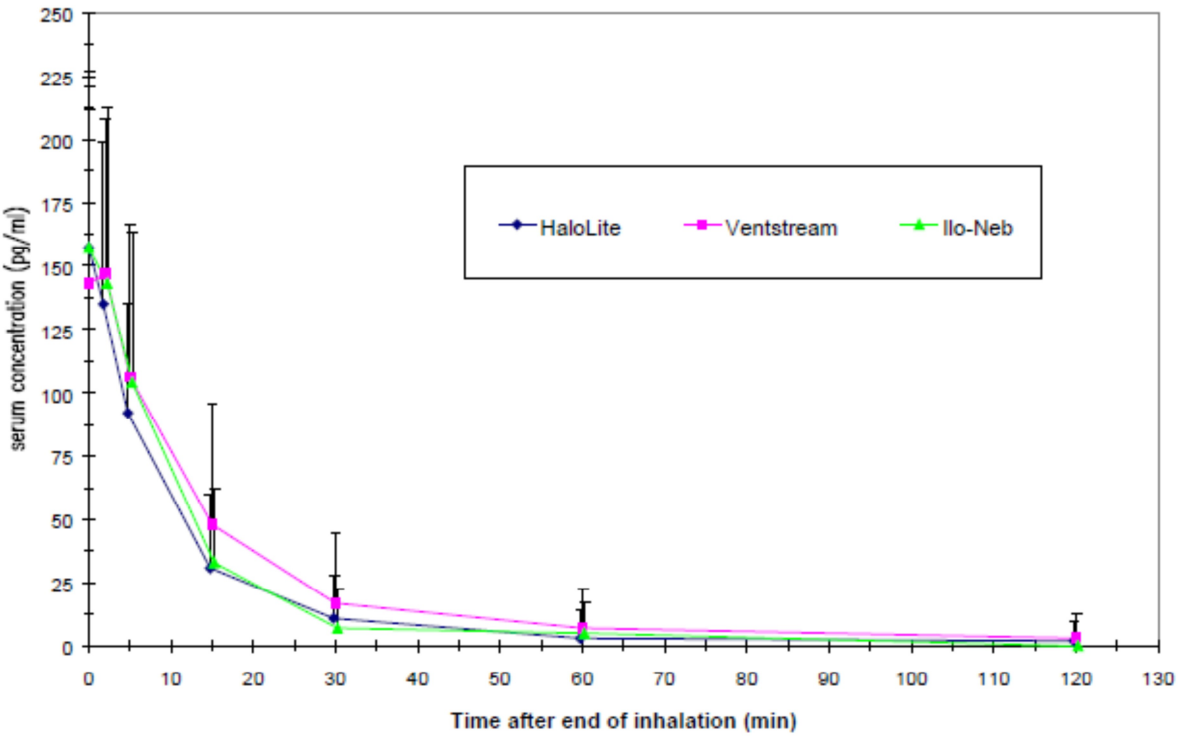
2.7.6.1.2.2 PKの結果

血清中イロプロスト濃度推移を図 2.7.6.1-1 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 2.7.6.1-2 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 2.7.6.1-3 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未満（25pg/mL）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±標準偏差（SD）は、HaloLite で 157±64pg/mL、Ventstream で 143±69pg/mL 及び Ilo-Neb で 157±70pg/mL であった。

一部の被験者（4 例）では、血清中イロプロスト濃度が吸入投与終了の数分後に最大値に達した〔HaloLite、Ventstream 及び Ilo-Neb で、それぞれ 11、10 及び 12 分（全例の t_{max} の中央値）〕ため、統計学的な評価には吸入投与終了時の血清中イロプロスト濃度の平均値ではなく、C_{max} の平均値を用いた。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 であり、Total 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 2.7.6.1-1　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 2.7.6.1-2 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
a: n＝11
b: n＝7
c: median (range)
引用元：5.3.1.2.1 AX15/Table 16, 17, 18

表 2.7.6.1-3 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.
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

2.7.6.1.2.3 PDの結果

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PVRの最大変化率について、ANOVAを用いた解析結果を表 2.7.6.1-4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、PAP及びPAWP）の平均値には、臨床的又は統計学的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.6.1-4　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

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

2.7.6.1.3　結論

本試験の結果からは、ネブライザーの違いによる薬物送達の精度、液滴粒度分布及び肺沈着に関連する肺循環作用（PVR の最大変化率の平均値）に臨床的又は統計学的に意味のある明らかな差は認められなかった。同じ吸入量に対する肺血行力学的作用及びイロプロストの全身曝露量は同程度であった。イロプロストの吸入量が同じになるように確立されたこれらの 3 種類の投与方法は、いずれも適切な投与方法であった。統計解析結果から、どのネブライザーを用いてイロプロストを投与しても、イロプロストの全身曝露量は同程度であることが確認された。各ネブライザーを用いて投与した際の C_{max} 及び Total AUC の平均値の比は 93%～102%の範囲であり、100%に近かった。

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。

イロプロスト 5.0μg を 9～12 分間で吸入投与した際の忍容性は良好であった。吸入投与で認められた血管拡張及び頭痛などは、イロプロストの他の剤形でもみられる有害事象で、吸入投与に特異的ではなかった。しかし、イロプロストの既知の薬理作用、高いバイオアベイラビリティ及び本試験で認められた血行力学的作用を考慮すると、全身血圧の低下は、吸入投与の忍容性不良の原因となる事象として排除することはできなかった。本試験成績が示すように全身血圧の低下は臨床的に意味があると考えられたため、イロプロストを患者に吸入投与する際又は投与量を調整する際には、全身血圧を含めて患者の健康状態をモニターすることが推奨される。

局所忍容性に問題がある場合の徴候となる軽度の咳嗽又は咽喉痛などが認められた被験者は少なく、被験者又は吸入投与の過程に特定の問題は認められなかった。

2.7.6.2 【国外試験】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）［報告書番号 A36582］

参照項目：5.3.1.2.2 A36582（試験 310932）

2.7.6.2.1 試験計画

治験の標題：
健康男性被験者を対象として 2 種類のネブライザーによりイロプロスト 5.0μg を吸入投与したときの薬物動態（PK）を比較するための単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]

治験期間：
最初の被験者の初回来院日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終来院日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：
主要目的
イロプロスト 5.0μg を 2 種類のネブライザー（I-neb 及び ProDose）を用いて吸入投与したときの PK パラメータを比較すること。
副次目的
2 種類のネブライザーを用いたイロプロスト吸入投与の安全性及び忍容性を検討すること。

試験方法：
本試験は、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する単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。投与間隔は 24 時間以上あけることとした。イロプロストのバッチ番号は P044/62195A であった。
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に割付け、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。

I-neb：I-neb AAD（Adaptive Aerosol Delivery）システムネブライザー（power chip 10）を用いたイロプロスト 5.0μg の吸入投与には、650μL の薬剤チャンバーと専用のキャップ及び専用のプログラムチップを用いる。イロプロスト吸入液 1mL（1 アンプル）を投与直前に薬剤チャンバーに入れる。I-neb システムは、薬剤チャンバーの容量とコントロールディスクによって制御される。吸入サイクルは 1 サイクルで、吸入時間は被験者の呼吸パターンにより異なる。

ProDose：ProDose ネブライザーを用いたイロプロスト 5.0μg の吸入投与には、イロプロスト吸入液 2mL（2 アンプル）を投与直前に薬剤チャンバーに入れる。ProDose は用量設定システムであり、設定した用量がデリバーされると自動的に停止する。吸入サイクルは 2 サイクルで、1 サイクルの投与終了直後に薬剤が再度デリバーされる。吸入時間は被験者の呼吸パターンにより異なる。

診断と選択基準：
年齢 18～45 歳で BMI が 18～30kg/m^2 の非喫煙（前投与期の治験薬吸入前 3 ヵ月以内に喫煙していない）健康男性

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン（心拍数、血圧）

PK の評価項目：
イロプロストの PK パラメータ
主要パラメータ：AUC、C_{max}
その他のパラメータ：AUC($0\text{-}t_{last}$)、t_{max}、$t_{1/2}$
治験実施計画書では、主要評価には AUC を用いることとしていたが、AUC について一部の被験者では信頼できる値が得られなかったため、主要パラメータとして AUC($0\text{-}t_{last}$)を用いた。

被験者数：
計画時：20 例
被験者数の設定根拠
新たなネブライザーを用いたときのイロプロストの PK は不明であったため、本試験の被験者数は、先行して実施した試験（試験 ME98051）の結果に基づいて設定した。試験 ME98051 は、3 種類のネブライザーを用いてイロプロストを 2 時間間隔で 3 回投与する、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。得られたイロプロストの C_{max} 及び AUC の標準偏差（SD）の対数変換値はそれぞれ 65（0.44）pg/mL 及び 40（0.68）pg·h/mL で、本試験の被験者数は、上記の C_{max} 及び AUC の SD から算出した信頼区間（CI）の幅に基づいて設定した。
解析時：20 例
本試験では、健康成人男性 20 例（平均年齢 36.9 歳、年齢範囲 27～45 歳）を単施設で組入れ、無作為割付けした。20 例全例が治験薬の投与を受け、計画どおりに治験薬投与を完了した。すべての被験者を安全性解析対象及び PK 解析対象とした。
安全性解析対象例： 20 例
PK 解析対象例： 20 例

解析方法：
人口統計学的及び他のベースライン特性：
人口統計学的及び他のベースライン特性のデータについては要約統計量を示した。

安全性データ：
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合について、MedDRA 用語を用いて要約した。その他の安全性のデータについては要約統計量を示した。

PK データ：
血漿中及び尿中イロプロスト濃度及び PK パラメータの要約統計量を示した。
AUC 及び C_{max} の幾何平均値について、ProDose による投与に対する I-neb による投与の比及びその 90% CI を算出した。2 つの投与の比較には分散分析（ANOVA）を用いた。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 安全性の結果

安全性解析対象集団（SAF）における TEAE の要約を表 2.7.6.2-1 に示す。

被験者 20 例のうち 1 件以上の TEAE が認められたのは、ProDose で 11 例（55.0%）及び I-neb で 12 例（60.0%）であり、TEAE の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。いずれの TEAE も重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった。すべての TEAE は試験終了時までに消失した。

いずれかの投与で2例以上に認められたTEAEは、潮紅（9例45.0%及び8例40.0%：ProDose及びI-nebの順に表示、以下同様）、咽喉頭疼痛（4例20.0%及び6例30.0%）、熱感（2例10.0%及び1例5.0%）並びに咳嗽（1例5.0%及び2例10.0%）であった。

治験薬と関連のあるTEAEは、ProDoseで20例中11例（55.0%）及びI-nebで11例（55.0%）に認められ、その内訳は潮紅（9例45.0%及び8例40.0%）、咽喉頭疼痛（4例20.0%及び6例30.0%）、熱感（2例10.0%及び1例5.0%）、咳嗽（1例5.0%及び2例10%）、浮動性めまい（0例及び1例5.0%）並びに咽喉刺激感（0例及び1例5.0%）であった。

死亡及び重篤な有害事象、並びに試験中止又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

認められた有害事象は、いずれもイロプロスト投与で既知の有害事象であり、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。また、本試験で認められた有害事象のプロファイルは、先行して実施した試験（試験ME98051）と類似していた。

後観察期に臨床検査値に関連する有害事象が1例で認められた。本被験者には、軽度の一過性のALT値の増加が認められた（後観察期の値85U/L：正常範囲0～55U/L）。本被験者のスクリーニングのALT値は53U/Lであり、後観察の6日後の再検査の測定値は60U/Lであった。

赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの値のわずかな減少が後観察期にみられたが、PK用検体の採取による血液量の減少のためと考えられ、臨床的に意味があるとは判断されなかった。血小板数がわずかに増加した被験者が認められたが、値は正常範囲内であった。血液学的検査のその他の値、並びに血液生化学的検査及び血液凝固検査の値には、顕著な変化は認められなかった。

吸入投与終了時にわずかな血圧低下及び心拍数の変化が認められたが、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認められなかった。

表 2.7.6.2-1　TEAEの要約（SAF）

System organ class Preferred term (MedDRA)		ProDose (N=20) n (%)	I-neb (N=20) n (%)
ANY EVENT		11 (55.0)	12 (60.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	2 (10.0)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	0	1 (5.0)
Feeling hot	熱感	2 (10.0)	1 (5.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (5.0)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (5.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	7 (35.0)
Cough	咳嗽	1 (5.0)	2 (10.0)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	4 (20.0)	6 (30.0)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (5.0)
Vascular disorders	血管障害	9 (45.0)	8 (40.0)
Flushing	潮紅	9 (45.0)	8 (40.0)
Haematoma	血腫	0	1 (5.0)

有害事象はMedDRA/J ver. 14.1を用いて日本語に翻訳した。
引用元：5.3.1.2.2　A36582/Table 49

2.7.6.2.2.2　PKの結果

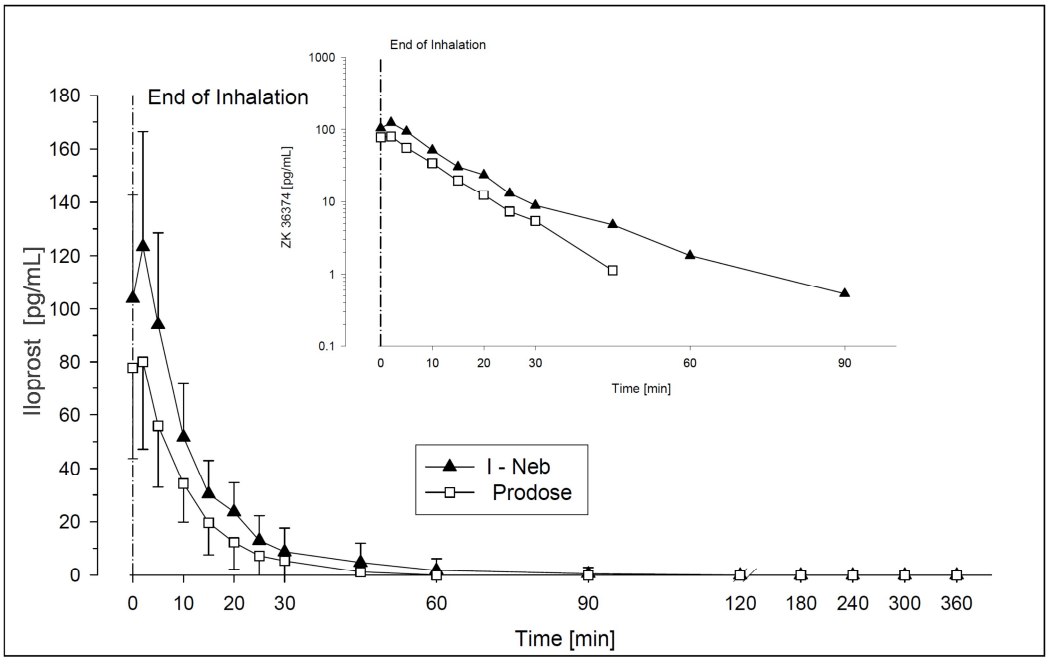
血漿中イロプロスト濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、血漿中イロプロストの PK パラメータをネブライザー別に表 2.7.6.2-2 に示す。また、2 種類のネブライザーの投与による血漿中イロプロストの主要 PK パラメータの比較結果を表 2.7.6.2-3 に示す。

治験実施計画書では、主要評価には AUC を用いることとしていたが、AUC について一部の被験者では信頼できる値が得られなかったため、主要パラメータとして AUC(0-t_{last})を用いた。

ProDose を用いてイロプロスト 5.0μg を吸入投与したとき、投与 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、C_{max} の幾何平均値及び変動係数(CV%)は 80.0pg/mL(46.7%)であった。AUC(0-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 例で算出され、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 を吸入投与したとき、投与 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、ProDose を用いた投与と比較して値が大きかった。AUC 及び $t_{1/2}$ は 20 例中 12 例で算出され、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。

ANOVA 解析の結果、ProDose 使用時に対する I-neb 使用時の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})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、すなわちエアロゾルの生成量が低く、吸入に長時間を要したためと考えられる。



引用元：5.3.1.2.2　A36582/Text Figure 2

図 2.7.6.2-1　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 2.7.6.2-2 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: median (range)
引用元：5.3.1.2.2 A36582/Table 100, 101

表 2.7.6.2-3 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

2.7.6.2.3 結論

- 2種類のネブライザーを使用したいずれの投与でも、イロプロスト5.0μgの単回吸入投与の忍容性は良好であった。発現割合の高い有害事象は、潮紅、咽喉頭疼痛、熱感及び咳嗽であり、イロプロスト投与で認められていた有害事象プロファイルと一致しており、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

- I-neb使用時ではProDose使用時と比較して、C_{max}及びAUC(0-t_{last})の値が大きく、t_{max}が小さかった。

- 本試験のPKの結果は、ProDose（5.0μgディスク）ではエアロゾルの生成量が少なく、そのためにより長い吸入時間を要するという、先行して実施した *in vitro* 試験の結果を反映していた。

- I-neb使用時の曝露量は、先行試験のHaloLite及びその他のネブライザー使用時の曝露量を超えることはなかった。これは、体循環血中のイロプロスト曝露量と関連する有害事象（潮紅、血管拡張又は頭痛など）の発現割合が、本試験でのI-neb及びProDose使用時にはわずかに低かったことと合致する。

2.7.6.3 【国内試験】日本人及び白人健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（試験 15266）［報告書番号 A56356］

参照項目：5.3.3.1.1 A56356（試験 15266）

2.7.6.3.1 試験計画

治験の標題：
日本人及び白人の健康成人男性を対象としてI-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（PK）を検討するための単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（日本）

治験期間：
最初の被験者の初回来院日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終来院日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：
- イロプロストを I-neb を用いて日本人及び白人健康成人男性被験者に吸入投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討すること。
- イロプロストを I-neb を用いて吸入投与したときの日本人と白人の PK を比較検討すること。

試験方法：
本試験は、日本人及び白人の健康成人男性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安全性、忍容性及び PK を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。治験薬のバッチ番号は、イロプロストが 03578、プラセボが 03001 であった。
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）を用いて生理食塩液 1mL（生食）を短時間（約 4～10 分）で吸入した。その後、各投与期に I-neb を用いてイロプロスト 1mL 又はプラセボ 1mL を短時間（約 4～10 分）で吸入した。イロプロストに割付けられた被験者は各投与期に実薬（イロプロスト 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。各吸入は空腹条件下で行った。

		前投与期		投与期 第 1 期		投与期 第 2 期
日本人被験者群	イロプロスト 9 例	生食	→	イロプロスト 2.5μg	→	イロプロスト 5.0μg
	プラセボ 3 例	生食	→	プラセボ	→	プラセボ
白人被験者群	イロプロスト 9 例	生食	→	イロプロスト 2.5μg	→	イロプロスト 5.0μg
	プラセボ 3 例	生食	→	プラセボ	→	プラセボ

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 24 時間後（第 5 日）まで入院した。治験責任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 日間とした。

診断と選択基準：
年齢 20～40 歳で BMI 18～30kg/m^2 の非喫煙（前投与期の治験薬吸入前 3 ヵ月以内に喫煙していない）日本人又は白人健康男性

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、酸素飽和度（SaO_2）、肺機能検査、胸部 X 線検査

PK の評価項目：
イロプロストの PK パラメータ
主要パラメータ：AUC、C_{max}
副次的パラメータ：AUC(0-t_{last})、AUC_{norm}、AUC/D、$C_{max,norm}$、C_{max}/D、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_z/F
その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

被験者数：
計画時：24 例（日本人：12 例、白人：12 例）
解析時：23 例（日本人：12 例、白人：11 例）
本試験では、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〔平均年齢（年齢範囲）：日本人 27.4 歳（20～39 歳）、白人 28.0 歳（20～39 歳）〕であった。
日本人 2 例（イロプロスト群）が第 2 期の治験薬投与前に試験を中止した。中止理由は、1 例は第 1 期の治験薬投与後に発現した治験薬と関連のある有害事象のためであり、もう 1 例は被験者の都合による同意撤回であった。
安全性解析対象例：　23 例
PK 解析対象例：　23 例

解析方法：
人口統計学的及び他のベースライン特性：
年齢、身長、体重、BMI などの連続変数については要約統計量を示した。喫煙状況、アルコール消費量などのカテゴリー変数については度数分布表を示した。病歴については MedDRA の用語を用いて要約した。

安全性データ：
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合について、MedDRA 用語（ver.14.0）を用いて要約した。安全性に関する連続変数（バイタルサイン、心電図、臨床検査など）については、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した。臨床検査値については、高／低の異常値の発現割合を示した。更に、異常値については、個別値の推移及び平均と標準偏差（SD）の推移も示した。心電図の異常所見の発現割合について要約した。

PK データ：
血漿中イロプロスト濃度及び PK パラメータの要約統計量を示した。
また、日本人被験者と白人被験者における PK の差を探索的に検討した。

2.7.6.3.2　　成績

2.7.6.3.2.1　　安全性の結果

安全性解析対象集団（SAF）における TEAE の要約を表 2.7.6.3-1 に示す。

全体で TEAE は 23 例中 6 例（26.1%）に 9 件認められ、その内訳はプラセボ群が 1 例（白人）及びイロプロスト群が 5 例〔日本人 2 例（22.2%）及び白人 3 例（37.5%）〕であった。いずれの TEAE も重症度は軽度であった。

治験薬と関連のある TEAE は日本人で 2 例（22.2%）及び白人で 1 例（12.5%）に認められ、その内訳は、日本人では頭痛（2 例 2 件）、異常感（1 例 1 件）及び嘔吐（1 例 1 件）であり、白人では咳嗽（1 例 1 件）であった。いずれも、これまでに実施した試験で認められた事象であった。

イロプロスト群の日本人 1 例は、第 1 期のイロプロスト 2.5μg 投与後に、TEAE（異常感及び嘔吐）により試験を中止した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、SaO_2、肺機能検査の結果、いずれの検査においても被験者群別の平均値並びに被験者ごとの検査値及び所見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。

なお、イロプロスト投与後に QT 間隔に対する重要な影響は日本人と白人いずれにおいても認められなかった。

表 2.7.6.3-1 TEAE の要約（SAF）

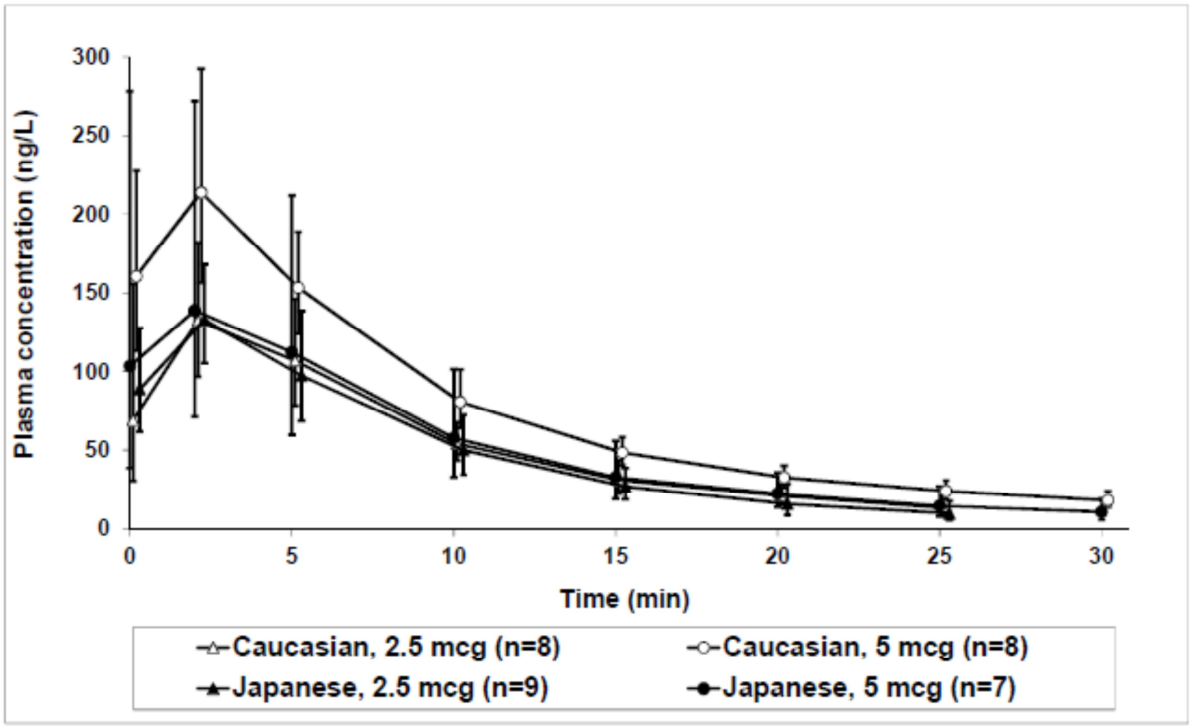
System organ class Preferred term (MedDRA ver. 14.0)		Japanese		Caucasian		Total (N=23)
		Placebo (N=3)	Iloprost (N=9)	Placebo (N=3)	Iloprost (N=8)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		0	2 (22.2)	1 (33.3)	3 (37.5)	6 (26.1)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	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)

引用元：5.3.3.1.1 A56356/Table 14.3.1/5

2.7.6.3.2.2 PK の結果

血漿中イロプロスト濃度時間推移を図 2.7.6.3-1 に、イロプロストの PK パラメータを表 2.7.6.3-2 に示す。また、全身曝露量の比較のために、被験者群別及び投与量別に個々の被験者の AUC データを図 2.7.6.3-2 に示す。

イロプロストは吸入投与後に速やかに吸収され、吸入投与終了 2 分後（t_{max} の中央値）でピークに達し、0.121～0.182 時間（約 7～11 分、$t_{1/2}$ の幾何平均値の範囲）の消失半減期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 で（いずれも幾何平均値）、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。これは枠で囲んだ日本人 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（図 2.7.6.3-2）。



引用元：5.3.3.1.1　A56356/Text Figure 4

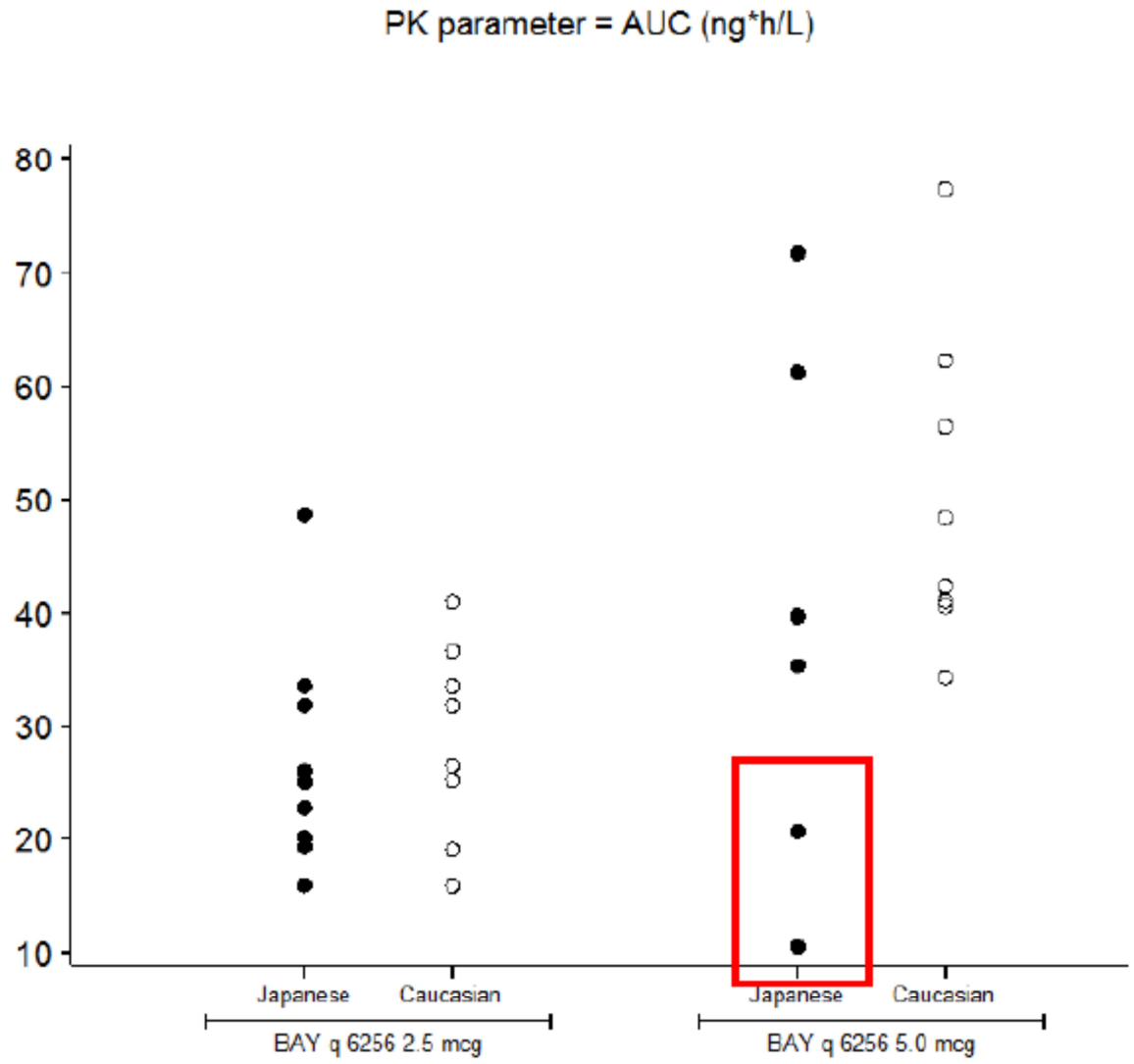
図 2.7.6.3-1　イロプロスト 2.5 及び 5.0μg 吸入投与時の血漿中イロプロスト濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.3-2　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: Median (range)

引用元：5.3.3.1.1　A56356/Table 14.4/2, 3



BAY q6256＝イロプロスト

引用元：5.3.3.1.1　A56356/Figure 14.4/4

図 2.7.6.3-2　血漿中イロプロストの AUC の個別分布（PK 解析対象集団）

2.7.6.3.3　　結論

日本人及び白人健康被験者を対象としたイロプロスト 2.5～5.0μg の吸入投与は安全であり、忍容性は良好であった。

イロプロスト投与後に QT 間隔に対する重要な影響は日本人と白人のいずれにおいても認められなかった。

イロプロスト 2.5～5.0μg の吸入投与後、イロプロストの吸収及び消失はいずれも速やかであった（t_{max} の中央値：吸入投与終了 2 分後、$t_{1/2}$ の幾何平均値の範囲：約 7～11 分）。

イロプロスト 2.5μg の吸入投与後の全身曝露量は、日本人及び白人で同程度であった。

イロプロスト 5.0μg 吸入投与時の AUC は 2.5μg 投与時と比較して、白人では用量比例的に増加したが、日本人では増加の程度は小さかった。

2.7.6.4 【国外試験】外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（試験 83250）［報告書番号 6210］

参照項目：5.3.3.1.2 6210（試験 83250）

2.7.6.4.1 試験計画

治験の標題：
健康男性被験者を対象としてイロプロスト 1 及び 3ng/kg/min を静脈内投与又は 1μg/kg を経口投与したときのイロプロストの薬物動態（PK）を検討するための第Ⅰ相試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（ドイツ）

治験期間：	**開発のフェーズ：**第Ⅰ相
1984 年 1 月～7 月	

目的：
本試験の目的は、健康男性被験者を対象としてイロプロスト 1 及び 3ng/kg/min を 45 分間静脈内投与又は 1μg/kg を経口投与したときのイロプロストの基本的な PK（消失半減期、クリアランス、バイオアベイラビリティ）を検討することであった。

試験方法：
本試験は、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 を比較する単施設、非盲検、用量漸増試験であった。投与間隔は 1 週間とした。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 32051 であった。
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 分間静脈内投与した。更に、その 1 週間後に 1μg/kg を経口投与した。イロプロストの各投与は、早朝空腹時（一晩の絶食後）に実施した。
静脈内投与の際は、イロプロストをトリス緩衝液(pH 8.3)／1%エタノール溶液で希釈して 100μg/mL 溶液とし、この溶液を生理食塩液で用時希釈し 500mL（0.2μg/mL）の溶液とした。経口投与の際は、イロプロストを生理食塩液で希釈し、50mL（2μg/mL）の溶液とした。

診断と選択基準：
非喫煙の健康成人男性

安全性の評価項目：
本試験の安全性評価項目は、2.7.6.13 に示す。

PK の評価項目：
イロプロストの PK パラメータ：
静脈内投与時：C_{ss}、$t_{1/2}$、CL、AUC、V_z
経口投与時：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL、AUC、V_z

経口投与時のバイオアベイラビリティも算出した（3ng/kg/min 静脈内投与時との比較）。
改訂された SOP に従って、報告書中の Cl_{tot}、AUC(0-∞)及び $V_{d(\beta)}$の記載方法を本要約中ではそれぞれ CL、AUC 及び V_zに変更した。

薬力学的（PD）作用の評価項目：
本試験の PD 作用評価項目は、2.7.6.13 に示す。

被験者数：
計画時：6 例
解析時：6 例
本試験では、健康成人男性 6 例（平均年齢 30 歳、年齢範囲 20～39 歳、平均身長 175cm、平均体重 69kg）

を単施設で組入れた。6 例全例がすべての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 解析対象例：6 例
解析方法： 人口統計学的及び他のベースライン特性： 人口統計学的及び他のベースライン特性のデータについては、平均値及び標準偏差 (SD) を算出した。 PK データ： 血漿中イロプロスト濃度及び PK パラメータの平均値及び SD を算出した。血漿中イロプロスト濃度推移を示した。

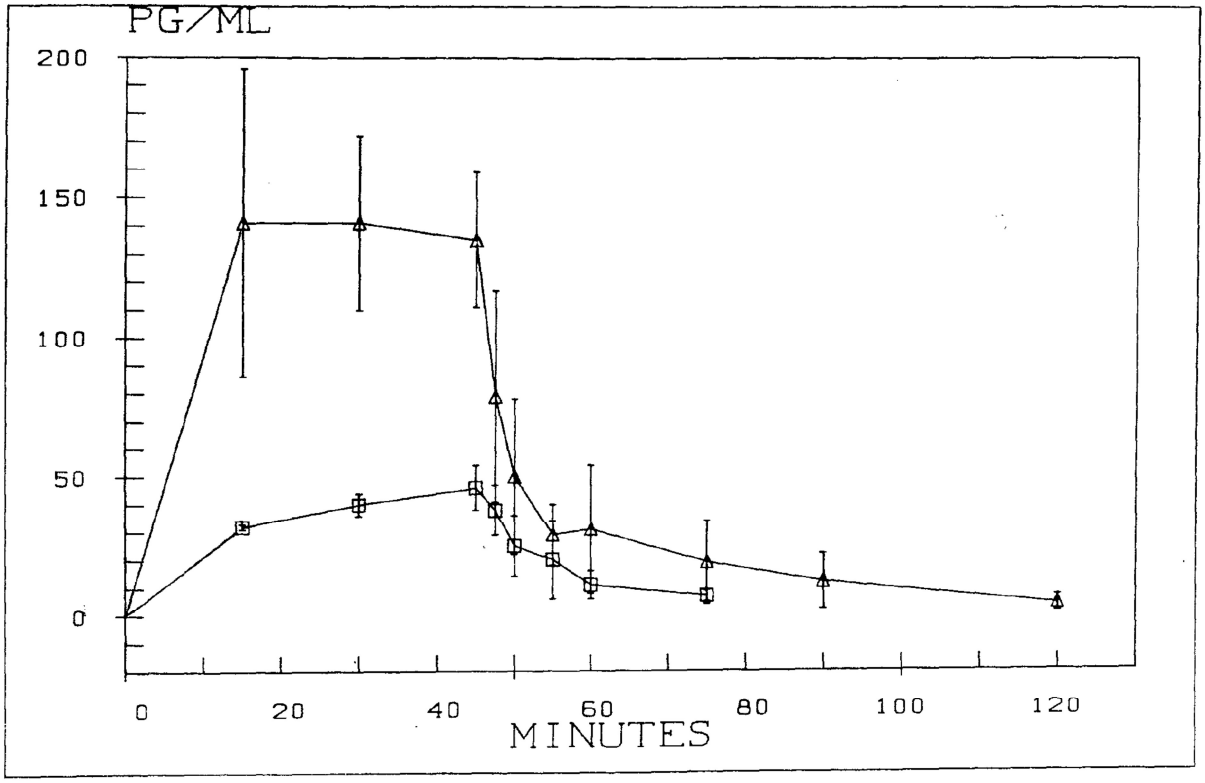
2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 PK の結果

静脈内投与時及び経口投与時の血漿中イロプロスト濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2 に、PK パラメータを表 2.7.6.4-1 に示す。

イロプロスト 1 及び 3ng/kg/min の 45 分間静脈内投与後における定常状態の血漿中濃度は、それぞれ 46±8 及び 135±24pg/mL であった（C_{ss} の平均値±SD）。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 静脈内投与でそれぞれ 3.8±1.6 及び 20.1±7.2 分、3ng/kg/min 静脈内投与でそれぞれ 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。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）。

イロプロスト 1μg/kg を経口投与したところ、速やかに吸収され、吸収相の $t_{1/2}$ の平均値は 3 分未満であった。C_{max} への到達は投与 10±6 分後（t_{max}：平均値±SD）と速く、C_{max} の平均値±SD は 251±32pg/mL であり、CV は静脈内投与後の CV より更に小さく 13%であった。経口投与後も静脈内投与後と同様の消失を示し、α相及びβ相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.7±2.8 及び 28.8±7.8 分であった。AUC は 8.65±3.49ng·min/mL であった。3ng/kg/min の 45 分間静脈内投与時と比較した場合における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 16±4%であった(いずれも平均値±SD)。

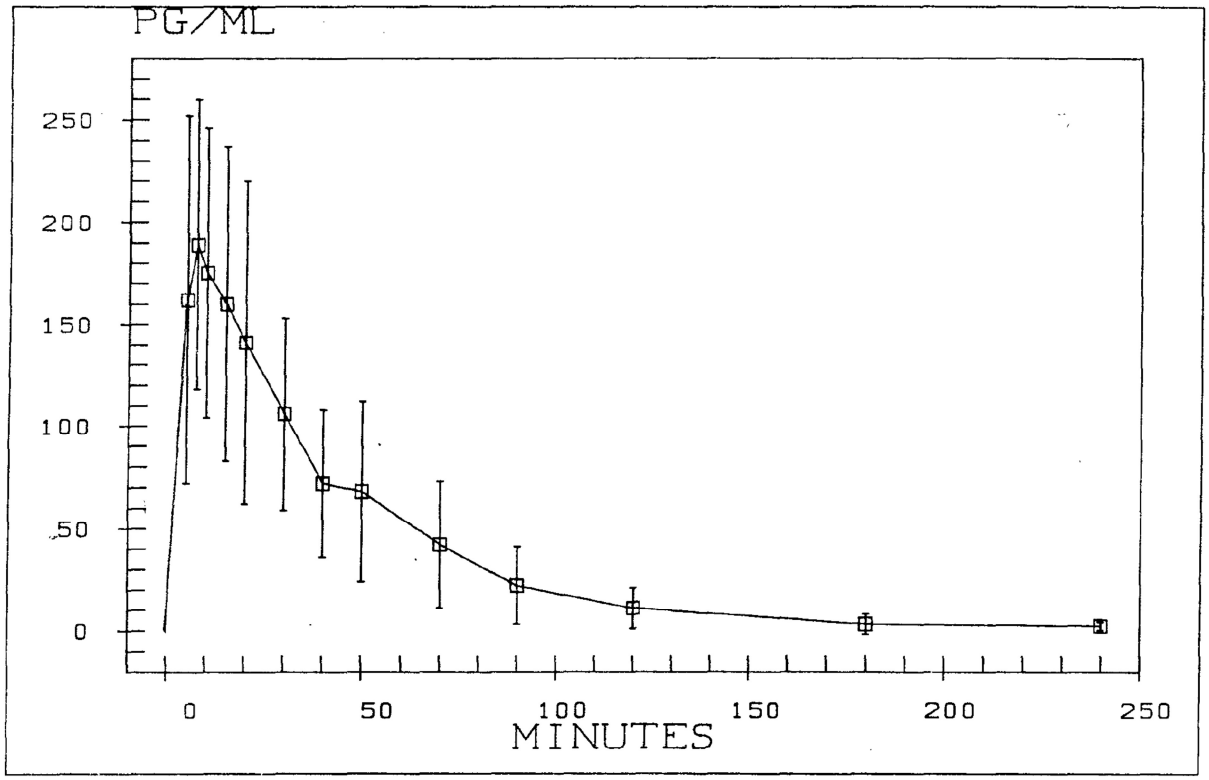


□: iloprost 1ng/kg/min i.v., △: iloprost 3ng/kg/min i.v.

i.v.: intravenous infusion

引用元：5.3.3.1.2　6210/Fig 1

図 2.7.6.4-1　イロプロスト 1 又は 3ng/kg/min 45 分間静脈内投与時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）



引用元：5.3.3.1.2 6210/Fig 2

図 2.7.6.4-2 イロプロスト1μg/kg 経口投与時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 2.7.6.4-1 イロプロスト1又は 3ng/kg/min 45 分間静脈内投与時及び1μg/kg 経口投与時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. 1ng/kg/min (N=6)	Iloprost i.v. 3ng/kg/min (N=6)	Iloprost p.o. 1μg/kg (N=6)
C_{ss}	pg/mL	46±8	135±24	—
C_{max}	pg/mL	—	—	251±32
t_{max}	min	—	—	10±6
AUC	pg·h/mL	2.19±0.36	7.14±2.05	8.65±3.49
$t_{1/2}$ (abs.)	min	—	—	<3±3
$t_{1/2}$ (α phase)	min	3.8±1.6	2.8±1.6	5.7±2.8
$t_{1/2}$ (β phase)	min	20.1±7.2	26.0±7.2	28.8±7.8
CL	mL/min/kg	21.0±2.98	20.1±5.18	—
V_z	mL/kg	679±372	839±294	—
Bioavailability	%	—	100	16±4

i.v.: intravenous infusion, p.o.: oral administration, —: not determined

引用元：5.3.3.1.2 6210/Table Ⅲ, Ⅳ

2.7.6.4.3　結論

- 静脈内投与後の血漿中イロプロストの個体間変動は小さかった(17%～18%)。このことは、強力な薬効を有する本薬を安全に臨床使用するにあたり、重要なことである。
- イロプロスト 1 及び 3ng/kg/min を静脈内持続投与したとき、血漿中イロプロストは線形の PK を示した。
- イロプロスト経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 16%であった。また、経口投与時の個体間変動は静脈内投与時と同様に小さかった（13%）。

2.7.6.5 【国外試験】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）［報告書番号 7312］

参照項目：5.3.3.1.3 7312（試験 82076）

2.7.6.5.1 試験計画

治験の標題：
健康被験者を対象として^{3}H-放射性標識イロプロストを静脈内投与（2ng/kg/min、4時間）及び経口投与（0.1及び0.48μg/kg）したときのイロプロストの薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）作用を検討するためのマスバランス試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（ドイツ）

治験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
1983 年 2 月～1986 年 4 月	

目的：
本試験の目的は、^{3}H-放射性標識イロプロスト（^{3}H-イロプロスト）を用いて臨床用量投与時の以下の項目について検討することであった。
- イロプロストの PK 及び代謝の検討
- *ex-vivo* での血小板凝集能の検討
- 50 歳以上の健康被験者を対象とした忍容性及び安全性の検討

試験方法：
本試験は、50 歳以上の健康被験者を対象として ^{3}H-イロプロストを静脈内及び経口投与したときの忍容性、安全性、PK 及び PD を検討する単施設、非盲検試験であった。^{3}H-イロプロストのバッチ番号は 2862291183 であった。
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 2ng/kg/min を 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。治験薬投与後の姿勢は臥位とし、静脈内投与では投与終了後 1 時間、経口投与では投与後 3 時間は臥位安静とし、その後も投与 14 時間後まで被験者を観察下に置いた。^{3}H-イロプロストの各投与は早朝空腹時に実施した。喫煙並びにアルコール及びカフェインの摂取は、投与開始 12 時間前から禁止とした。
各投与量に対応する放射能量は、それぞれ 2.44、0.24 及び 1.27μCi/kg であった。

静脈内投与の際は、被験者の体重に応じた用量の ^{3}H-イロプロスト注射剤を生理食塩液 50mL で希釈し、輸液用ポンプを用いて 10mL/h の投与速度で投与した。
経口投与の際は、被験者の体重に応じた用量の ^{3}H-イロプロスト液剤をトロメタモール 36.34g/L を含有するトリス緩衝液（Sterofundin Tris®）50mL で希釈して投与した。
PK 解析及び放射能測定用として、血液検体は投与後 24 時間、尿及び糞検体は 7 日間採取した。

診断と選択基準：
年齢 50 歳以上の健康男性及び女性

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン（心拍数、血圧）、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）

PK の評価項目：
イロプロスト及び標識化合物の PK パラメータ：C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、CL、尿中及び糞中放射能排泄率

改訂された SOP に従って、報告書中の Cl_{tot} 及び AuC の記載方法を本要約中ではそれぞれ CL 及び AUC

に変更した。
PD **の評価項目**： ADP 誘導血漿中血小板凝集能
被験者数： 計画時：8 例 解析時：8 例 本試験では、健康被験者 8 例（男女各 4 例、平均年齢 59.4 歳、年齢範囲 51～66 歳、平均身長 164.6cm、平均体重 66.6kg）を組入れた。静脈内投与中に 2 例に治験薬投与の変更を要する有害事象が発現した。1 例（女性）は有害事象（嘔気）発現のために、投与開始 2 時間 55 分後に治験薬投与を中止した。もう 1 例（男性）は、有害事象（嘔気）発現のために投与開始後 2 時間以降の投与量を 1ng/kg/min に減量した。いずれの被験者もその後 2 回の経口投与は実施され、試験を完了した。 安全性解析対象例： 8 例 PK 解析対象例： 8 例
解析方法： 人口統計学的及び他のベースライン特性： 人口統計学的及び他のベースライン特性のデータについては平均値及び標準偏差（SD）を算出した。 安全性データ： 臨床検査値については性別ごとに平均値を算出した。バイタルサインに対する影響は、投与前後の値を分散分析により比較して評価した。 PK データ： 血漿中イロプロスト濃度及び PK パラメータの平均値及び SD を算出した。経口投与時のバイオアベイラビリティを算出した。 PD データ： 血漿中血小板凝集検査値については平均値及び SD を算出した。また、血小板凝集能の抑制は、線形回帰分析により評価した。血小板数に対する影響は、投与前後の値を分散分析により比較して評価した。

2.7.6.5.2　成績

2.7.6.5.2.1　安全性の結果

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のうち、最も多く認められた有害事象は顔面潮紅であり、静脈内投与中ではすべての被験者に認められた。ほとんどの被験者で頭部圧迫感が報告され、そのうち2例に頭痛が報告された。軽度の悪心及び腹部不快感が5例に報告され、そのうち2例には発汗及び不安を伴う高度の悪心が発現し、それぞれ治験薬減量及び投与中止に至った。2例では嘔吐が報告された。

^{3}H-イロプロスト0.1μg/kg経口投与後では、軽度の顔面潮紅が7例で認められた。軽度の頭部圧迫感が4例に認められ、そのうち、1例に悪心、3例にめまい感及び疲労が認められた。

^{3}H-イロプロスト0.48μg/kg経口投与後では、すべての被験者に顔面潮紅が認められ、2例に頭痛、4例に頭部圧迫感が認められた。2例に悪心が発現し、そのうち1例では浮動性めまい及び中等度の体位性低血圧が認められたが、無処置にて安静により消失した。

すべての有害事象は投与数時間後までに消失した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

^{3}H-イロプロスト投与中及び投与後に、バイタルサイン（心拍数及び血圧）には重要な変化はなく、心電図には変化がなかった。臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）の結果からは、治験薬と関連のある意図しない又は好ましくない変化は認められなかった。

2.7.6.5.2.2　PKの結果

^{3}H-イロプロスト投与時の放射能及びイロプロストのPKパラメータをそれぞれ表 2.7.6.5-1 及び表 2.7.6.5-2 に示す。

静脈内投与後の血漿中放射能のC_{max}の平均値±SDは、全例で408±79pg-eq/mL、治験薬を投与中止及び減量した被験者2例を除外すると429±70pg-eq/mL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（いずれも平均値±SD）及び4～6時間（範囲）であった。CLは3.9±0.9mL/min/kgであった（平均値±SD）。

0.1及び0.48μg/kg経口投与後の血漿中放射能のC_{max}は、29±11及び39±24分に認められ(t_{max}の平均値±SD)、C_{max}はそれぞれ307±81及び1051±235pg-eq/mLであった。吸収相の$t_{1/2}$は、それぞれ7±3及び9±7分であり、吸収は完全であった。β相の$t_{1/2}$は0.1及び0.48μg/kg経口投与時でそれぞれ1.2±0.2及び1.5±0.2時間であった（いずれも平均値±SD）。

静脈内投与終了時の血漿中イロプロスト濃度の平均値±SDは81±35pg/mLであった。最初の測定時点（投与開始15分後）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）。

0.48μg/kg経口投与後の各測定時点の血漿検体は男女別にプールした後に血漿中イロプロスト濃度を測定した。その結果、血漿中イロプロストのt_{max}はいずれも投与7.5分後で、C_{max}は男性で101pg/mL、女性で135pg/mLであった。α相の$t_{1/2}$は性別にかかわらず8分であった。β相は女性のみで算出することができ、35分であった。バイオアベイラビリティは、男性及び女性でそれぞれ13%及び19%であった。

放射能の約80%が尿中から、約20%が糞中からそれぞれ回収されており、イロプロストの主排泄経路は尿中排泄であることが示された。

イロプロストは、主にβ酸化により代謝される。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 2.7.6.5-1 ^{3}H-イロプロスト2ng/kg/minの4時間静脈内投与時並びに0.1及び0.48μg/kg経口投与時の放射能のPKパラメータ（平均値±SD）（PK解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Unit	^{3}H-Iloprost i.v. 2ng/kg/min (N=8)	^{3}H-Iloprost p.o. 0.1μg/kg (N=8)	^{3}H-Iloprost p.o. 0.48μg/kg (N=8)
Plasma				
C_{max}	pg-eq/mL	408 ± 79	307 ± 81	1051 ± 235
t_{max}	min	240	29 ± 11	39 ± 24
$t_{1/2}$ (abs.)	min	—	7 ± 3	9 ± 7
$t_{1/2}$ (α)	min	24 ± 11	—	—
$t_{1/2}$ (β)	h	1.7 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.5 ± 0.2
$t_{1/2}$ (γ)	h	5.0 ± 1.3	—	—
AUC	pg-eq·h/mL	2027 ± 538 [a]	641 ± 260	2664 ± 466
CL	mL/min/kg	3.9 ± 0.9	—	—
Urine				
Excretion	% of dose	68 ± 6	74 ± 17	53 ± 14
Feces				
Excretion	% of dose	12 ± 3	17 ± 6	16 ± 4
Total recovery	% of dose	81 ± 6	91 ± 19	69 ± 15

eq: equivalent, i.v.: intravenous infusion, p.o.: oral treatment, —: not determined

a: Values were determined without data from test subjects D and F (discontinuation and dose reduction, respectively)

引用元：5.3.3.1.3 7312/Table 5, 12

表 2.7.6.5-2 ^{3}H-イプロスト 2ng/kg/min の 4 時間静脈内投与時及び 0.48μg/kg 経口投与時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	^{3}H-Iloprost i.v. 2ng/kg/min			^{3}H-Iloprost p.o. 0.48μg/kg	
		Male (N=4)	Female (N=4)	All (N=8)	Male (N=4)	Female (N=4)
C_{max}	pg/mL	85 ± 52 [a]	76 ± 17 [a]	81 ± 35 [a]	101	135
t_{max}	min	240	240	240	7.5	7.5
$t_{1/2}$ (α)	min	4 ± 3	7 ± 4	6 ± 4	8	8
$t_{1/2}$ (β)	min	28 ± 10	34 ± 11	31 ± 10	—	35
AUC	pg·h/mL	328 ± 188 [a]	303 ± 43 [a]	342 ± 129 [a]	51.9	66.9
CL	mL/min/kg	24 ± 11	23 ± 7	24 ± 9	—	—
Bioavailability	%	100	100	100	13	19

i.v.: intravenous infusion, p.o.: oral treatment, —: not determined

a: Values were determined without date from test subjects D and F (discontinuation and dose reduction, respectively)

引用元：5.3.3.1.3 7312/Table 8

2.7.6.5.2.3 PD の結果

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 時間後で顕著であった（最大で 60%の減少）。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 分後の抑制作用は静脈内投与時と同程度であり（60%の減少）、投与 1 及び 3 時間後でも投与前より低値であった（約 38%の減少）。

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。0.1 及び 0.48μg/kg 経口投与後では、投与 15 分後に血小板数は投与前値の 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投与量の影響は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

- 本試験のイロプロストの PK パラメータは、先行して実施した試験（試験 83250）の健康若年被験者の結果と同様であった。
- イロプロストの吸収は速やかで完全であった。
- イロプロストの PK 及び代謝に性別による差は認められなかった。
- イロプロストのヒトでの主たる代謝経路は、β酸化と考えられた。
- ADP 誘導血小板凝集の抑制は、^{3}H-イロプロスト 2ng/kg/min 静脈内投与中及び 0.48μg/kg 経口投与後に認められたが、心拍数及び血圧に重要な影響は認められなかった。

- ^{3}H-イロプロスト投与で認められた有害事象は、先行して実施した第Ⅰ相試験と同様であった。50 歳以上の被験者と若年被験者で、有害事象の発現傾向に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.6 【国外試験】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）[報告書番号 8432]

参照項目：5.3.3.3.1 8432（試験 88038）

2.7.6.6.1 試験計画

治験の標題：
肝機能障害患者を対象としてイロプロスト 1ng/kg/min を 60 分間静脈内投与したときのイロプロストの薬物動態（PK）を検討するための臨床薬理試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（イタリア）

治験期間：
1988 年 7 月 28 日～1989 年 5 月 22 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：
本試験の目的は、重症度の異なる肝機能障害患者を対象として、肝機能障害がイロプロストの PK に及ぼす影響を検討することであった。

試験方法：
本試験は、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 を検討する単施設、非盲検、非対照試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 62121 であった。
イロプロストは生理食塩液で用時希釈し、1ng/kg/min で 60 分間静脈内投与した。

診断と選択基準：
肝機能障害患者

PK の評価項目：
イロプロストの PK パラメータ：C_{ss}、$t_{1/2}$、AUC、CL

改訂された SOP に従って、報告書中の C_{PSS}、$t_{1/2\beta}$ 及び Cl の記載方法を本要約中ではそれぞれ C_{ss}、$t_{1/2}$ 及び CL に変更した。

被験者数：
8 例
本試験では、肝機能障害患者 8 例（平均年齢 55.8 歳、年齢範囲 43～68 歳、平均身長 169cm、平均体重 67.0kg）を単施設で組入れた。このうち、5 例が男性、3 例が女性であった。喫煙者は 3 例であった。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、1 例は特発性肝硬変であった。アミノピリンのクリアランスは、1.6～9.3mL/min の範囲であった。
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 解析対象例：8 例

解析方法：
人口統計学的及び他のベースライン特性：
人口統計学的及び他のベースライン特性のデータについては平均値及び標準偏差（SD）を算出した。

PK データ：
血漿中イロプロスト濃度及び PK パラメータの平均値及び SD を算出した。

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 PKの結果

イロプロストのPKパラメータを表 2.7.6.6-1に示す。

イロプロスト 1ng/kg/min を肝機能障害患者に 60 分間静脈内投与したときの投与終了時の C_{ss} の平均値±SDは93±31pg/mL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($t_{1/2\beta}$)は28±24分（平均値±SD）であった。AUC及びCLは、それぞれ125.7±60.4pg·min/ml及び9.8±4.8mL/min/kgであった（いずれも平均値±SD）。

表 2.7.6.6-1 肝機能障害患者を対象としてイロプロスト1ng/kg/minを60分間静脈内投与時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. 1ng/kg/min (N=8)
C_{ss}	pg/mL	93±31
$t_{1/2\beta}$	min	28±24
AUC	pg·min/mL	125.7±60.4
CL	mL/min/kg	9.8±4.8

引用元：5.3.3.3.1 8432/Table 3

2.7.6.6.3 結論

- 年齢でマッチングした健康被験者の成績と比較すると、イロプロストの全身クリアランスは肝機能障害により低下した。
- そのため、肝機能障害患者における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倍高かった。しかし、肝機能障害の重症度とCL低下の間に明確な相関はみられなかった。
- 終末相の消失半減期に肝機能障害の影響はみられなかった。
- 結論として、肝機能障害患者に対するイロプロストの開始用量は、肝機能が正常な患者の投与量の半量が適切であることが示唆された。

2.7.6.7 【国外試験】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）[報告書番号 8148]

参照項目：5.3.3.3.2 8148（試験 87015）

2.7.6.7.1 試験計画

治験の標題：
腎機能障害患者を対象としてイロプロスト 1ng/kg/min を 60 分間静脈内投与したときの薬物動態(PK)試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（ドイツ）

治験期間： 1987 年 4 月～1988 年 4 月	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相

目的：
本試験の目的は、重症度の異なる腎機能障害患者を対象として、腎機能障害がイロプロストの PK に与える影響を検討することであった。

試験方法：
本試験は、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ときの PK を検討する単施設、非盲検、非対照試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 52101 であった。
イロプロスト（0.1%生理食塩液／1%エタノールを含むイロプロスト 100μg/mL 溶液、pH8.3）は生理食塩液で用時希釈し、1ng/kg/min を 60 分間静脈内投与した。

診断と選択基準：
出血傾向のない腎機能障害患者（Quick 法によるプロトロンビン時間の相対比 70%以上）

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン（心拍数、血圧）

PK の評価項目：
イロプロストの PK パラメータ：C_{30}、C_{60}、$t_{1/2}$、MRT、AUC、CL

改訂された SOP に従って、報告書中の C_{30min}、C_{60min} 及び Cl_{tot} の記載方法を本要約中では C_{30}、C_{60} 及び CL に変更した。

被験者数：
21 例（非透析群 10 例、透析群 11 例）
本試験では、腎機能障害患者 21 例（平均年齢 53 歳、年齢範囲 23～74 歳、体重範囲 37～90kg）を単施設で組入れた。このうち、11 例が男性及び 10 例が女性であった。
被験者を血液透析の有無で 2 つの部分集団に分類して解析した。
非透析群：血液透析を受けていない慢性腎機能障害患者（クレアチニン＞2mg/dL）
透析群：血液透析を受けている慢性腎機能障害患者

ベースラインのクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）は、非透析群及び透析群でそれぞれ 0.29±0.12 及び 0.16±0.05mL/min/kg であった〔いずれも平均値±標準偏差（SD）〕。喫煙者は 9 例（非透析群 6 例、透析群 3 例）であった。
21 例全例が治験薬の投与を受け、21 例全例について安全性成績を記録した。
治験実施計画書では、静脈内投与の反対側静脈から PK 用の血液検体を採取することが規定されていたが、技術的な問題によりいくつかの検体は静脈内投与と同側静脈から採取された。これらの検体では明らかに血漿中イロプロスト濃度が高かった。そのため、非透析群 2 例及び透析群 2 例を PK 解析

対象から除外した。更に、定量下限値を超える血漿中イロプロスト濃度を検出できたのが 1 時点（投与終了 5 分後）のみであった非透析群の 1 例、及び技術的な問題により静脈内投与時間が 50 分間となった透析群の 1 例を、いずれも PK 解析対象から除外した。

安全性解析対象例：　21 例（非透析群 10 例、透析群 11 例）
PK 解析対象例：　15 例（非透析群 7 例、透析群 8 例）

解析方法：

人口統計学的及び他のベースライン特性：
腎機能に関連するベースライン値について、平均値及び SD を算出した。

PK データ：
血漿中イロプロスト濃度及び PK パラメータの要約統計量を算出した。個々の被験者の血漿中イロプロスト濃度推移を示した。透析群と非透析群の PK パラメータを比較するために、Kruskal-Wallis 法を用いて解析した。また、CL_{CR} とイロプロストの全身クリアランス（CL）について、群間比較のために箱ひげ図を作成し、被験者ごとに相関を検討するために散布図を作成した。

2.7.6.7.2　成績

2.7.6.7.2.1　安全性の結果

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）として被験者の自覚所見を収集した。TEAE を報告した被験者は非透析群 6 例及び透析群 3 例であった。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）、注射部位の灼熱感（非透析群 1 例及び透析群 1 例）並びに注射部位の局所刺激感（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。

イロプロスト 1ng/kg/min の 60 分間静脈内投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.7.2.2　PK の結果

被験者ごとの血漿中イロプロスト濃度推移を血液透析の有無別に図 2.7.6.7-1 に示す。イロプロストの PK パラメータを表 2.7.6.7-1 に示す。また、イロプロストの CL と CL_{CR} の相関図を図 2.7.6.7-2 に示す。

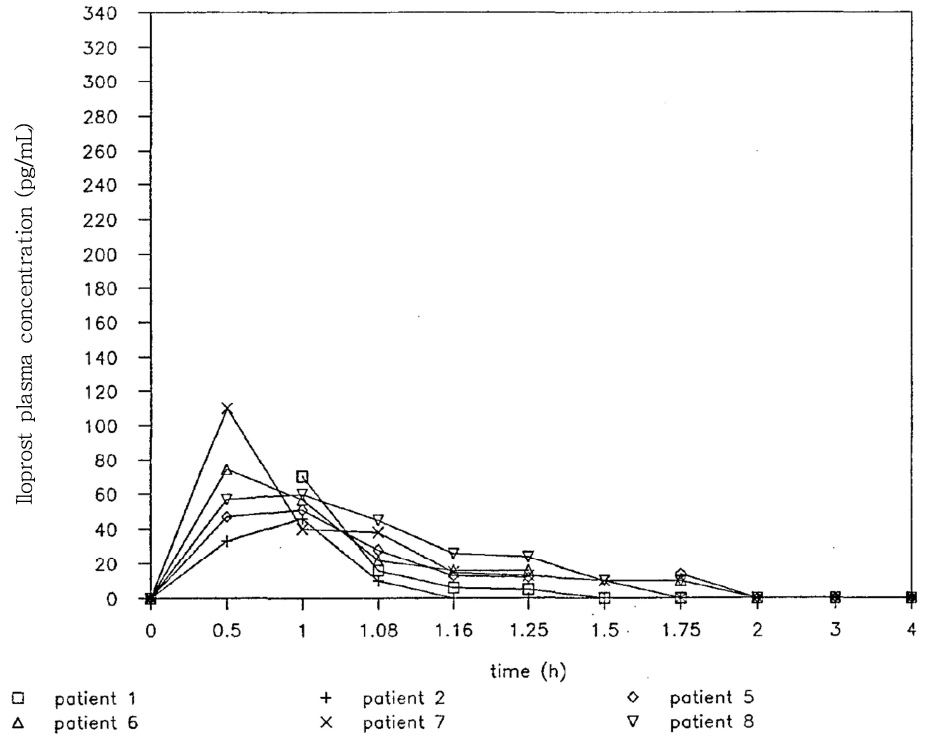
非透析群の血漿中イロプロスト濃度は、投与開始 30 分後では 13～110pg/mL、投与開始 60 分後では 36～70pg/mL であった。消失はすべての被験者で二相性であり、$t_{1/2}$ はα相及びβ相でそれぞれ 0.05～0.08 及び 0.37～1.3 時間であった。AUC は 13.3～75.8pg·h/mL、partial AUC はα相で 13.2～66.0pg·h/mL（total AUC の 55%～99.3%に相当）、β相で 0.1～30.3pg·h/mL（total AUC の 0.7%～45%）であった。CL は 13.2～25.8mL/min/kg であった。

透析群の血漿中イロプロスト濃度は、投与開始 30 分後では 62～320pg/mL、投与開始 60 分後では 114～320pg/mL であった。8 例中 6 例の消失は二相性であり、2 例では三相性であった。$t_{1/2}$ 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、partial AUC はα相で 78～314pg·h/mL（total AUC の 53.9%～99.3%）、β相で 1～78pg·h/mL（total AUC の 0.5%～46.1%）、γ相で 115 及び 21pg·h/mL（total AUC の 35.1%及び 6.1%）であった。CL は 2.6～8.0mL/min/kg であった。

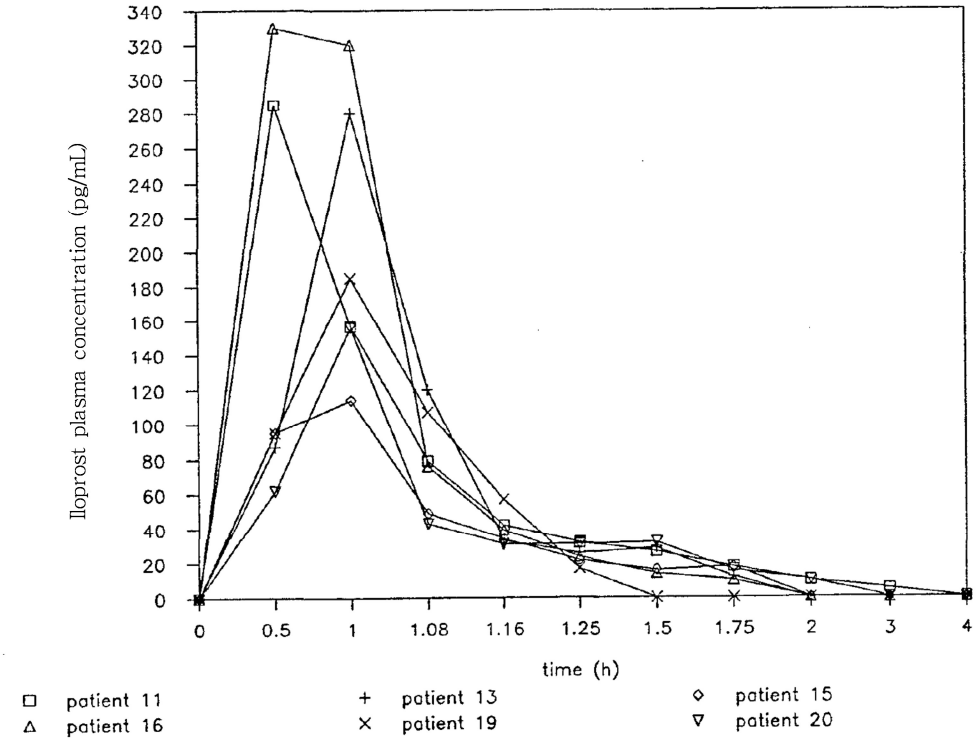
透析群と非透析群の間で統計学的な有意差が認められた PK パラメータは、C_{30}、C_{60}、AUC 及び CL であった。$t_{1/2}$ には統計学的に有意な差は認められなかった。

イロプロストの CL と CL_{CR} に明確な相関は認められなかったが、両群の CL の個別値には明確な乖離がみられた（図 2.7.6.7-2）。

＜非透析群＞



＜透析群＞



引用元：5.3.3.3.2 8148/Fig. 1

図 2.7.6.7-1 腎機能障害患者を対象としたイロプロスト 1ng/kg/min 60 分間静脈内投与時の被験者ごとの血漿中イロプロスト濃度推移（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.7-1　腎機能障害患者を対象としたイロプロスト 1ng/kg/min 60 分間静脈内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）

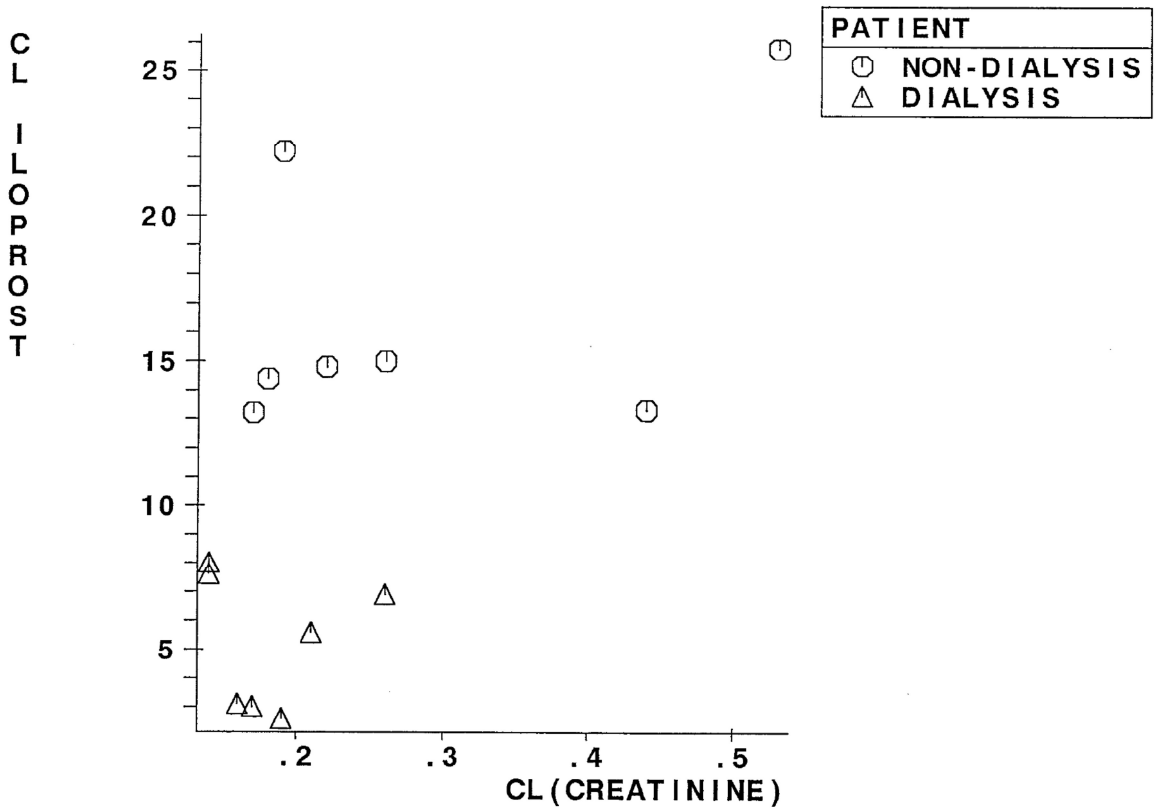
Pharmacokinetic parameters	Unit	Non-dialysis patients (N=7)	Dialysis patients (N=8)	difference statistically significant [a] (α)
C_{60}	pg/mL	51±11 48.5 (36－70)	193±77 157(114－320)	*(0.01)
$t_{1/2}$ (α phase)	h	0.06±0.01 0.06 (0.05－0.08)	0.055±0.005 0.055 (0.05－0.06)	#0.01
$t_{1/2}$ (β phase)	h	0.64±0.35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

－: not determined or not calculated.

a: Statistical comparisons were carried out on the median parameter by Kruskal-Wallis-testing.
*; significant, #; not significant

b: n=2, individual values

引用元：5.3.3.3.2　8148/Table 1, 5, 6



クリアランスの単位：mL/min/kg

引用元：5.3.3.3.2 8148/Fig. 3

図 2.7.6.7-2 腎機能障害患者を対象としたイロプロスト 1ng/kg/min 60 分間静脈内投与時の血漿中イロプロストの CL と CL_{CR} の個別値分布（PK 解析対象集団）

2.7.6.7.3 結論

- 忍容性については、特に透析患者で血漿中イプロスト濃度が高かったにもかかわらず（最大値 320pg/mL）、イロプロスト投与を受けた腎機能障害患者には、治験薬の減量又は一時中断を要する高度の有害事象は認められなかった。
- 非透析患者の PK プロファイルは、健康被験者と同様であった。イロプロストの CL は、非透析患者で 17.0±5.0mL/min/kg、透析患者で 5.2±2.2mL/min/kg であった（平均値±SD）。
- 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 であり、そのため血漿中イロプロストの PK は、他の 2 つの部分集団とは明らかに異なっていた。
- イロプロストの CL と CL_{CR} に、明確な相関は認められなかった。腎機能障害患者に対するイロプロストの CL 低下の指標として、CL_{CR} を用いることはできないことが確認された。
- 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クリアランスが低下し、血漿中イロプロスト濃度が高く、AUC が大きくなった。これらの患者では、イロプロスト投与量の減量が必要な場合がある。

2.7.6.8 【国外試験】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）［報告書番号 A646］

参照項目：5.3.3.4.1 A646（試験 89206）

2.7.6.8.1 試験計画

治験の標題：
イロプロスト静脈内投与とジゴキシンとの相互作用試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（フランス）

治験期間：
1988 年 1 月 22 日～1989 年 12 月 27 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：
本試験の目的は、Fontaine 分類でステージⅢ又はⅣの末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）患者を対象として、ジゴキシンの薬物動態（PK）に与えるイロプロスト静脈内投与の影響を検討することであった。

試験方法：
本試験は、PAOD 患者を対象にイロプロスト反復静脈内投与がジゴキシンの PK に及ぼす影響を検討する単施設、非盲検試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 52101 及び 82183 であった。
ジゴキシン（Nativell® 0.25mg 錠）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 日まで 1 日 6 時間静脈内投与した。第 8 日は 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。第 9～第 10 日は同様に投与し、被験者ごとに最大耐量を決定した。第 11～第 28 日は決定したイロプロストの最大耐量を 6 時間静脈内投与した。

診断と選択基準：
40～85 歳の心不全治療のためにジゴキシン投与を受けている Fontaine 分類でステージⅢ又はⅣの PAOD 患者

安全性の評価項目：
有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン（脈拍数、血圧）、心電図

PK の評価項目：
血漿中ジゴキシン濃度
ジゴキシンの PK パラメータ：AUC、C_{max}、t_{max}

被験者数：
11 例
本試験では、PAOD 患者 11 例を単施設で組入れた。そのうち、3 例は治験実施計画書からの逸脱により解析から除外されたため、安全性解析対象は 8 例（男女各 4 例、平均年齢 66.12 歳、年齢範囲 40～82 歳、平均身長 162.88cm、平均体重 65.25kg）であった。そのうち、非喫煙者は 2 例、喫煙者は 6 例であった。また、1 例の血液検体を正しく取り扱えなかったため、本被験者は PK 解析対象から除外した。
安全性解析対象例： 8 例
PK 解析対象例： 7 例

解析方法：
連続変数については要約統計量を算出した。投与日ごとのデータの比較は、連続変数には Mac Neman

検定又はCochranのQ検定を用いた。カテゴリー変数には、データが正規分布の場合は対応のあるt検定又は反復測定分散分析を用い、正規分布でない場合はWilcoxon検定又はFriedman検定を用いた。

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 安全性の結果

第8～第28日（イロプロストの投与期間）に発現した有害事象を収集した。

有害事象は第8日及び第9日では8例全例に認められ、第8～第10日に発現割合が高く、その後は減少傾向を示し、第28日の発現割合は25.5%（2例）であった。

ほとんどの有害事象は、頭痛又は悪心であった。なお、1例には狭心症が、また、他の1例には第16日に血圧低下が認められた。

臨床検査値では、第1日（ジゴキシンの投与開始日）と第28日（イロプロストの投与終了後）の結果に差は認められなかった。

バイタルサインについて、各投与日の平均値を比較した結果、血圧（収縮期及び拡張期）には差は認められず、脈拍数は第19日及び第20日でわずかに高かった。各測定値の比較では、血圧（収縮期及び拡張期）は投与0時間（投与開始時）及び投与6時間後（投与終了時）での変化が大きかったが、脈拍数に大きな変化は認められなかった。第1日と第28日の比較では、拡張期血圧のみに差が認められた。

上記以外の身体所見及び心電図において、第1日と第28日の間で差は認められなかった。

2.7.6.8.2.2 PKの結果

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日及び第24日の朝8時～午後6時まで8回ずつ採取した。

各投与日の午前8時における血漿中ジゴキシン濃度を表 2.7.6.8-1に示す。また、第4日と第24日の各測定時点における血漿中ジゴキシン濃度を表 2.7.6.8-2 に、PK パラメータを表2.7.6.8-3にそれぞれ示す。

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認められず、イロプロストの投与前後での血漿中濃度の時間推移にも差は認められなかった。また、ジゴキシンのPKパラメータも、イロプロストの投与前後で差は認められなかった。

表 2.7.6.8-1 血漿中ジゴキシン濃度推移〔平均値±標準偏差（SD）（最小値－最大値）〕（PK 解析対象集団）

Study day	Number of patients	Plasma digoxin level (ng/mL)
Day 3	6 [a]	0.78±0.32 (0.52－1.25)
Day 4	7	0.90±0.42 (0.50－1.50)
Day 5	7	1.00±0.50 (0.52－1.70)
Day 10	7	1.11±0.38 (0.81－1.55)
Day 17	6 [b]	1.15±0.68 (0.60－2.30)
Day 24	7	1.01±0.53 (0.64－1.25)
Day 25	7	1.00±0.54 (0.44－1.85)
Day 29	7	1.01±0.64 (0.28－2.05)
Day 30	7	1.23±1.15 (0.27－3.20)
Day 31	6 [b]	1.05±0.67 (0.34－2.15)

a: No digoxin concentration was noted on the CRF of patient No. 8.

b: No digoxin concentration was noted for patient No. 11.

引用元：5.3.3.4.1 A646/Table in section 3.4.1

表 2.7.6.8-2 第 4 日と第 24 日における血漿中ジゴキシン濃度比較（平均値）（PK 解析対象集団）

Time	Number of patients	Plasma digoxin level (ng/mL)		t [a]
		Day 4	Day 24	
8 AM	7	0.90	0.99	1.22
9 AM	7	1.98	1.30	1.63
10 AM	7	1.69	1.88	0.62
11 AM	7	1.59	1.67	0.26
12 AM	7	1.48	1.73	1.51
2 PM	7	1.25	1.40	1.31
4 PM	7	1.19	1.22	0.24
6 PM	7	1.26	1.45	1.17
		Day 5	Day 25	
8 AM	7	1.03	1.02	0.37

a: Student's t-test carried out on matched series.

引用元：5.3.3.4.1 A646/Table in section 3.4.2

表 2.7.6.8-3 第 4 日と第 24 日における血漿中ジゴキシンの PK パラメータ（平均値±SD）（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic parameters	Unit	Number of patients	Day 4	Day 24
AUC(0-24)	ng·h/mL	7	30.10±12.25	31.92±16.51
C_{max}	ng/mL	7	2.57±1.34	2.50±1.26
t_{max}	h	7	3.14±3.24	3.86±2.85

引用元：5.3.3.4.1 A646/section 3.4.2

2.7.6.8.3　結論

試験期間をとおして、ジゴキシンのPKに変化は認められなかった。投与日ごとの血漿中ジゴキシン濃度の比較では差は認められず、イロプロスト投与前後（第4日と第24日）の24時間の測定の比較でも、統計学的に有意な差はなかった。

2.7.6.9 【国外試験】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）［報告書番号 8412］

参照項目：5.3.3.4.2 8412（試験 87123）

2.7.6.9.1 試験計画

治験の標題： 健康被験者を対象としてイロプロストとニフェジピン、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を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照試験	
治験責任医師： [redacted]	
実施医療機関：1 施設 [redacted]（オーストリア）	
治験期間： 1987 年 9 月～1988 年 9 月	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
目的： 本試験の目的は、イロプロストと頻用される経口薬であるニフェジピン（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）との薬物相互作用を検討することであった。	
試験方法： 本試験は、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を経口投与で単回併用投与したときの薬物相互作用を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 52101 であった。 本試験では、被験者を 4 つの投与順に無作為に割付け、イロプロスト（バイアル、水溶液 1mL 中にイロプロスト 0.1mg を含有）とニフェジピン（アダラート®、20mg カプセル）、硫酸メピンドロール（Corindolan®、5mg 錠）、ペントキシフィリン（Trental®、400mg 錠）又はプラセボ錠を単回併用投与した。 各投与期において、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）の通常臨床用量を投与した 1 時間後に、生理食塩液を静脈内投与にて 1 時間投与した。その後、イロプロスト 1ng/kg/min を 1 時間静脈内投与し、更に 2ng/kg/min に増量し 1 時間投与した。	
診断と選択基準： 健康男性被験者	
安全性の評価項目： 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）	
薬力学的（PD）作用の評価項目： 血行力学的測定（血圧、心拍数、末梢血流、起立反応）、血小板パラメータ（凝集曲線の傾き、最大振幅、曲線下面積、コラーゲン誘導時の潜時及び ADP 誘導時の凝集解離）	
被験者数： 13 例 本試験では、20～37 歳の健康男性被験者 13 例を単施設で組入れた。12 例の被験者を組入れた後、1 例が有害事象（感冒）により試験を中止したため、更に 1 例の被験者を組入れた。 安全性解析対象例： 13 例 PD 解析対象例：12 例	

解析方法：
PD データ：
血行力学的作用は、血圧及び心拍数について各投与期のイロプロスト投与前後の最大変化量を用いて評価した。末梢血流は、各イロプロスト投与（1 及び 2ng/kg/min 投与）のパラメータについて、生理食塩液投与からの変動量を評価した。血小板凝集能は、イロプロスト投与前と各イロプロスト投与終了時の差を評価した。コラーゲンと ADP の用量依存性は、回帰曲線解析により評価した。
各パラメータの比較には分散分析を用いた。

2.7.6.9.2 成績

2.7.6.9.2.1 安全性の結果

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、プラセボで 12 例中 9 例に、ニフェジピン投与で 11 例中 7 例に、硫酸メピンドロール投与で 13 例中 7 例に、ペントキシフィリン投与で 12 例中 10 例にそれぞれ認められた。高度の TEAE は、潮紅（1 例、1 例、0 例及び 2 例：プラセボ、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の順に表示、以下同様）、熱感（1 例、0 例、1 例及び 0 例）、頭痛（2 例、2 例、0 例及び 0 例）、回転性めまい（0 例、0 例、3 例及び 2 例）であった。何らかの処置を必要とする TEAE は認められなかった。

本試験において、臨床検査値に臨床的に問題となるような変動は認められなかった。血小板数は、各投与期の経口投与開始前と比較して静脈内投与終了後に減少する傾向が認められ、その減少はプラセボ投与後に最も大きかった。

2.7.6.9.2.2 PD の結果

バイタルサインの変化を表 2.7.6.9-1 に、末梢血流の変化を表 2.7.6.9-2 に、起立反応の変化を表 2.7.6.9-3 に示す。

心拍数は、生理食塩液投与と比較して、イロプロスト 2ng/kg/min 投与でわずかに増加した。硫酸メピンドロール投与後では、心拍数は最大で約 11bpm 減少した。血圧にはイロプロスト投与後又は併用薬（経口薬）投与後に重要な変化は認められなかった。起立反応（心拍数及び血圧）には、治験薬投与の影響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、イロプロストの投与量に依存する阻害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 誘導血小板凝集の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による血小板凝集能への影響は認められなかった。

表 2.7.6.9-1　バイタルサインの変化〔平均値±標準偏差（SD）〕（PD 解析対象集団）

	Placebo	Nifedipine	Mepindolol [a]	Pentoxifylline
Systolic blood pressure (mmHg)				
Pre value [b]	117.5±9.2	122.7±10.6	118.5±8.6	119±13.2
Maximal change (phase [c])	-14.6 (1)	-20.9 (1)	-18.5 (2)	-13.0 (2)
Diastolic blood pressure (mmHg)				
Pre value	73.6±10.3	75.9±5.4	70.8±11.2	74.6±6.2
Maximal change (phase [c])	-9.8 (3)	-13.2 (2)	-8.5 (3)	-4.8 (1)
Heart rate(bpm)				
Pre value	70.0±10.0	72.9±9.9	74.0±15.1	72.3±10.6
Maximal change (phase [c])	-3.1 (1), 3.1 (3)	9.0 (3)	-11.1 (1 and 2)	-4.1 (1), 4.0 (3)

a: Mepindolol sulphate

b: Before oral intake

c: Infusion phase in which maximal change was observed;
1=saline infusion, 2=iloprost infusion at 1ng/kg/min, 3=iloprost infusion at 2ng/kg/min

引用元：5.3.3.4.2　8412/section 9.1

表 2.7.6.9-2　末梢血流の変化（平均値±SD）（PD 解析対象集団）

	Placebo	Nifedipine	Mepindolol [a]	Pentoxifylline
Right forearm (mL/100g/min)				
Pre value [b]	18.8±4.5	18.5±7.0	19.5±8.8	20.5±6.1
Change (phase 2 vs. 1)	0.8	-0.9	-1.4	-1.1
Change (phase 3 vs. 1)	0.9	1.7	0.6	-2.3
Left forearm (mL/100g/min)				
Pre value [b]	15.9±3.1	16.9±4.4	16.5±5.0	19.1±4.9
Change (phase 2 vs. 1)	1.3	0.6	1.2	-1.7
Change (phase 3 vs. 1)	4.1	2.5	1.7	0.6

a: Mepindolol sulphate

b: During phase 1 (Saline infusion)

引用元：5.3.3.4.2　8412/section 9.2

表 2.7.6.9-3　起立反応の変化（平均値±SD）（PD 解析対象集団）

	Placebo	Nifedipine	Mepindolol [a]	Pentoxifylline
Systolic blood pressure (mmHg)				
Pre value at rest	117.5±9.2	109.1±16.9	118.5±8.8	119.6±13.2
Maximal change (phase 1)	0.9	0.4	-10.8	-0.4
(phase 2)	-0.4	-4.3	-5.4	-5.4
(phase 3)	-10.0	-8.7	-10.4	-11.2
Diastolic blood pressure (mmHg)				
Pre value at rest	73.6±10.3	75.9±5.4	70.8±11.2	74.6±6.2
Maximal change (phase 1)	9.0	3.9	-2.5	6.5
(phase 2)	1.3	1.5	-0.5	0.5
(phase 3)	-5.6	-0.4	-3.1	-5.2
Heart rate (bpm)				
Pre value at rest	70.0±10.0	72.9±9.9	74.0±15.1	72.3±10.6
Maximal change (phase 1)	14.7	15.7	12.0	19.0
(phase 2)	19.5	19.1	14.1	16.5
(phase 3)	18.4	10.5	11.7	14.8

a: Mepindolol sulphate

引用元：5.3.3.4.2　8412/section 9.3

2.7.6.9.3　　結論

健康男性被験者を対象としてイロプロスト 1 及び 2ng/kg/min の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の経口投与を併用した結果、臨床的に問題となる薬力学的薬物相互作用は認められなかった。

2.7.6.10 【国外試験】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）［報告書番号 8168］

参照項目：5.3.3.4.3 8168（試験 88004）

2.7.6.10.1 試験計画

治験の標題：
健康男性被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー法によるイロプロストとカプトプリルの薬物相互作用試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（オーストリア）

治験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
1988 年 4 月 11 日～1988 年 5 月 6 日	

目的：
本試験の目的は、健康男性被験者を対象としてイロプロストとカプトプリルの薬物相互作用を検討することであった。

試験方法：
本試験は、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物相互作用を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 64141 であった。
本試験では、被験者を 2 つの投与順に無作為に割付け、イロプロスト（1mL アンプル、イロプロスト 0.1mg/mL 溶液を含有）静脈内投与開始前に、カプトプリル（Tensobon®、25mg 錠）及びプラセボをクロスオーバー法にてそれぞれ単回投与した。投与間隔は 1 週間とした。

各投与期において静脈内投与開始 1 時間前にカプトプリル 12.5mg（1/2 錠）又はプラセボ錠を 100mL の水を用いて経口投与した。静脈内投与は生理食塩液を 30 分間投与した後、イロプロストの投与量を 0.5、1.0、1.5、2.0ng/kg/min と漸増し、各 30 分間投与した（合計 2.5 時間）。治験薬は朝の空腹時（10 時間以上の絶食後）に投与した。イロプロストは被験者の体重に応じた投与量を生理食塩液で用時調製した。アルコール及びカフェインの摂取並びに喫煙は、試験開始 24 時間前から禁止とした。

診断と選択基準：
健康男性被験者

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）

薬力学的（PD）作用の評価項目：
血行力学的測定（血圧、心拍数）、末梢血流（反応性充血）

被験者数：
10 例
本試験では、健康男性被験者 10 例（平均年齢 26 歳、年齢範囲 21～36 歳、身長範囲 173～185cm、体重範囲 67～87kg）を単施設で組入れた。すべての被験者が規定の投与を受け、試験を完了した。喫煙者は 7 例であった。
安全性解析対象例： 10 例
PD 解析対象例： 10 例

解析方法：
PD データ：
血圧は、各投与期の投与開始前からの最大変化量を評価した。最大変化量の平均値を示し、change-over-model を用いて比較した。心拍数及び末梢血流のパラメータは要約統計量を用いて評価した。

2.7.6.10.2　成績

2.7.6.10.2.1　安全性の結果

安全性解析対象集団（SAF）における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を投与期ごとに表 2.7.6.10-1 に示す。

TEAE はイロプロスト＋プラセボ投与で 9 例、イロプロスト＋カプトプリル投与で 8 例に報告された。発現例数の多かった TEAE は、軽度の頭痛、顔面潮紅及び温感であった。いずれの TEAE も、静脈内投与終了後に消失した。

TEAE の発現割合は、プラセボ又はカプトプリルの単独投与時と比較して、イロプロスト静脈内投与開始後で投与量に依存して高くなったが、プラセボ併用群又はカプトプリル併用群で TEAE の発現割合は同程度であった。認められた TEAE の種類及び割合は、健康被験者を対象とした先行試験と類似していた。

臨床検査値に治験薬投与前後で臨床的に問題となる変動はみられなかった。個々の被験者の検査値は、いずれも正常範囲内であった。

表 2.7.6.10-1 TEAEの要約（SAF）

		Placebo								Captopril							
Phase		Pre	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	Pre	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ
No. of subjects with an AE						2	9	9			1			1	7	8	1
Facial flush	顔面潮紅					1	8	8						1	5	6	
Feeling of warmth	温感					2	7	7						1	4	4	
Headache	頭痛					2	7	8							5	6	
Nausea	悪心						1	1									1
Vomiting	嘔吐																
Pressure in the abdomen	腹部圧迫感										1						
Increase tension of the musculature	筋緊張亢進					1	1	1									
Redness of hands and feet (palmar and plantar)	手足の発赤（手掌及び足底）													1	1	1	
Sudoresis of the feet	足の多汗症						1	1									
Redness of the infusion puncture point	注入部位発赤						1	1									
Pain of the puncture point	注入部位痛							1								1	
Dryness of the mouth	口内乾燥										1						
Outbreak of sweat	多汗																1

Phase
Pre: Pre-dose,
Ⅰ: Captopril or placebo (1.0hr),
Ⅱ: Captopril or placebo + saline infusion (30min),
Ⅲ: Captopril or placebo + iloprost infusion 0.5ng/kg/min (30min),
Ⅳ: Captopril or placebo + iloprost infusion 1.0ng/kg/min (30min),
Ⅴ: Captopril or placebo + iloprost infusion 1.5ng/kg/min (30min),
Ⅵ: Captopril or placebo + iloprost infusion 2.0ng/kg/min (30min),
Ⅶ: After the end of infusion (1.0hr)

引用元：5.3.3.4.3 8168/Table 2

2.7.6.10.2.2 PDの結果

バイタルサインの推移を表 2.7.6.10-2 に、末梢血流量の推移を表 2.7.6.10-3 に示す。

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、イロプロスト投与後に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。さらに、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。

表 2.7.6.10-2 バイタルサインの推移（平均値）（PD解析対象集団）

Phase	Pre	Ⅰ a	Ⅰ b	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ a	Ⅶ b
Placebo										
Systolic blood pressure (mmHg)	117.0	110.2	109.3	113.5	111.5	113.2	116.0	116.3	120.0	120.2
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.0	72.7	74.3	75.7	72.7	74.3	71.2	74.7	80.3	78.7
Heart rate (bpm)	70.8	65.1	61.7	62.8	62.4	62.7	70.1	66.7	61.7	63.6
Captopril										
Systolic blood pressure (mmHg)	118.5	111.8	112.3	111.7	111.2	112.2	117.0	120.7	119.0	116.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.5	73.3	71.3	72.5	71.8	72.3	71.2	75.8	76.7	76.0
Heart rate (bpm)	68.8	63.9	63.7	61.6	61.3	62.0	69.1	66.1	63.2	62.5

Phase
Pre: Pre-value,
Ⅰ: Captopril or placebo (1.0hr, a: 0-30mim, b: 30-60min),
Ⅱ: Captopril or placebo + saline infusion (30min),
Ⅲ: Captopril or placebo + iloprost infusion 0.5ng/kg/min (30min),
Ⅳ: Captopril or placebo + iloprost infusion 1.0ng/kg/min (30min),
Ⅴ: Captopril or placebo + iloprost infusion 1.5ng/kg/min (30min),
Ⅵ: Captopril or placebo + iloprost infusion 2.0ng/kg/min (30min),
Ⅶ: After the end of infusion (1.0hr, a: 0-30mim, b: 30-60min)

引用元：5.3.3.4.3 8168/Table 3a, 3b

表 2.7.6.10-3 末梢血流量の推移（平均値）（PD 解析対象集団）

Phase	Pre	Ⅰ		Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	
		a	b						a	b
Treatment placebo + iloprost	19.57	18.60	19.00	19.50	19.64	19.33	19.50	20.00	20.40	19.80
Treatment captopril + iloprost	17.70	15.24	15.64	16.56	14.86	15.85	16.75	17.56	17.42	16.94
Treatment placebo + iloprost Series 1	17.74	16.60	17.80	17.00	17.28	17.46	17.60	17.20	18.00	18.80
Treatment captopril + iloprost Series 1	19.20	15.28	14.88	15.32	13.72	13.30	14.50	15.92	16.84	15.48
Treatment placebo + iloprost Series 2	21.40	20.60	20.20	21.20	22.00	21.20	21.40	22.80	22.80	20.80
Treatment captopril + iloprost Series 2	16.20	15.20	16.40	17.80	16.00	18.90	19.00	19.20	18.00	18.40

Unit: mL/100mL tissue/min

Phase
Pre: Pre-value,
Ⅰ: Captopril or placebo (1.0hr, a: 0-30mim, b: 30-60min),
Ⅱ: Captopril or placebo + saline infusion (30min),
Ⅲ: Captopril or placebo + iloprost infusion 0.5ng/kg/min (30min),
Ⅳ: Captopril or placebo + iloprost infusion 1.0ng/kg/min (30min),
Ⅴ: Captopril or placebo + iloprost infusion 1.5ng/kg/min (30min),
Ⅵ: Captopril or placebo + iloprost infusion 2.0ng/kg/min (30min),
Ⅶ: After the end of infusion (1.0hr, a: 0-30mim, b: 30-60min)

引用元：5.3.3.4.3 8168/Table 4

2.7.6.10.3 結論

健康男性被験者に臨床推奨用量のイロプロストとカプトプリルを併用投与した結果、顕著な血圧低下は認められず、忍容性は良好であった。イロプロスト併用により心拍数に変化はみられなかった。

イロプロストとカプトプリルの併用は、末梢血流に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.6.11 【国外試験】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）［報告書番号 AD19］

参照項目：5.3.3.4.4 AD19（試験 ME91029）

2.7.6.11.1 試験計画

治験の標題：
若年健康男性被験者を対象としてイロプロスト 0.5、1.0 及び 2.0ng/kg/min を単独で各 1 時間静脈内投与したとき、及びアセチルサリチル酸 0、10、30、100 及び 300mg 1 日 1 回 8 日間の経口投与と併用投与したときのイロプロストの血漿中濃度及びクリアランスを検討する無作為化、群間比較試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（ドイツ）

治験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
1991 年	

目的：
本試験の目的は、イロプロスト静脈内投与とアセチルサリチル酸の反復経口投与との薬物相互作用〔イロプロストの薬物動態（PK）に対するアセチルサリチル酸の影響〕を検討することであった。

試験方法：
本試験は、健康男性被験者を対象としてイロプロストを単独で静脈内投与したときとプラセボ又はアセチルサリチル酸の反復経口投与と併用投与したときの薬物相互作用を検討する単施設、無作為化、群間比較試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 91191 であった。
本試験では、被験者をプラセボ又はアセチルサリチル酸（錠剤）10、30、100、300mg のいずれかの 5 つの投与群に無作為に割付け、1 日 1 回 8 日間経口投与した。イロプロスト（1mL アンプル、イロプロスト 100μg を含有）は、50mL の生理食塩液で用時調製し、第 8 日の経口投与 1 時間後に静脈内投与を開始し、0.5、1.0 及び 2.0ng/kg/min を 1 時間ずつ持続投与した（計 3 時間、210ng/kg）。

診断と選択基準：
18～45 歳の健康男性被験者

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数）

PK の評価項目：
イロプロストの PK パラメータ：CL

被験者数：
40 例
本試験では、健康男性被験者 40 例を単施設で組入れた。すべての被験者が投与を完了した。
PK 解析対象例：40 例

解析方法：
PK データ：
血漿中イロプロスト濃度及びクリアランス（CL）について、平均値及び標準偏差（SD）を算出した。投与群別及びイロプロストの注入速度別のイロプロストの CL は、分散分析により比較した。

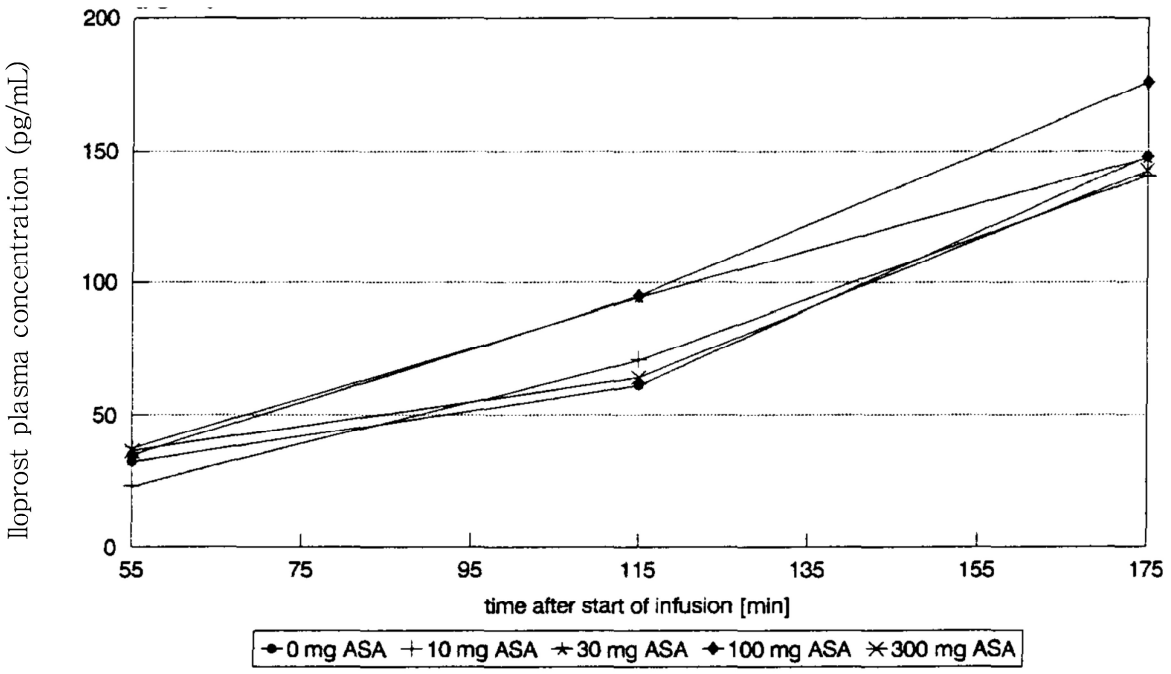
2.7.6.11.2　成績

2.7.6.11.2.1　PKの結果

イロプロストの血漿中濃度推移を投与群別に図 2.7.6.11-1 及び表 2.7.6.11-1 に示す。また、イロプロストの CL を表 2.7.6.11-2 に示す。

血漿中イロプロスト濃度と投与量に、線形の相関が認められた。CL は 3 時間の静脈内投与中に変化せず、用量依存性は認められなかった。

アセチルサリチル酸の投与量と血漿中イロプロスト濃度に統計学的に有意な相関は認められなかった。アセチルサリチル酸 10～300mg/day の投与はイロプロストの CL に影響を及ぼさなかった。



ASA: acetylsalicylic acid

Plasma levels below quantitative limit were not considered.

引用元：5.3.3.4.4　AD19/Text Figure 1

図 2.7.6.11-1　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際の血漿中イロプロスト濃度(平均値)(PK 解析対象集団)

表 2.7.6.11-1 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際の血漿中イロプロスト濃度（平均値±SD、単位：pg/mL）（PK解析対象集団）

Iloprost infusion rate (ng/kg/min) [time after start of infusion]	Placebo	Acetylsalicylic acid dose			
		10mg	30mg	100mg	300mg
0.5 [1st hour]	N=4 32.1±10.1	N=2 23.3±0.5	N=7 37.2±10.5	N=6 34.6±7.2	N=6 36.1±14.9
1.0 [2nd hour]	N=8 61.1±14.2	N=8 70.8±27.9	N=7 94.4±28.6	N=8 94.9±53.4	N=8 64.2±18.2
2.0 [3rd hour]	N=8 148.0±41.4	N=8 140.4±30.9	N=7 147.6±59.1	N=8 175.7±37.0	N=8 142.6±39.5

Numbers of subjects with plasma levels above quantitative limit for calculations of means and standard deviations are displayed in upper lines, and plasma levels of iloprost in means±standard deviations in lower lines.

引用元：5.3.3.4.4 AD19/Table 1, 3, 4, 5, 6

表 2.7.6.11-2 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際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) [time after start of infusion]	Placebo	Acetylsalicylic acid dose			
		10mg	30mg	100mg	300mg
0.5 [1st hour]	N=4 16.8±5.4	N=2 21.5±0.5	N=7 14.6±5.2	N=6 14.9±2.8	N=6 16.0±6.5
1.0 [2nd hour]	N=8 17.3±4.6	N=8 16.4±6.9	N=7 11.7±4.4	N=8 13.9±7.6	N=8 16.9±6.0
2.0 [3rd hour]	N=8 14.4±3.6	N=8 15.1±4.4	N=7 18.8±16.9	N=8 12.0±3.2	N=6 14.8±3.2

Numbers of subjects with plasma levels above quantitative limit for calculations of total clearance are displayed in upper lines, and total clearance of iloprost in means±standard deviations in lower lines.

引用元：5.3.3.4.4 AD19/Table 2, 7

2.7.6.11.3 結論

- 併用投与したアセチルサリチル酸の用量範囲（0～300mg/day）において、血漿中イロプロスト濃度は用量比例性を示した。
- イロプロストのCLにアセチルサリチル酸投与の影響は認められなかった。
- イロプロスト静脈内投与とアセチルサリチル酸（最大300mg/day）経口投与の併用による薬物動態学的薬物相互作用は認められなかった。

2.7.6.12 【国外試験】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）［報告書番号 7564-100］

参照項目：5.3.4.1.1 7564-100（試験 C200-004）

2.7.6.12.1 試験計画

治験の標題：
健康男性及び女性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（QTc 間隔延長）への影響を検討するためのプラセボ及び陽性対照、第 I 相試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（米国）

治験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
最初の被験者の入院日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の退院日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	

目的：
主要目的
健康男性及び女性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 12 誘導心電図パラメータに対する影響を、被験者ごとに補正した QT（QTcI）間隔の変化を主要評価項目として検討することであった。
副次目的
･イロプロスト吸入投与時の薬物動態（PK）と QTcI 間隔との関連の検討
･イロプロスト（最大耐量）吸入投与時の安全性及び忍容性の検討

試験方法：
本試験は、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安全性、PK 及び薬力学的（PD）作用を検討する単施設、無作為化、部分的二重盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験であった。治験薬のバッチ番号は、イロプロストが 41022、プラセボが 41001 及び陽性対照薬であるモキシフロキサシンが 2500KXP であった。
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まで用量漸増法で 6 回投与（5.0＋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、Profile Therapeutics, plc）を用いて吸入投与した。使用したイロプロスト吸入液は 1 種類（3mL アンプルに封入した 2mL 溶液、10μg/mL）であったため、用量の増加に伴い吸入時間は長くなった。モキシフロキサシン（400mg 錠）は単回経口投与した。
イロプロスト最大耐量群とプラセボ群の吸入投与は二重盲検下で実施した。モキシフロキサシン群及びイロプロスト固定用量群では二重盲検法を採用できなかったが、主要評価項目を含むすべての心電図パラメータは中央測定施設においてデジタルデータとして盲検下で解析された。
イロプロスト濃度測定用血漿検体は、イロプロスト固定用量群及び最大耐量群の全例及びプラセボ群の被験者から 6 回目の吸入投与前、投与中間時点、投与終了時、投与終了 5、15 及び 60 分後に採取した。

診断と選択基準：
年齢 18～45 歳、登録時の QTc が男性≦450msec、女性≦470msec、身長及び体重が Metropolitan Height and Weight tables (1999) の－10%～＋20%の範囲である非喫煙（治験開始前 6 ヵ月以内に喫煙していない）の健康男性又は女性

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（実施医療機関測定）、身体所見

PK の評価項目：
イロプロストの PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC、λ_z、$t_{1/2}$

なお、改訂された SOP に従って、報告書中の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の記載方法を本要約中ではそれぞれ AUC(0-t_{last})及び AUC に変更した。

PD の評価項目：
12 誘導心電図（中央判定）

被験者数：
計画時：160 例（各群 40 例）
被験者数の設定根拠
本試験の被験者数は、心電図により安全性を評価した先行試験に基づき設定した。検定感度（QTc 間隔についてベースラインから 5～10msec のわずかな延長を検出可能かどうか）の検討のために、陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた。
プラセボとイロプロストの 1:1 の無作為割付けで、QTcF のベースラインからの変化の平均値（msec）がプラセボ－1.00、イロプロスト 5、共通標準偏差 7.9 の場合、QTc のベースラインからの変化に対するイロプロストの影響がないと仮定した。有意水準を両側 5%、検出力を 80%とした場合、被験者数は 1 群 40 例、合計 160 例と算出された。

解析時：161 例
本試験では、全体で 161 例の被験者（男性 80 例、女性 81 例、平均年齢 25 歳、年齢範囲 18～47 歳）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 例が試験を中止した。中止理由は、イロプロスト固定用量群の 1 例は同意撤回（5 回目の投与後）、イロプロスト固定用量群及びイロプロスト最大耐量群の各 1 例は、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）であった。
安全性解析対象例：　161 例
（モキシフロキサシン群 40 例、イロプロスト固定用量群 40 例、最大耐量群 41 例、プラセボ群 40 例）
PK 解析対象例：　93 例
（イロプロスト固定用量群 38 例、イロプロスト最大耐量群 39 例、プラセボ群 16 例）
PD 解析対象例：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、最大耐量群 41 例、プラセボ群 40 例）

解析方法：
安全性データ：
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合について、MedDRA 用語を用いて要約した。その他の安全性のデータについては要約統計量を示した。

PK データ
血漿中イロプロストの PK パラメータの要約統計量を算出した。イロプロスト投与量と C_{max} 又は AUC(0-t_{last})の個別分布図を示した。

PD データ
心電図パラメータ及びベースラインからの変化について、要約統計量及び信頼区間（CI）を算出した。プラセボとの差について 95%CI を示した。異常値の割合を投与群別に要約した。心電図パラメータについて、各投与群のベースラインからの変化量を分散分析によりプラセボ群と比較した。多重比較は Tukey-Kramer 法により調整した。

QTc パラメータ（QTcI、QTcF 及び QTcB）の最大変化量と C_{max} 又は血漿中イロプロスト濃度の相関図を示した。

2.7.6.12.2 成績

2.7.6.12.2.1 安全性の結果

安全性解析対象集団（SAF）における TEAE の要約を表 2.7.6.12-1 に、治験薬と関連のある TEAE の要約を表 2.7.6.12-2 に示す。

全体で 617 件の TEAE が報告され、そのうち軽度が 565 件、中等度が 52 件であり、高度の TEAE は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。

投与群別では、モキシフロキサシン群では 2 件の TEAE が報告され、重症度はいずれも軽度であった。イロプロスト固定用量群では 158 件の TEAE が報告され、そのうち軽度が 156 件、中等度が 2 件であった。イロプロスト最大耐量群では 386 件の TEAE が報告され、軽度が 337 件、中等度が 49 件であった。プラセボ群では 71 件の TEAE が報告され、軽度が 70 件、中等度が 1 件であった。イロプロスト最大耐量群では固定用量群と比較して、中等度の TEAE の件数が多かった。

治験薬との関連は、全体ではおそらく関連ありが 482 件、関連あるかもしれないが 83 件、おそらく関連なしが 52 件であった。内訳は、モキシフロキサシン群では関連あるかもしれないが 1 件及びおそらく関連なしが 1 件であった。イロプロスト固定用量群ではおそらく関連ありが 136 件、関連あるかもしれないが 11 件及びおそらく関連なしが 11 件であった。イロプロスト最大耐量群ではおそらく関連ありが 323 件、関連あるかもしれないが 48 件及びおそらく関連なしが 15 件であった。プラセボ群では、おそらく関連ありが 23 件、関連あるかもしれないが 23 件及びおそらく関連なしが 25 件であった。

発現例数が多かった TEAE は、頭痛、浮動性めまい、悪心、胸部不快感、咳嗽及び潮紅であった。

有害事象により試験を中止した被験者は 2 例であった。1 回目の投与開始後に、イロプロスト固定用量群の 1 例に咳嗽、イロプロスト最大耐量群 1 例に一過性で無症候性の発作性心房粗動が認められ、試験を中止した。いずれも重症度は中等度であり無処置で消失した。

臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.12-1 TEAEの要約（SAF）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)		Moxifloxacin (N=40)	Iloprost fixed (N=40)	Iloprost MTD (N=41)	Placebo (N=40)
Number of TEAEs		2	158	386	71
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
Ear congestion	耳閉	0	1 (2.5)	0	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (2.4)	0
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (2.4)	0
EYE DISORDERS	眼障害				
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (2.5)	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (4.9)	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	1 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.5)	0	0
Fatigue	疲労	0	1 (2.5)	0	2 (5.0)
Loose stools	軟便	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)
Nausea	悪心	1 (2.5)	3 (7.5)	12 (29.3)	0
Oesophageal discomfort	食道不快感	0	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				
Application site erythema	適用部位紅斑	0	1 (2.5)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	11 (27.5)	15 (36.6)	0
Chest pain	胸痛	0	2 (5.0)	2 (4.9)	1 (2.5)
Fatigue	疲労	0	1 (2.5)	0	2 (5.0)
Feeling abnormal	異常感	0	0	1 (2.4)	0
Feeling hot	熱感	0	3 (7.5)	7 (17.1)	1 (2.5)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)
Venipuncture site bruise	静脈穿刺部位内出血	0	0	1 (2.4)	0
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	0	0	1 (2.4)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	1 (2.4)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (2.4)	0
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	0	0	0	2 (5.0)
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	1 (2.4)	1 (2.5)
Groin pain	鼠径部痛	0	0	1 (2.4)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	1 (2.5)
Pain in jaw	顎痛	0	0	8 (19.5)	0

表 2.7.6.12-1 TEAEの要約（SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)		Moxifloxacin (N=40) n (%)	Iloprost fixed (N=40) n (%)	Iloprost MTD (N=41) n (%)	Placebo (N=40) n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.5)	8 (20.0)	15 (36.6)	5 (12.5)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	1 (2.4)	0
Headache	頭痛	0	2 (5.0)	20 (48.8)	3 (7.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.5)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)
Somnolence	傾眠	0	0	0	2 (5.0)
Syncope vasovagal	血管迷走神経性失神	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0
Tremor	振戦	0	0	1 (2.4)	0
Trismus	開口障害	0	1 (2.5)	2 (4.9)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
Nervousness	神経過敏	0	0	1 (2.4)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害				
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (2.5)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough	咳嗽	0	7 (17.5)	8 (19.5)	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	1 (2.5)	5 (12.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	3 (7.5)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	1 (2.5)
Pharyngeal hypoaesthesia	咽頭感覚鈍麻	0	1 (2.5)	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	6 (15.0)	1 (2.4)	2 (5.0)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	3 (7.5)	2 (4.9)	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (2.5)	5 (12.2)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
Erythema	紅斑	0	0	1 (2.4)	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (2.5)	2 (4.9)	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
Flushing	潮紅	0	4 (10.0)	14 (34.1)	1 (2.5)
Hot flush	ほてり	0	1 (2.5)	0	0
Pallor	蒼白	0	1 (2.5)	0	0
Petechiae	点状出血	0	0	0	2 (5.0)

MTD: maximum tolerated dose

有害事象はMedDRA/J ver. 16.1を用いて日本語に翻訳した。

引用元：5.3.4.1.1 7564-100/Table 14.3-1a, 14.3-1c

表 2.7.6.12-2 治験薬と関連のあるTEAEの要約（SAF）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)		Moxifloxacin (N=40)	Iloprost fixed (N=40)	Iloprost MTD (N=41)	Placebo (N=40)
Number of treatment related TEAEs		1	147	371	46
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (2.4)	0
EYE DISORDERS	眼障害				
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	0	1 (2.5)	1 (2.4)	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (2.5)	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.5)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (4.9)	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	1 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.5)	0	0
Loose stools	軟便	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)
Nausea	悪心	1 (2.5)	3 (7.5)	12 (29.3)	0
Oesophageal discomfort	食道不快感	0	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	0	11 (27.5)	15 (36.6)	0
Chest pain	胸痛	0	2 (5.0)	2 (4.9)	1 (2.5)
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (2.5)
Feeling abnormal	異常感	0	0	1 (2.4)	0
Feeling hot	熱感	0	3 (7.5)	7 (17.1)	1 (2.5)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.5)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	1 (2.4)	0
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	0	0	0	2 (5.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
Pain in jaw	顎痛	0	0	8 (19.5)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	0	8 (20.0)	15 (36.6)	5 (12.5)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	1 (2.4)	0
Headache	頭痛	0	2 (5.0)	20 (48.8)	3 (7.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.5)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (2.4)	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	1 (2.5)
Tremor	振戦	0	0	1 (2.4)	0
Trismus	開口障害	0	1 (2.5)	2 (4.9)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
Nervousness	神経過敏	0	0	1 (2.4)	0

表 2.7.6.12-2 治験薬と関連のあるTEAEの要約（SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)		Moxifloxacin (N=40) n (%)	Iloprost fixed (N=40) n (%)	Iloprost MTD (N=41) n (%)	Placebo (N=40) n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough	咳嗽	0	7 (17.5)	8 (19.5)	0
Dry throat	咽喉乾燥	0	1 (2.5)	5 (12.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	3 (7.5)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	1 (2.5)
Pharyngeal hypoaesthesia	咽頭感覚鈍麻	0	1 (2.5)	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	6 (15.0)	1 (2.4)	2 (5.0)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	3 (7.5)	2 (4.9)	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (2.5)	5 (12.2)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (2.5)	2 (4.9)	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
Flushing	潮紅	0	4 (10.0)	14 (34.1)	1 (2.5)
Hot flush	ほてり	0	1 (2.5)	0	0
Pallor	蒼白	0	1 (2.5)	0	0

MTD: maximum tolerated dose

有害事象はMedDRA/J ver. 16.1を用いて日本語に翻訳した。

引用元：5.3.4.1.1 7564-100/Table 14.3-1a, 14.3-1b, 14.3-1c

2.7.6.12.2.2　PKの結果

イロプロストのPKパラメータを投与群別に表 2.7.6.12-3に示す。イロプロストの実投与量と血漿中イロプロストの C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の個別値分布をそれぞれ図 2.7.6.12-1 及び図 2.7.6.12-2に示す。

いずれの投与量でも、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よる吸入量の差が考えられた。全体で t_{max} の中央値の範囲は吸入終了5.00～20.0分後であり、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。$t_{1/2}$ は8.70～17.1分（平均値の範囲）であり、血漿中からのイロプロストの消失が速いことが示された。イロプロストの投与量によってはPK解析対象例数が限られていたことから、曝露量の平均値と投与量との間に明確な用量相関性は認められなかったが、イロプロストの投与量の増加に伴うイロプロストのAUC(0-t_{last})の増加傾向が示唆された。

表 2.7.6.12-3　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}	t_{max}[c]	AUC(0-t_{last})	AUC	$t_{1/2}$
			(pg/mL)	(min)	(pg·min/mL)	(pg·min/mL)	(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)

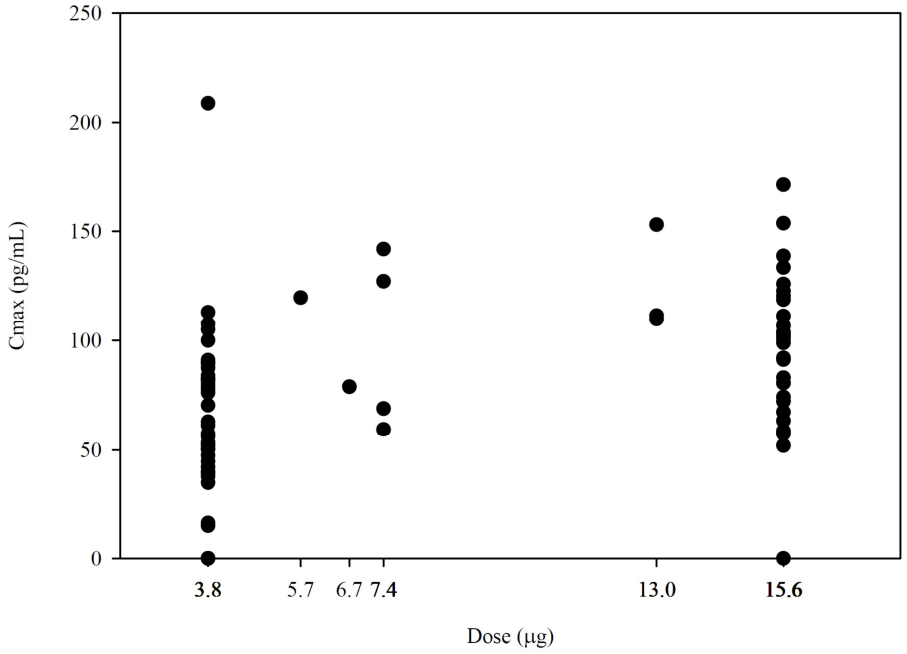
SD: standard deviation

a: Treatment B = Iloprost fixed dose, Treatment C = Iloprost ascending dose to MTD.

b: For Treatment C, dose is MTD at the 6th dose.

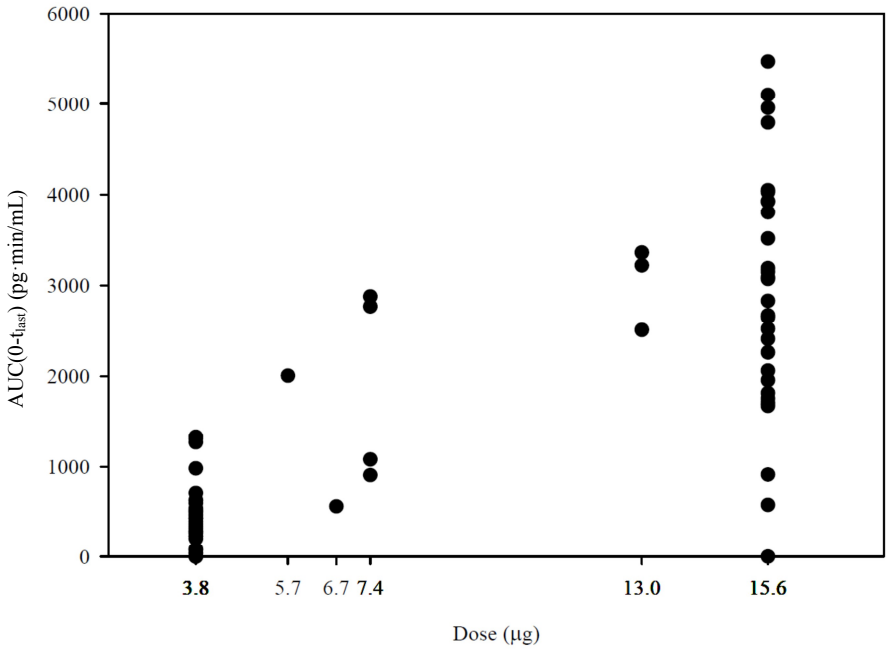
c: For t_{max}, Median (Minimum, Maximum) is shown.

引用元：5.3.4.1.1　7564-100/Table 14.2.2-1



引用元：5.3.4.1.1　7564-100/Figure 11.5-1, Listing 16.2.8-2

図 2.7.6.12-1　イロプロストの実投与量と血漿中イロプロストの C_{max} の個別値分布（PK 解析対象集団）



引用元：5.3.4.1.1　7564-100/Figure 11.5-2, Listing 16.2.8-2

図 2.7.6.12-2　イロプロストの実投与量と血漿中イロプロストの AUC($0\text{-}t_{last}$)の個別値分布（PK 解析対象集団）

2.7.6.12.2.3　　PDの結果

心電図パラメータのベースラインからの変化量及び心電図パラメータの異常値の要約をそれぞれ表 2.7.6.12-4 及び表 2.7.6.12-5 に示す。また、最終投与開始後の QTcI のベースラインからの最大変化量とそれに対応する時点の血漿中イロプロスト濃度の相関を図 2.7.6.12-3 に示す。

イロプロスト固定用量群では、心拍数はベースラインから 2.26bpm 増加したが、臨床的に意味のある変化ではなかった。イロプロスト最大耐量群では、心拍数はベースラインから 3.90bpm 増加し（いずれも変化量の最小二乗平均値、分散分析）、プラセボ群と比較して統計学的に有意な変化であった（p＜0.01、分散分析）。異常値の分析では、頻脈の異常値基準に該当する被験者はプラセボ群と比較してイロプロスト群で多かったが、モキシフロキサシン群でも同様の傾向がみられた。徐脈の異常値は、イロプロスト群又はモキシフロキサシン群のいずれでも認められなかった。イロプロスト群で、心拍数の増加が認められたことから、主要評価である QTc に対する影響の検討では、QTc に対する心拍数の影響を補正した QTcI を用いることとした。

QTcI のプラセボ群との比較では、イロプロスト固定用量群で 1.96msec の延長（－1.50～5.42）、イロプロスト最大耐量群では 2.53msec の延長（－0.83～5.88）であった〔いずれも変化量の最小二乗平均値（95%CI）、分散分析〕。QTcI について、ベースラインからの変化が 60msec を超える被験者又は新たに 500msec を超えた被験者は認められなかった。ベースラインからの変化が 30～60msec であった被験者は、モキシフロキサシン群で 8 例（20%）、イロプロスト固定用量群で 4 例（10%）、イロプロスト最大耐量群で 3 例（7%）であり、プラセボ群では認められなかった。

ST 及び T 波において、イロプロスト群でプラセボ群と比較して重要なベースラインからの変化は認められなかった。なお、モキシフロキサシン群 1 例及びイロプロスト最大耐量群 2 例に T-U 波異常が認められた。PR（固定用量群－1.38msec、最大耐量群－0.56msec）、QRS（固定用量群－0.32msec、最大耐量群－0.04msec）に対するイロプロストの影響はなく（いずれも変化量の最小二乗平均値、分散分析）、異常値も認められなかった。新たな脚ブロックの発現はなかった。また、心再分極に関して性別の影響もみられなかった。

本試験により示された PK/PD の相関（図 2.7.6.12-3）から得られる情報は限定的であるが、QT に血漿中イロプロスト濃度の上昇による影響は認められなかった。イロプロスト群にベースラインからの変化が 30msec を超えた被験者は認められず、QTc に対する PK の明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.6.12-4 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)				
Day 1 [a]	1.3	4.9	6.6	2.6
Day 1 6pm－Day 2 8AM only [b]	-1.3	2.9	5.4	2.6
PR interval (msec)				
Day 1 [a]	-2.7	-1.8	-0.9	-0.4
Day 1 6pm－Day 2 8AM only [b]	0.2	-0.8	0.2	0.3
QRS Interval (msec)				
Day 1 [a]	-0.8	-0.9	-0.7	-0.6
Day 1 6pm－Day 2 8AM only [b]	-0.9	-1.0	-0.7	-0.4
QT Interval (msec)				
Day 1 [a]	0.6	-11.8	-13.5	-9.8
Day 1 6pm－Day 2 8AM only [b]	10.0	-7.1	-10.3	-8.7
QTcI Interval (msec)				
Day 1 [a]	2.7	-2.0	-1.4	-3.9
Day 1 6pm－Day 2 8AM only [b]	5.9	-1.8	-0.7	-3.1
Day 1 maximum value [c]	22.6	17.3	16.8	13.6
QTcB Interval (msec)				
Day 1 [a]	4.2	1.5	3.7	-1.6
Day 1 6pm－Day 2 8AM only [b]	4.8	0.1	3.6	-0.9
Day 1 maximum value [c]	25.4	20.1	23.8	17.8
QTcF Interval (msec)				
Day 1 [a]	3.0	-3.2	-2.3	-4.4
Day 1 6pm－Day 2 8AM only [b]	6.5	-2.5	-1.3	-3.5
Day 1 maximum value [c]	23.0	17.3	17.2	15.6

MTD: maximum tolerated dose

Baseline values are the mean of all serial (i.e., 10x3) ECGs on Day 0 (baseline) and only includes subjects with ECGs.

a: The mean of all ECGs taken on Day 1.

b: The mean of all ECGs from 6PM to 8AM on Day 1.

c: 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

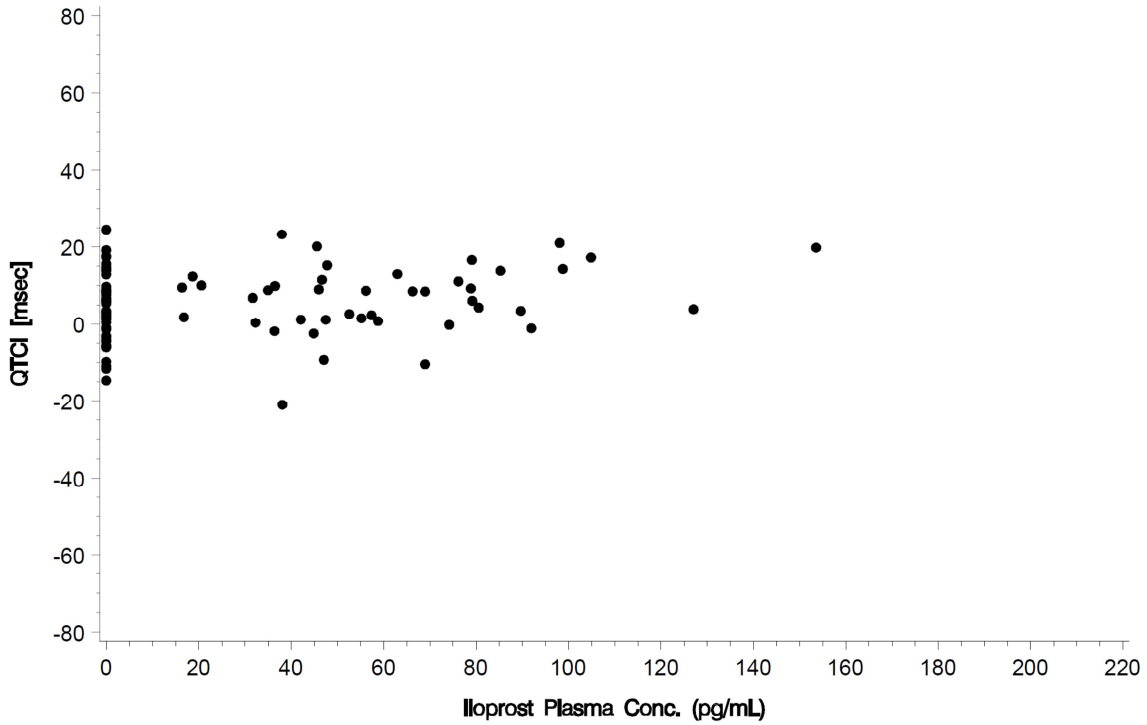
表 2.7.6.12-5 心電図パラメータの異常値の要約〔例数（%）〕（PD 解析対象集団）

	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 (Complete) Degree Heart Block, RBBB & LBBB, MI	0	0	0	0

MTD: maximum tolerated dose

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



引用元：5.3.4.1.1　7564-100/Figure 14.4.3-4

図 2.7.6.12-3　第1日の最終投与開始から投与60分後までのQTcIのベースラインからの最大変化量と血漿中イロプロスト濃度の相関（PD解析対象集団）

2.7.6.12.3　　結論

本試験の主要目的は、健康被験者を対象としてイロプロスト吸入投与後の心電図パラメータをQTcIの変化を主要評価として検討することであった。本試験では、臨床用量・用法及び20μgまでの最大耐量を用いて心再分極及び心電図パラメータに対するイロプロストの影響を検討した。プラセボ対照を用いて自然変動を検討し、陽性対照において5～10msecのQTcの影響を検出できることを確認した。イロプロストの臨床用量である2.5μg及び最大耐量を投与した時、QTcの変化の範囲は－2～＋3msec（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）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。

PK評価の目的は、イロプロスト吸入投与時の全身曝露量を検討することであった。本試験では、イロプロスト吸入投与時の厳密なPKデータを収集することが目的ではなく、心電図と血漿中イロプロスト濃度の関連を検討することが目的であったため、血液検体採取の時期は限定的であった。本試験で検討したすべての用量で、イロプロストのPK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よる吸入量の差、すなわち吸入時間の個体差が考えられた。イロプロスト吸入投与時の経肺吸収は速やかであり、消失半減期は短かった。本試験のPKの結果は先行して実施したイロプロスト5.0μgの吸入投与試験（試験ME98051. 2.7.6.1参照）の結果と一致していた。イロプロストの曝露量〔AUC(0-t_{last})〕は、高用量投与時では低用量投与時（2.5μg）と比較して、全般的に大きかった。しかし、中間用量を投与した被験者数は少なく、特に臨床用量を超えて投与した被験者数は少なかったため、データの解釈には注意を要する。

臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。1 例の被験者で、イロプロスト初回吸入投与（5.0μg）開始後に発作性心房粗動が認められたが、約 60 分以内に無処置にて正常洞調律に回復した。イロプロストの投与量の増加に伴い、有害事象の発現割合が増加する傾向が認められたが、ほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、先行試験で認められたイロプロストの既知の有害事象（頭痛、浮動性めまい、嘔気、胸部不快感、咳嗽及び潮紅）であった。

結論として、イロプロストは心電図パラメータに臨床的に意味のある影響は及ぼさないことが示された。

2.7.6.13 【国外試験】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）［報告書番号 6496］

参照項目：5.3.4.1.2 6496（試験 83250）

2.7.6.13.1 試験計画

治験の標題：
健康男性被験者を対象としてイロプロスト 1 及び 3ng/kg/min を静脈内投与又は 1μg/kg を経口投与したときのイロプロストの血小板機能に及ぼす影響を検討するための第 I 相臨床試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（ドイツ）

治験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
1984 年 1 月～7 月	

目的：
- 健康男性被験者を対象として、イロプロストの基本的な薬物動態（PK）を検討すること。
- イロプロストの血小板機能に及ぼす影響について投与経路及び投与量の関連を検討すること〔アデノシン二リン酸（ADP）及びコラーゲン誘導の血小板凝集、血小板中環状アデノシン一リン酸（cAMP）濃度、並びに血小板凝集抑制反応における *in vitro* 感受性〕。
- イロプロストの反復投与による有害事象の評価（主に凝集抑制作用のタキフィラキシーの評価）

試験方法：
本試験の試験方法は、2.7.6.4 に示した。

診断と選択基準：
非喫煙の健康成人男性

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数）、呼吸抵抗、心電図

PK の評価項目：
本試験の PK 評価項目及び結果は、2.7.6.4 に示した。

薬力学的（PD）作用の評価項目：
ADP 及びコラーゲン誘導の血小板凝集、血小板中 cAMP 濃度、血小板凝集能の *in vitro* 感受性

被験者数：
計画時：6 例
解析時：6 例
本試験では、健康成人男性 6 例（平均年齢 30 歳、年齢範囲 20～39 歳、平均身長 175cm、平均体重 69kg）を単施設で組入れた。6 例全例がすべての治験薬の投与を受け、すべての被験者を解析対象とした。
安全性解析対象例： 6 例
PK 解析対象例： 6 例
PD 解析対象例：6 例

解析方法：
安全性データ：
要約統計量を算出した。

PD データ：

血小板機能及び血行力学的データに対するイロプロストの影響は、投与前値からの変化量を用いて評価した。
凝集曲線の最大値（A_{max}）の比較は、Friedman 検定又は Wilcoxon-Wilcox 検定の対比較を用いて解析した。血小板中 cAMP 濃度の分布は、箱ひげ図で示した。血行力学的データの投与前後の比較は、t 検定を用いて解析した。

2.7.6.13.2 成績

2.7.6.13.2.1 安全性の結果

本試験で認められた有害事象は、1ng/kg/min 静脈内投与時は注入部位赤色線条（3 例）、顔面潮紅（1 例）、頭部圧迫感（1 例）及び頭痛（1 例）、3ng/kg/min 静脈内投与時は顔面潮紅（6 例）、頭部圧迫感（4 例）、頭痛（2 例）、悪心（1 例）、落ち着きのなさ（1 例）、右肩圧迫感（1 例）及び注入部位赤色線条（1 例）であった。また、1μg/kg 経口投与時は顔面潮紅（6 例）及び頭部圧迫感（3 例）であった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であったが、3ng/kg/min 静脈内投与時に報告された顔面潮紅の 2 例は高度と判断された。

心拍数のわずかな増加が静脈内投与中及び経口投与 30 分後までに認められ、収縮期血圧のわずかな上昇が 3ng/kg/min 静脈内投与終了時に認められたが、それ以外の評価項目（呼吸抵抗、心電図及び臨床検査）では、イロプロスト投与後に変化は認められなかった。

2.7.6.13.2.2 PD の結果

イロプロスト投与前後の血小板凝集を表 2.7.6.13-1 に、血小板中 cAMP 濃度を表 2.7.6.13-2 に示す。血小板凝集抑制反応における *in vitro* 感受性を表 2.7.6.13-3 に示す。

ADP 及びコラーゲン誘導の血小板凝集

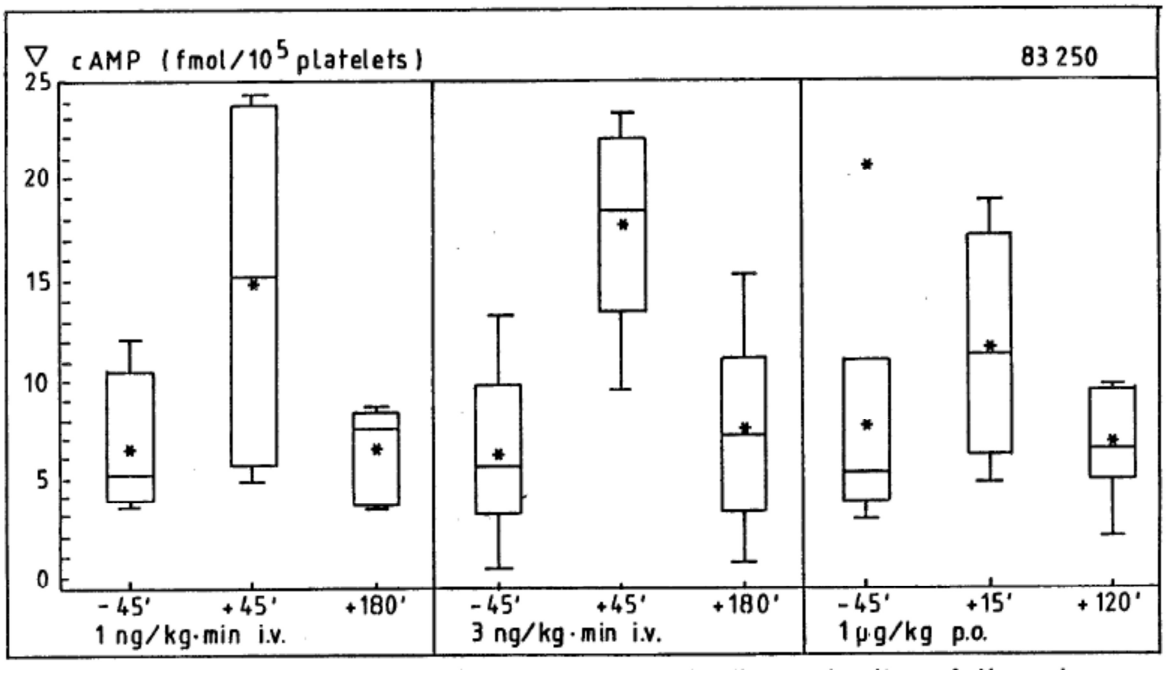
1ng/kg/min 静脈内投与時では、投与開始 45 分後の A_{max} の投与前からの減少率の平均値は、2 及び 4μM ADP でそれぞれ 53%及び 43%であった。これらの値は、投与開始 90 及び 180 分後（投与終了 45 及び 135 分後）には投与前値に復した。投与終了時に、1μg コラーゲンではすべての被験者で完全な抑制効果が認められ、2μg コラーゲンでは 3 例に完全な抑制効果及び 1 例に部分的な抑制効果が認められ、2 例では抑制効果は認められなかった。

3ng/kg/min 静脈内投与時では、投与開始 45 分後の A_{max} の投与前からの減少率の平均値は、2 及び 4μM ADP でそれぞれ 68%及び 50%であった。投与開始 90 分後ではそれぞれ 18%及び 12%であった。これらの値は、投与開始 180 分後には投与前値に復した。投与終了時に、1μg コラーゲンではすべての被験者で完全な抑制効果が認められ、2μg コラーゲンでは 4 例に完全な抑制効果及び 2 例に部分的な抑制効果が認められた。

1μg/kg 経口投与時では、投与 15 分後の A_{max} の投与前からの減少率の平均値は、2 及び 4μM ADP でそれぞれ 68%及び 48%であった。投与 40 分後ではそれぞれ 52%及び 35%であった。これらの値は、投与 120 分後にはほぼ投与前値に復した。コラーゲンでは、投与 15 分後には明確な抑制効果が認められ（1 及び 2μg でそれぞれ 73%及び 29%）、投与 40 分後まで継続した。投与前値に復したのは投与 120 分後であった。

血小板中 cAMP 濃度

血小板中 cAMP 濃度は、静脈内投与終了時には約 2.5 倍上昇したが、経口投与 15 分後では上昇の程度は静脈内投与と比較して小さかった。cAMP 濃度は、静脈内投与開始 180 分後及び経口投与 120 分後には投与前値に復した（図 2.7.6.13-1）。



箱ひげ図には平均値（＊）、中央値、25%点、75%点及び最小値／最大値を示す。

引用元：5.3.4.1.2　6496/Fig 4

図 2.7.6.13-1　イロプロスト静脈内投与及び経口投与前後の血小板中 cAMP 濃度（PD 解析対象集団）

血小板凝集抑制反応における in vitro 感受性

血小板凝集抑制反応における in vitro 感受性では、4μM ADP の A_{max} の減少率に用量依存的な抑制効果が認められ、減少率は、イロプロスト 0.2ng/mL で 50%、0.5ng/mL で 80%であった。コラーゲンでは、イロプロスト 0.5ng/mL で完全な抑制効果が認められたが、0.2ng/mL では減少率は 35%であった。イロプロストの血小板凝集の抑制効果に、イロプロスト前投与の影響は認められなかった。

表 2.7.6.13-1 イロプロスト投与前後の ADP 及びコラーゲン誘導の血小板凝集〔平均値±標準偏差（SD）〕（PD 解析対象集団）

Dose of iloprost	Time (min)	N	A_{max} after ADP		A 180sec after collagen	
			2μM	4μM	1μg	2μg
1ng/kg/min i.v.	-45	6	13.3±6.2	30.2± 5.3	18.0±10.8	30.4± 6.5
	45	6	6.2±5.8	17.2± 7.9	0± 2.9	16.2±21.9
	90	6	13.5±4.4	28.0± 7.9	1.7±10.9	22.2±16.9
	180	6	12.8±5.1	27.8± 2.9	3.8± 9.3	34.5±10.6
3ng/kg/min i.v.	-45	6	13.3±10.5	25.7±10.8	14.5±20.9	32.2±15.8
	45	6	4.2± 5.0	12.8± 9.9	0± 2.8	3.5±14.5
	90	6	11.0±10.4	22.7±11.6	9.7±18.4	32.8±22.0
	180	6	19.0± 8.2	30.2± 7.7	14.7±21.1	36.2±22.4
1μg/kg p.o.	-45	6	31.8±10.1	41.3±10.3	36.2±23.3	48.6± 5.6
	15	6	10.2± 6.0	21.3± 6.4	9.8±11.4	34.5±19.6
	40	6	15.2± 6.6	26.7± 9.5	14.0±20.8	33.2±22.8
	120	6	24.7±10.4	38.2±12.8	29.0±20.4	42.8±17.8

A_{max}: Maximum amplitude of the aggregation, A: Amplitude of the aggregation, i.v.: intravenous infusion, p.o.: oral administration

引用元：5.3.4.1.2 6496/Tab 2

表 2.7.6.13-2 イロプロスト投与前後の血小板中 cAMP 濃度（平均値±SD、中央値、最小値－最大値）（PD 解析対象集団）

Dose of iloprost	Time (min)	N	Mean±S.D.	Median	Min－Max
1ng/kg/min i.v.	-45	4	6.48±3.83	5.15	3.50－12.10
	45	4	14.90±9.77	15.20	4.90－24.30
	180	6	6.57±2.38	7.50	3.50－ 8.80
3ng/kg/min i.v.	-45	6	6.32±4.35	5.65	0.50－13.30
	45	6	17.68±4.92	18.40	9.60－23.40
	180	6	7.45±5.14	7.30	0.90－15.30
0.1μg/kg p.o.	-45	6	7.72±6.58	5.35	3.00－20.70
	15	6	11.60±5.49	11.30	4.80－18.90
	120	6	6.67±2.77	6.45	2.10－ 9.70

i.v.: intravenous infusion, p.o.: oral administration

引用元：5.3.4.1.2 6496/Tab 4

表 2.7.6.13-3　イロプロスト0.2、0.5ng/mL を全血に添加した際の血小板凝集抑制反応における *in vitro* 感受性：ADP 及びコラーゲン誘導の血小板凝集（PD 解析対象集団）

		A_{max} after 4μM ADP			A 180sec after 2μg collagen		
Iloprost concentration (ng/mL)		0	0.2	0.5	0	0.2	0.5
Dose of iloprost	Time (min)						
1ng/kg/min i.v.	-45	30.2	14.3	6.3	30.4	18.5	0
	180	27.8	12.0	5.5	34.5	16.8	0
3ng/kg/min i.v.	-45	25.7	17.2	4.7	32.2	22.0	0
	180	30.2	11.3	4.3	36.2	13.0	0
1μg/kg p.o.	-45	41.3	19.3	6.0	48.6	28.4	0
	180	38.2	13.5	7.5	42.8	12.8	0

A_{max}: Maximum amplitude of the aggregation, A: Amplitude of the aggregation, i.v.: intravenous infusion, p.o.: oral administration

引用元：5.3.4.1.2　6496/Tab 3

2.7.6.13.3　　結論

健康被験者を対象としてイロプロストを1及び3ng/kg/min静脈内投与又は1μg/kg経口投与したときに、血小板凝集に対する抑制効果が認められた。血小板凝集の抑制作用の強度と持続時間は、おおむねイロプロストの血漿中濃度に相関していた。また、イロプロスト投与により血小板中 cAMP 濃度の上昇が認められた。イロプロストの血小板凝集抑制反応における *in vitro* 感受性に対するイロプロスト前投与の影響はなかった。

本試験の用量範囲では、血行力学的作用に意味のある変化は認められず、重篤な有害事象の発現は見込まれないと考えられた。

2.7.6.14 【国外試験】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）［報告書番号 B599］

参照項目：5.3.4.2.1 B599（試験 104-10）

2.7.6.14.1 試験計画

治験の標題：
カルシウム拮抗薬による治療中の原発性及び二次性肺高血圧症患者を対象としてイロプロストを静脈内投与したときの血行力学的影響を検討するための試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（米国）

治験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
1988 年 4 月～1990 年 5 月	

目的：
本試験の目的は、カルシウム拮抗薬による治療中の肺高血圧症（PH）患者を対象として、イロプロストを静脈内投与したときの血行力学的影響及び安全性を検討することであった。

試験方法：
本試験は、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単施設、非盲検試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 64131 であった。
イロプロスト投与前に生理食塩液を 30mL/h の注入速度で 15 分間以上静脈内投与し、各評価項目のベースライン値を測定した。イロプロストは 0.1ng/kg/min から持続投与を開始し、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 まで増量し、この用量範囲内で最大耐量を探索した。最大耐量では 15 分間投与を持続した。
イロプロスト（水溶液 1mL 中にイロプロスト 0.1mg を含有）1mL は、生理食塩液 250mL で用時希釈し、400ng/mL 溶液とした。

診断と選択基準：
試験開始 2 ヵ月以上前からニフェジピン又はジルチアゼムの経口投与を受けている 14 歳以上の原発性及び二次性 PH 患者

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン（心拍数、血圧）

薬力学的（PD）作用の評価項目：
血行力学的測定〔全身動脈圧（SAP）、肺動脈圧（PAP）、平均右心房圧（RAPm）、心拍出量、全身血管抵抗（SVR）、肺血管抵抗（PVR）：右心カテーテル〕、血液ガス分析〔pH、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）〕、血小板数及びアデノシン二リン酸（ADP）誘導血小板凝集

被験者数：
計画時：11 例
解析時：11 例
11 例〔男性 3 例及び女性 8 例、平均年齢 38 歳、年齢範囲 28～64 歳、平均身長 64.3ins（163.3cm）、平均体重 153lbs（69.4kg）〕を単施設で組入れた。11 例全例が治験薬の投与を受け、全例を安全性及び PD 解析対象とした。
イロプロストの最大耐量の平均値は 4.82ng/kg/min、範囲は 3.0～8.0ng/kg/min であった。
安全性解析対象例： 11 例
PD 解析対象例：11 例

解析方法：
連続変数について、要約統計量を算出した。血行力学的パラメータについては、変化量及び変化率を算出し、統計学的解析を実施した。カテゴリー変数については、頻度及び割合を算出した。

2.7.6.14.2　成績

2.7.6.14.2.1　安全性の結果

安全性解析対象集団（SAF）における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表2.7.6.14-1に示す。

TEAEは、11例全例に40件認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。すべてのTEAEはイロプロスト静脈内投与終了後4時間以内に消失した。

発現例数の多かったTEAEは、血管拡張（11例）、頭痛（10例）及び悪心（6例）であった。イロプロスト投与終了後、2例に血管迷走神経性反応が認められたが、いずれもアトロピン静脈内投与により消失した。

治験薬との関連については、治験薬と明らかに関連ありと判断されたTEAEは28件であり、おそらく関連ありが8件、関連あるかもしれないが4件であった。

高度と判断されたTEAEは7例（64%）に報告され、その内訳は、血管拡張（5例）、頭痛（4例）及び嘔気（2例）であった。

表 2.7.6.14-1 TEAEの要約（SAF）

Body system COSTART term		Iloprost (N=11) n (%)
Subjects reporting one or more adverse events		11 (100.0)
BODY AS A WHOLE		3 (27.3)
Abdominal Pain	腹痛	2 (18.2)
Pain	疼痛	1 (9.1)
CARDIOVASCULAR		11 (100.0)
Vasodilatation	血管拡張	11 (100.0)
Chest pain	胸痛	2 (18.2)
Vasovagal RXN	血管迷走神経性反応	2 (18.2)
DIGESTIVE		7 (63.6)
Nausea	悪心	6 (54.5)
Nausea and vomiting	悪心および嘔吐	1 (9.1)
Vomiting	嘔吐	1 (9.1)
INJECTION SITE REACTIONS		1 (9.1)
Injection Site RXN	注射部位反応	1 (9.1)
NERVOUS		10 (90.9)
Headache	頭痛	10 (90.9)
RESPIRATORY		1 (9.1)
Dyspnea	呼吸困難	1 (9.1)
SPECIAL SENSES		1 (9.1)
Eye pain	眼痛	1 (9.1)

有害事象はCOSTARTによりコード化し、MedDRA/J ver. 14.1を用いて日本語に翻訳した。

引用元：5.3.4.2.1 B599/TABLE 19, 20

2.7.6.14.2.2 PDの結果

イロプロスト最大耐量投与時の血行力学的測定値の要約を表 2.7.6.14-2 に、血液ガス分析測定値の要約を表 2.7.6.14-3 に示す。

最大耐量において、SVRは約31%低下、PVRは約40%低下し、心拍出量は約36%増加した（変化率の平均値）。投与終了30分後では、PVRがベースラインと比較して約9%低下していたことを除き、その他の血行力学的測定値はベースライン値に復した。

血液ガス分析では、全身及び肺動脈のいずれでも、PaO_2は約13%増加し、$PaCO_2$は約10%減少した。

血小板数には、ベースラインからの意味のある変化は認められなかった。ADP 誘導による血小板凝集の抑制効果は10例に認められ、1例には認められなかった。

表 2.7.6.14-2　イロプロスト最大耐量投与時の血行力学的測定値の要約〔平均値±標準偏差（SD）〕（PD 解析対象集団）

	N	Baseline	Maximum Dose	Change from baseline	
				absolute	%
SAPsyst (mmHg)	11	116.00±11.60	111.00±10.00	-4.73±6.00	-3.86±4.90
SAPdiast (mmHg)	11	68.40±6.20	61.50±9.49	-6.82±6.94	-10.08±10.00
SAPmean (mmHg)	11	87.80±7.53	81.60±8.82	-6.18±6.15	-6.98±6.57
RAPm (mmHg)	11	5.73±3.64	5.09±3.83	-0.64±1.29	-9.24±41.20
PAPsyst (mmHg)	11	63.50±16.80	56.30±24.20	-7.27±9.77	-14.19±17.60
PAPdiast (mmHg)	11	26.70±7.91	21.10±10.80	-5.64±4.32	-24.07±19.60
PAPmean (mmHg)	11	40.50±10.70	34.50±15.00	-5.91±6.20	-17.12±17.70
CO: thermodilution (L/min)	11	5.15±1.32	7.04±2.25	1.89±1.19	36.20±16.90
SVR (Wood Units)	11	17.10±5.21	11.90±3.86	-5.23±2.54	-30.50±11.00
PVR (Wood Units)	10	7.08±5.21	4.49±3.79	-2.59±1.68	-39.96±16.50

SAPsyst: Systolic systemic arterial pressure, SAPdiast: Diastolic systemic arterial pressure, SAPmean: Mean systemic arterial pressure, RAPm: Mean right atrial pressure, PAPsyst: Systolic pulmonary arterial pressure, PAPdiast: Diastolic pulmonary arterial pressure, PAPmean: Mean pulmonary arterial pressure, CO: Cardiac output, SVR: Systemic vascular resistance, PVR: Pulmonary vascular resistance

引用元：5.3.4.2.1　B599/TABLE 13

表 2.7.6.14-3　イロプロスト最大耐量投与時の血液ガス分析測定値の要約（平均値±SD）（PD 解析対象集団）

	N	Baseline	Maximum Dose	Change from baseline	
				Absolute	%
Pulmonary blood gases					
pH	11	7.43±0.03	7.46±0.05	0.03±0.04	0.46±0.51
PaO_2 (mmHg)	11	36.50±3.42	41.50±3.47	5.00±1.26	13.90±4.16
$PaCO_2$ (mmHg)	11	35.10±4.04	31.30±4.38	-3.82±4.51	-10.32±12.70
Systemic blood gases					
pH	11	7.45±0.03	7.48±0.05	0.03±0.04	0.45±0.56
PaO_2 (mmHg)	11	65.50±7.37	72.90±7.83	7.45±7.13	12.00±11.30
$PaCO_2$ (mmHg)	11	31.80±4.19	28.30±4.54	-3.55±3.93	-10.77±11.80

PaO_2: Arterial partial oxygen pressure, $PaCO_2$: Arterial partial pressure of carbon dioxide

引用元：5.3.4.2.1　B599/TABLE 15, 16

2.7.6.14.3　結論

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、PVR 及び SVR の低下、並びに心拍出量の増加が認められた。TEAE はすべての被験者に認められたが、重篤な有害事象は認められず、イロプロスト静脈内投与終了後速やかに消失した。

2.7.6.15 【国外試験】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）［報告書番号 B598］

参照項目：5.3.4.2.2 B598（試験 104-06A）

2.7.6.15.1 試験計画

治験の標題：
原発性及び二次性肺高血圧症患者を対象としてカルシウム拮抗薬長期投与後にイロプロストを静脈内投与したときの血行力学的効果を検討するための試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1 施設
[redacted]（米国）

治験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
1988 年 4 月 12 日～1990 年 9 月 18 日	

目的：
- 原発性及び二次性肺高血圧症（PH）患者を対象としたイロプロストの血行力学的効果及び用量反応性の検討
- 経口カルシウム拮抗薬を長期投与したときのイロプロストの臨床的及び血行力学的反応性の検討
- イロプロストの用量反応関係に及ぼす経口カルシウム拮抗薬の長期投与の影響の検討
- PH 患者でのイロプロストの安全性の評価

試験方法：
本試験は、原発性及び二次性 PH 患者を対象として最大耐量のカルシウム拮抗薬経口投与とイロプロストを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単施設、非盲検試験であった。イロプロスト（L 401 A）のバッチ番号は 64131 であった。
2 回の右心カテーテル検査時にイロプロストの用量反応性を検討した。1 回目の右心カテーテル検査時に、0.1ng/kg/min からイロプロスト持続投与を開始し、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 まで増量し、この用量範囲内で最大耐量を探索した。最大耐量では 15 分間投与を持続した。1 回目のイロプロストの漸増投与終了後、ニフェジピン 20mg 又はジルチアゼム 60mg から経口投与を開始し、ニフェジピンは 240mg/day まで、ジルチアゼムは 720mg/day まで増量して、最大耐量を探索した。決定した最大耐量のカルシウム拮抗薬を 1 日 1 回 8 週間経口投与した。カルシウム拮抗薬を 8 週間投与した後の 2 回目の右心カテーテル検査時に、イロプロストの 2 回目の漸増投与を 1 回目と同様の方法で実施し、イロプロストの血行力学的作用を検討した。
イロプロスト（水溶液 1mL 中にイロプロスト 0.1mg を含有）1mL は、生理食塩液 250mL で用時希釈し、400ng/mL 溶液とした。

診断と選択基準：
平均肺動脈圧（PAPmean）が安静時 22mmHg 以上及び運動時 30mmHg 以上の 14 歳以上の原発性及び二次性 PH 患者

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン（心拍数、血圧）、心肺症状、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、心電図、胸部 X 線、心エコー、肺機能検査

薬力学的（PD）作用の評価項目：
血行力学的測定〔全身動脈圧（SAP）、PAP、右心房圧（RAP）、心拍出量、全身血管抵抗（SVR）、肺血管抵抗（PVR）：右心カテーテル〕、血液ガス分析〔pH、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血二酸化

炭素分圧（$PaCO_2$）〕、血小板数及びADP誘導血小板凝集
被験者数： 計画時：37例 解析時：37例 37例〔男性8例及び女性29例、平均年齢44.9歳、年齢範囲15～71歳、平均身長65.1ins（165.4cm）、平均体重151lbs（68.5kg）〕を単施設で組入れた。37例全例が1回目のイロプロスト投与を受けた。そのうち5例が2回目の投与を受け、試験を完了した。全例を安全性及びPD解析対象とした。喫煙者は7例であった。 イロプロストの最大耐量は、1回目の投与では平均値が4.92ng/kg/min、範囲が2.0～8.0ng/kg/minであり、2回目ではそれぞれ5.40ng/kg/min及び3.0～8.0ng/kg/minであった。1回目及び2回目の平均静脈内投与時間はそれぞれ1及び0.9時間で、総投与量はそれぞれ12.76及び12.58μgであった。投与を完了した被験者のニフェジピン（9例）及びジルチアゼム（7例）の最大耐量の平均値は、138.8及び428.6mgで、増量を途中で中止した被験者における平均投与量はそれぞれ115mg（4例）及び264 mg（5例）であった。 安全性解析対象例：　37例 PD解析対象例：37例
解析方法： 連続変数について、要約統計量を算出した。血行力学的パラメータについては、変化量及び変化率を算出し、統計学的解析を実施した。カテゴリー変数については、頻度及び割合を算出した。

2.7.6.15.2　成績

2.7.6.15.2.1　安全性の結果

安全性解析対象集団（SAF）における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表2.7.6.15-1に示す。

TEAEは、1回目のイロプロスト投与では37例全例に、2回目の投与後では5例全例に認められた。イロプロスト投与中止に至った有害事象は4例に認められ、治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。すべてのTEAEは試験期間中に消失した。

1回目の投与後に発現割合の高かったTEAEは、血管拡張35例（95%）、頭痛32例（86%）及び悪心20例（54%）であり、2回目の投与後も同様であった。イロプロスト投与終了後に2例に血管迷走神経性反応が認められたが、いずれもアトロピン静脈内投与により消失した。

イロプロスト投与との関連については、治験薬と関連ありと判断されたTEAEは142件中81件であり、おそらく関連ありが42件、関連あるかもしれないが12件、関連性なしが7件であった。

高度と判断されたTEAEは1回目の投与後で20例、2回目の投与後で4例報告された。イロプロストと関連あり又はおそらく関連ありであったのは、1回目では血管拡張（12例）、頭痛（12例）及び悪心（2例）であり、2回目では血管拡張（4例）であった。

イロプロスト投与中止に至った有害事象は、血管迷走神経性反応が3例及び低血圧が1例であった。バイタルサイン（血圧及び心拍数）の変化に重要な傾向は認められなかった。

表 2.7.6.15-1 TEAEの要約（SAF）

Body system COSTART term		Iloprost n (%)
1st iloprost dose (N=37)		
Subjects reporting one or more adverse events		37 (100)
BODY AS A WHOLE		3 (8)
Abdominal Pain	腹痛	3 (8)
CARDIOVASCULAR		37 (100)
Vasodilatation	血管拡張	35 (95)
Chest pain	胸痛	9 (24)
Vasovagal RXN	血管迷走神経性反応	7 (19)
Hypotension	低血圧	4 (11)
Palpitation	動悸	2 (5)
AV Block second degree	第二度AVブロック	1 (3)
Cardiovasc Disorder	心血管障害	1 (3)
Hypertension	高血圧	1 (3)
DIGESTIVE		20 (54)
Nausea	悪心	20 (54)
Vomiting	嘔吐	2 (5)
INJECTION SITE REACTIONS		1 (3)
Injection Site Reaction	注射部位反応	1 (3)
NERVOUS		32 (86)
Headache	頭痛	32 (86)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3)
Nervousness	神経過敏	1 (3)
SKIN		2 (5)
Skin Disorder	皮膚障害	2 (5)
SPECIAL SENSES		1 (3)
Blurred Vision	霧視	1 (3)
2nd iloprost dose (N=5)		
Subjects reporting one or more adverse events		5 (100)
BODY AS A WHOLE		1 (20)
Abdominal Pain	腹痛	1 (20)
CARDIOVASCULAR		5 (100)
Vasodilatation	血管拡張	5 (100)
Vasovagal RXN	血管迷走神経性反応	1 (20)
DIGESTIVE		4 (80)
Nausea	悪心	4 (80)
Vomiting	嘔吐	1 (20)
NERVOUS		4 (80)
Headache	頭痛	4 (80)

有害事象はCOSTARTによりコード化し、MedDRA/J ver. 14.1を用いて日本語に翻訳した。

引用元：5.3.4.2.2 B598/TABLE 25, 26

2.7.6.15.2.2 PDの結果

イロプロスト最大耐量投与時の血行力学的測定値の要約を表 2.7.6.15-2に示す。

1回目の右心カテーテル検査時のイロプロスト最大耐量は4.92ng/kg/minで、2回目の最大耐量は5.40ng/kg/minであった。1回目のイロプロスト投与後に、平均動脈圧（SAPmean）及び平均肺動脈圧（PAPmean）はそれぞれ約13%及び約6%減少し、SVR及びPVRはそれぞれ約34%及び約

31%低下した。心拍出量は32%増加した。カルシウム拮抗薬長期投与後の2回目のイロプロスト投与では、SAPmean及びPAPmeanはそれぞれ約10%及び約6%減少し、SVR及びPVRはそれぞれ約19%及び約18%低下した。心拍出量は約15%増加した（変化率の平均値）。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、いずれの投与後でも低下率は同程度であった。

血液ガス分析では、1回目のイロプロスト投与後の全身PaO_2は約9%増加し、$PaCO_2$は約9%減少した。肺動脈PaO_2は約15%増加し、$PaCO_2$は約11%減少した。カルシウム拮抗薬長期投与後の2回目のイロプロスト投与後では、全身PaO_2及び$PaCO_2$はそれぞれ約6%増加及び約9%減少した。肺動脈では、いずれも13%減少した（変化率の平均値）。

血小板凝集の抑制効果は、1回目の投与後では26例中22例、2回目の投与後では4例中3例に認められ、完全凝集に必要なADP濃度の増加率はそれぞれ396%及び348%であった（いずれも平均値）。

表 2.7.6.15-2　イロプロスト最大耐量投与時の血行力学的測定値の要約（平均値±標準偏差）（PD解析対象集団）

	N	Baseline	Maximum Dose	Change from baseline	
				absolute	%
1st iloprost dose					
SAPsyst (mmHg)	34	131.00±20.00	118.00±19.70	-13.32±15.60	-9.70±11.00
SAPdiast (mmHg)	34	78.50±12.40	66.70±12.20	-11.76±8.45	-14.76±9.86
SAPmean (mmHg)	34	99.88±13.20	86.40±13.30	-13.53±11.20	-13.20±10.20
RAPm (mmHg)	33	6.42±4.03	6.12±3.98	-0.30±1.99	-4.30±34.30
PAPsyst (mmHg)	34	84.20±24.30	79.70±28.90	-4.56±14.90	-5.89±17.10
PAPdiast (mmHg)	34	36.90±13.90	34.10±14.50	-2.88±8.49	-7.86±18.80
PAPmean (mmHg)	34	54.80±16.50	51.70±18.70	-3.03±9.74	-5.82±16.40
CO: thermodilution (L/min)	28	4.10±1.40	5.39±1.85	1.29±0.67	32.00±15.10
SVR (Wood Units)	28	25.50±9.70	16.40±5.80	-9.10±5.59	-34.08±10.80
PVR (Wood Units)	19	11.80±5.50	8.45±5.06	-3.32±1.96	-30.82±15.10
2nd iloprost dose					
SAPsyst (mmHg)	5	133.00±15.80	122.00±16.00	-11.40±6.69	-8.53±5.37
SAPdiast (mmHg)	5	71.00±14.50	67.20±12.70	-3.80±5.72	-4.98±8.26
SAPmean (mmHg)	5	96.60±14.10	86.80±12.70	-9.80±7.98	-9.88±8.30
RAPm (mmHg)	5	4.20±3.56	4.00±3.81	-0.20±0.84	-16.67±55.30
PAPsyst (mmHg)	5	78.80±26.50	67.80±34.40	-11.00±11.80	-16.34±15.80
PAPdiast (mmHg)	5	29.40±18.90	28.20±22.40	-1.20±5.17	-9.15±23.70
PAPmean (mmHg)	5	47.20±23.10	43.60±25.00	-3.60±8.47	-6.43±23.90
CO: thermodilution (L/min)	5	5.08±1.98	5.60±1.68	0.52±0.98	14.70±18.70
SVR (Wood Units)	5	20.10±6.80	15.30±2.78	-4.81±5.21	-18.67±24.40
PVR (Wood Units)	4	5.71±1.50	4.45±0.66	-1.26±1.60	-18.31±25.10

SAPsyst: Systolic systemic arterial pressure, SAPdiast: Diastolic systemic arterial pressure, SAPmean: Mean systemic arterial pressure, RAPm: Mean right atrial pressure, PAPsyst: Systolic pulmonary arterial pressure, PAPdiast: Diastolic pulmonary arterial pressure, PAPmean: Mean pulmonary arterial pressure, CO: Cardiac output, SVR: Systemic vascular resistance, PVR: Pulmonary vascular resistance

引用元：5.3.4.2.2　B598/TABLE 20

2.7.6.15.3　結論

原発性及び二次性 PH 患者を対象として、イロプロストを静脈内投与したとき、PVR 及び SVR の両方の低下が認められた。心肺機能及び血小板凝集に対するイロプロストの影響については、本試験の結果からは新たな結論を導き出すことはできなかった。

2.7.6.16 【国外試験】PPH又はSPH患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験ME98008）[報告書番号A02237]

参照項目：5.3.5.1.1 A02237（試験ME98008）

2.7.6.16.1 試験計画

試験の標題：
原発性肺高血圧症又は二次性肺高血圧症患者を対象としてイロプロスト吸入投与の安全性、忍容性及び臨床的有効性を検討する探索的、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験

治験調整医師：[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：10施設、1ヵ国（ドイツ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：[redacted]年[redacted]月 最後の被験者の最終来院日：[redacted]年[redacted]月	

目的：
原発性肺高血圧症（PPH）又は二次性肺高血圧症（SPH）患者を対象として、最長2年間イロプロストを吸入投与したときの安全性、忍容性及び臨床的有効性を検討する。
本試験で検討した臨床上の目的は以下のとおりである。

- イロプロストの長期吸入投与に伴う全般的な忍容性
- 重篤な有害事象及び死亡
- 死亡率及び臓器移植の必要性に対するイロプロストの長期吸入投与の影響
- 運動耐容能（被験者の運動耐容能に対するイロプロストの長期吸入投与の主観的評価及び客観的評価）
- 血行力学的パラメータに対するイロプロスト吸入投与の急性効果
- 血行力学的パラメータに対するイロプロストの長期吸入投与の影響
- QOL

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験であり、イロプロスト吸入投与の安全性、忍容性、臨床的有効性、QOL及び死亡率に対する影響について検討した。
組入れられた被験者に対して同意を取得後、選択基準及び除外基準の確認を行った（スクリーニング期）。臨床評価を行い、被験者を「臨床的に安定」又は「臨床的に不安定」のいずれかに分類した（下記参照）。「臨床的に不安定」の被験者は試験から除外した。「臨床的に安定」の被験者には、カテーテル検査（検査1）及び非侵襲検査（検査3）を実施し（下記参照）、選択基準を満たさない被験者又は除外基準のいずれかに該当する被験者は除外した。また、カテーテル検査時（検査１）にイロプロスト吸入投与に対して、好ましくない反応（重大な有害作用等）が見られた被験者又は投与を拒否した被験者は試験から除外した。
カテーテル検査（検査1）及び非侵襲検査及（検査3）終了後、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。肺高血圧症（PH）の部分集団（PPH、SPH）、カルシウム拮抗薬の使用の有無、6分間歩行距離（150m未満、150m以上500m未満、500m以上）について層別割付けを行った。
主要投与期（3ヵ月間：Randomized phase）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。一般的治療には、抗凝固剤、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。
スクリーニング時の検査により、被験者の病態をPPH由来又はSPH由来に識別した。

主要投与期に続く長期継続投与期（主要投与期も含め24ヵ月）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。長期継続投与期においてもデータを要約する際に、主要投与期でのイロプロスト群と対照群を区別した（以下、長期継続投与期でも主要投与期で割付けられた群で表記する）。イロプロストの全投与期間はイロプロスト群で24ヵ月間、対照群で21ヵ月間となる。長期継続投与期では、最初の3ヵ月間は毎月、次の6ヵ月間は3ヵ月ごと、残りの期間は年2回、非侵襲検査を実施した。更に、第7、8、10、11、14、16、20、22ヵ月に電話調査を実施した。

被験者の状態により必要な場合、投与を中断することも可とした。投与の再開は治験責任（分担）医師と相談し決定した。

忍容性が認められなかった場合、又は規定された臨床的に不安定な状態（PHの悪化）が認められた場合には、治験薬の投与を中止することとした。肺移植を受けた被験者は治験薬の投与を中止することとした。

イロプロスト投与下で重大な有害作用が発現した場合、又は臨床的に不安定な状態に陥った場合、随時、他の至適代替療法への切替えを可とした。なお、イロプロストの投与を中止しない限り、他のプロスタサイクリン系薬剤又はβ遮断薬の併用は禁止とした。

「臨床的に不安定」な状態の基準、又は投与中止基準に該当した場合、治験責任（分担）医師は、当該被験者に対する治療方針を変更することとした。すなわち、主要投与期の対照群の被験者では、イロプロストの投与（長期継続投与期への参加）又は他の至適代替薬の使用、イロプロストの投与を中止した被験者では、至適代替療法の使用が考えられた。代替療法には、プロスタサイクリン系薬剤の静脈内投与、種々の血管作動薬又は心血管作動薬の併用などが考えられた。

無作為割付けされたすべての被験者は、投与薬剤及び投与中止の有無にかかわらず、予定された投与期間（全24ヵ月間）にわたりフォローアップすることとした。

<u>カテーテル検査及び非侵襲検査</u>

ベースライン（検査1）、第3、12、24ヵ月（検査2）にカテーテル検査を行った。カテーテル検査では、試験時と同じネブライザーを使用した。検査スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示す。

主要投与期（3ヵ月間）には、1ヵ月ごとに非侵襲検査を実施し、運動耐容能、呼吸困難指標、QOL、有害事象（肺機能検査、X線検査及び臨床検査）を評価した（検査3）。3ヵ月間の主要投与期終了後、カテーテル検査を行い（検査2）、必要な場合、第12及び24ヵ月に同検査を行った（検査2）。対照群に無作為割付けされたが、イロプロスト投与に切替えられた被験者、及びイロプロスト群に無作為割付けされたが、至適代替療法に切替えられた被験者は、無作為割付けされた群でのスケジュールに従って検査を行った。長期継続投与期では、最初の3ヵ月間は毎月、次の6ヵ月間は3ヵ月ごと、残りの期間は年2回、非侵襲検査を実施した。

- 検査1：被験者の無作為割付け前に、カテーテル検査による薬理学的検査として、イロプロスト投与に対する肺血行動態を検討した。計2回のイロプロスト吸入を行い、1回目は10μg/mLの溶液をエアロゾル化し、忍容性に応じて8～15分間吸入した。1回目の吸入終了60分後に2回目の吸入を行い、1回目の忍容性に問題が無い場合は同量の吸入を、問題があった場合は吸入時間を50%に短縮した。
- 検査2：イロプロスト群ではイロプロスト投与期間中、カテーテル検査のための来院前の朝に通常どおりイロプロストを投与した。カテーテル検査は計画されたイロプロスト投与の直前に開始した。カテーテル検査によりベースライン及びイロプロスト投与に対する急性効果を評価した。なお、対照群でもイロプロストの投与を行い、急性効果を評価した。

イロプロストの投与

イロプロストはネブライザー（Ilo-Neb、Nebu-Tec 社製　ドイツ）を用いて投与した。

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。

イロプロストは、50μg を含有する 0.5mL アンプルとして供された。被験者は 0.9%生理食塩液を用いて 1 日必要投与量のエアロゾルへの希釈調整を行った（イロプロストの最高濃度 10μg/mL）（下表参照）。

Daily dose	Number of ampoules	+ saline	Final solution Total volume	Final solution Concentration	Inharations per day
50μg	1	+ 9.5mL	10mL	5μg/mL	6 times
100μg	2	+ 9.0mL	10mL	10μg/mL	6 times
150μg	3	+ 13.5mL	15mL	10μg/mL	9 times

朝の初回吸入として、イロプロスト溶液 2.5mL をネブライザーに充填した。1mL がネブライザー中に残り、1.5mL がエアロゾル化すると考えられた。2、3、4 回目などの吸入では、各吸入でイロプロスト溶液 1.5mL をネブライザーに追加した。最後の吸入後、被験者はネブライザーから残存する溶液を除去し、洗浄した。吸入に要する時間はネブライザーの出力と被験者の呼吸パターンに依存するが、約 10～15 分であった。

イロプロストの投与量の調整

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。主要投与期終了後、対照群の被験者にイロプロスト投与を開始した場合も、同様に注意深く観察した。

投与前に実施したカテーテル検査（検査 1）でのイロプロスト吸入投与時の忍容性に基づいて、各被験者の 1 日投与量（名目上、50～150μg）を決定し、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 日あ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（検査 1）でイロプロストに対する忍容性が認められた場合には、第 1 日のイロプロストの開始用量（名目上）を 100μg（1 日投与量）とした。カテーテル検査で忍容性が認められなかった場合には、開始用量（名目上）を 50μg 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。

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 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。

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。これは治験責任（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。

臨床的に不安定な状態の基準

以下の項目のうち、いずれかに該当する場合

- 心係数が 1.5L/min/m^2 未満
- 適切な利尿薬を投与しているのにもかかわらず、中心静脈圧が 20mmHg 超
- 最大限の鼻カニューレによる酸素療法を行っているのにもかかわらず、pO_2 が 50mmHg 未満の低酸素血症
- 6 分間歩行距離が 50m 未満
- 進行性、難治性の心原性浮腫、特に胸水及び腹水
- 心原性の肝不全〔トランスアミナーゼ増加(AST/GOT 又は ALT/GPT が 100U/L 超、又は LDH が 500U/L 超、ビリルビンが 3mg/dL 超）〕
- 心原性の腎不全（尿量減少、尿閉）又は透析治療を要する
- 限定的な身体運動及び適切な利尿薬の投与を行っているにも関わらず、明らかな心拡大が認められる（胸部 X 線検査により心拡大が判明しており、3 ヵ月以内に横断径が更に 2cm 超増加した場合）
- 過去 4 週間以内に急速な運動能の低下がみられる（例えば、Mahler 呼吸困難指標が 1 ヵ月で 3 点超の低下、6 分間歩行距離が 1 ヵ月で 30%超の減少）
- 直近 3 ヵ月以内に長期間使用している利尿薬を 100%以上増量する必要がある（この基準は、ヒドロクロロチアジド 25mg＋トリアムテレン 50mg、フロセミド 40mg、若しくは、これらに相当する用量の他の利尿薬が投与されていた被験者にのみ適用した）

重大な有害作用の基準

重大な有害作用とは、イロプロスト投与の中止又は代替療法の開始が必要となる有害作用と定義した。

以下の、治験薬と関連がある可能性のある事象を「重大な有害作用」と定義し、イロプロスト投与を中止した。

- 十分な酸素療法下での、イロプロスト投与期間の動脈血酸素飽和度の臨床的に意味のある低下（85%未満への低下又は低下量が 6%を超える）
- 肺静脈圧の 12mmHg を超える増加
- 肺水腫
- 臨床的に意味のある動脈圧の低下（失神、めまい）
- 高度の呼吸器刺激感又は損傷
- 高度の有害作用

診断と選択基準：
本試験の対象集団はPPH又はSPH患者であり、病因論的観点から以下の3つのグループに分類した。

Aグループ：
薬物誘発性（例えば、食欲抑制剤）を含め、孤発性又は家族性の後天的に発症したPPH患者で、PHによる症状以外に臨床症状を示さないもの

Bグループ：
他の内臓合併症を持たず、PH以外に臨床症状を示さない、膠原線維症を伴うPH患者

Cグループ：
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患者。
当該患者は、既に基礎疾患に対する最善の治療を受け、かつ、PHが運動耐容能又は予後に対する主要な規定因子である場合のみ、本試験への組入れを適格とした。

選択基準

Aグループ及びBグループ

(1)　PPH又はSPHを罹患する18～70歳の男性又は女性で、適切な一般的治療を行っても、安静時の平均肺動脈圧（PAPmean）が30mmHg以上のもの
(2)　本試験に関連する検査及び治療の内容について規定に沿った十分な説明を受けた後、文書により同意を取得したもの

Cグループ

(1)　SPHを罹患する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40mmHg以上のもの
(2)　本試験に関連する検査及び治療の内容について規定に沿った十分な説明を受けた後、文書により同意を取得したもの

除外基準

(1)　ベースライン時に臨床的に不安定な状態にあるもの
(2)　肺毛細血管楔入圧（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
(3)　高度な呼吸不全（pCO2が44mmHg超）を有するもの
(4)　高度の内因性気管支喘息を有するもの
(5)　ベースライン前3ヵ月以内に脳血管に関連する事象（例えば、一過性脳虚血発作、脳卒中）を発症したもの
(6)　ベースライン前3ヵ月以内に心筋梗塞を発症したもの又は心臓の大手術を受けたもの
(7)　症候性冠動脈疾患を有するもの
(8)　生命を脅かす不整脈を有するもの（例えば、不整脈に対し未治療の患者、不整脈治療に不応の患者）
(9)　出血時間、TPT、TT、a-PTT、von Willebrand-Jürgens症候群、血小板数及び血小板機能、ループス性抗凝固因子、第Ⅻ因子などを考慮した凝固異常を有するもの
(10)　潜在的な出血リスク（特に糖尿病網膜症、潰瘍性大腸炎、食道静脈瘤）を有するもの
(11)　直近6ヵ月以内に胃出血又は十二指腸潰瘍の既往があるもの
(12)　適切な治療を受けているにもかかわらず、高度の高血圧症（収縮期血圧180mmHg超又は拡張期血圧110mmHg超）を有するもの
(13)　高度の肝不全（ビリルビン3mg/dL超又はSGPTが検査機関の正常域上限の2倍超）を有するもの
(14)　腎不全を有するもの（血清クレアチニン値を用いるCockcroft-Gaultの計算式による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）
(15)　悪性疾患を有するもの（5年以上前に治療により治癒し、再発が認められない場合を除く）
(16)　HIV陽性のもの
(17)　肺又は縦隔への放射線照射の治療歴を有するもの

(18) 継続的に薬物又はアルコールを乱用するもの
(19) 妊婦、妊娠する可能性のある女性で適切な避妊手段を用いていないもの、授乳婦
(20) 説明文書又は試験の実施内容を理解できないもの
(21) 他の臨床研究に参加しているもの

A グループに対する追加の除外基準
(National Prospective Registry 試験の基準に準拠)
(1) 生後 1 年間に PH を罹患したもの
(2) 肺、胸部又は横隔膜の先天性障害を有するもの
(3) PH に関連しない先天性又は後天性の弁欠損、心筋機能障害を有するもの
(4) 肺灌流画像及び肺換気シンチグラフィにより肺塞栓症の既往を有すると判断されるもの
〔所見が確定的でない場合は、追加検査として肺血管造影（又はヘリカル CT スキャン）を行うこととした〕

(5) 鎌状赤血球貧血を有するもの
(6) 努力呼気肺活量に対する一秒率（FEV_1／FVC）が基準値を標準偏差（SD）の 2 倍以上下回る閉塞性換気障害
(7) 総肺活量が基準値を SD の 2 倍以上下回り、胸部 X 線検査で線維化が認められる間質性肺疾患を有するもの
(8) 臨床所見及び臨床検査値に基づき膠原線維症と診断されたもの
(9) 寄生虫による肺疾患を有するもの
(10) カテーテル検査において、圧較差を有する肺動脈狭窄又は肺動脈弁狭窄が認められるもの

B グループに対する追加の除外基準
次のものを除いて A グループに対する追加の除外基準と同じである。
膠原線維症については、他の除外基準に該当する障害（間質性肺疾患など）が明確に認められる場合においても、除外基準とみなさないこととした〔上記の除外基準 (8) を参照〕

有効性の評価項目：

- 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（事後に規定）
  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
  - 所定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）、肺血管抵抗（PVR）、全身血管抵抗（SVR）、心係数（CI）、右室駆出率（RVEF）、中心静脈圧（CVP）、心拍数（Hf）、酸素飽和度（SaO_2）、混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）
- QOL
  - EuroQOL（EQ-5D）
  - Karnofsky 一般全身状態
  - Borg スコア（Borg scale）

安全性の評価項目：

忍容性：有害事象の重症度

安全性：有害事象、臨床検査、肺機能検査

被験者数：

計画時：60 例

被験者数の設定根拠

本探索試験では、被験者数として合計 60 例（イロプロスト群 30 例、対照群 30 例）で十分と判断した。この被験者数は、特定の仮説を検証するために設定したものではない。

解析時：

Intent to treat 解析対象集団（ITT）：63 例（イロプロスト群 30 例、対照群 33 例）

長期継続投与期に移行した被験者：52 例（イロプロスト群 22 例、対照群 30 例）

解析方法：

被験者背景、他のベースライン特性、安全性データ及び有効性データを解析した。計量値については、測定数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値を用いて要約した。計数値については、各カテゴリーに該当する被験者数及び割合（%）を示した。また、吸入実施前又はベースライン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。

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（last-observation-carried-forward）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。

2.7.6.16.1.1　　試験スケジュール

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。

試験スケジュールを表 2.7.6.16-1に示す。

また、カテーテル検査及び非侵襲検査のスケジュールを表 2.7.6.16-2に示す。

表 2.7.6.16-1 試験スケジュール

Study phase	Randomized phase				Long-term iloprost continuation														Prem.
Month	0 [a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	18	20	22	24 [b]	EOT
Visit		A	B	EOR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 = EOS	16 [d]
Enrollment / randomization																				
Demographics	X																			
Medical history	X																			
PHT diagnosis and history	X																			
Inclusion / exclusion criteria	X																			
Randomization	X																			
Effect assessments																				
NYHA class	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
6-min walk	●○	○●	●○	●●	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
Lung function	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
HRQL (EQ-5D, Borg scale	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
Karnofsky index	X	X	X	X	X	X	X	☎	☎	X	☎	☎	X	☎	☎	X	☎	☎	X	X
Catheter tests	X			X									X						X	(X)
Hospitalization, work status	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
Safety / tolerability assessments																				
Physical examination	X			X									X						X	X
Vital signs and body weight	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
Laboratory and pregnancy test	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
ECG	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
X-ray	X	X	X	X	X [c]	X [c]	X			X			X			X			X	X
AEs, Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	☎	☎	X	☎	☎	X	☎	☎	X	☎	☎	X	X

[a] Visit at Week 0 (= screening and baseline) should have been done within 14 days before randomization.
[b] If the randomized study phase was discontinued prematurely, then the long-term study phase was continued until the end of the planned 24 months.
[c] Only for patients who had newly started iloprost inhalation.
[d] If the end of study phase or end of study treatment visit coincided with a scheduled study visit, these examinations would replace the regular visit.
●○ : before inhalation; ○● : after inhalation; ●● : before and after inhalation; ☎ : telephone contact (no visit at the study center).
EOR = end of randomized study phase; prem. EOT = premature end of treatment; EOS = end of study.

表 2.7.6.16-2　検査スケジュール（カテーテル検査及び非侵襲検査）

Month	0 Baseline	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24
Iloprost Group											
Test 1 (catheter)	•										
Test 2 (catheter)				•					•		•
Test 3 (non-invasive)	•	•	•	•			•	•	•	•	•
Control Group											
Test 1 (catheter)	•										
Test 2 (catheter)				•					•		•
Test 3 (non-invasive)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

[gray-shaded fields]: Patients in the control group did not receive active drug during the first 3 months.
Month 4 and 5: Special visits for just started　control　group patients on iloprost (safety)

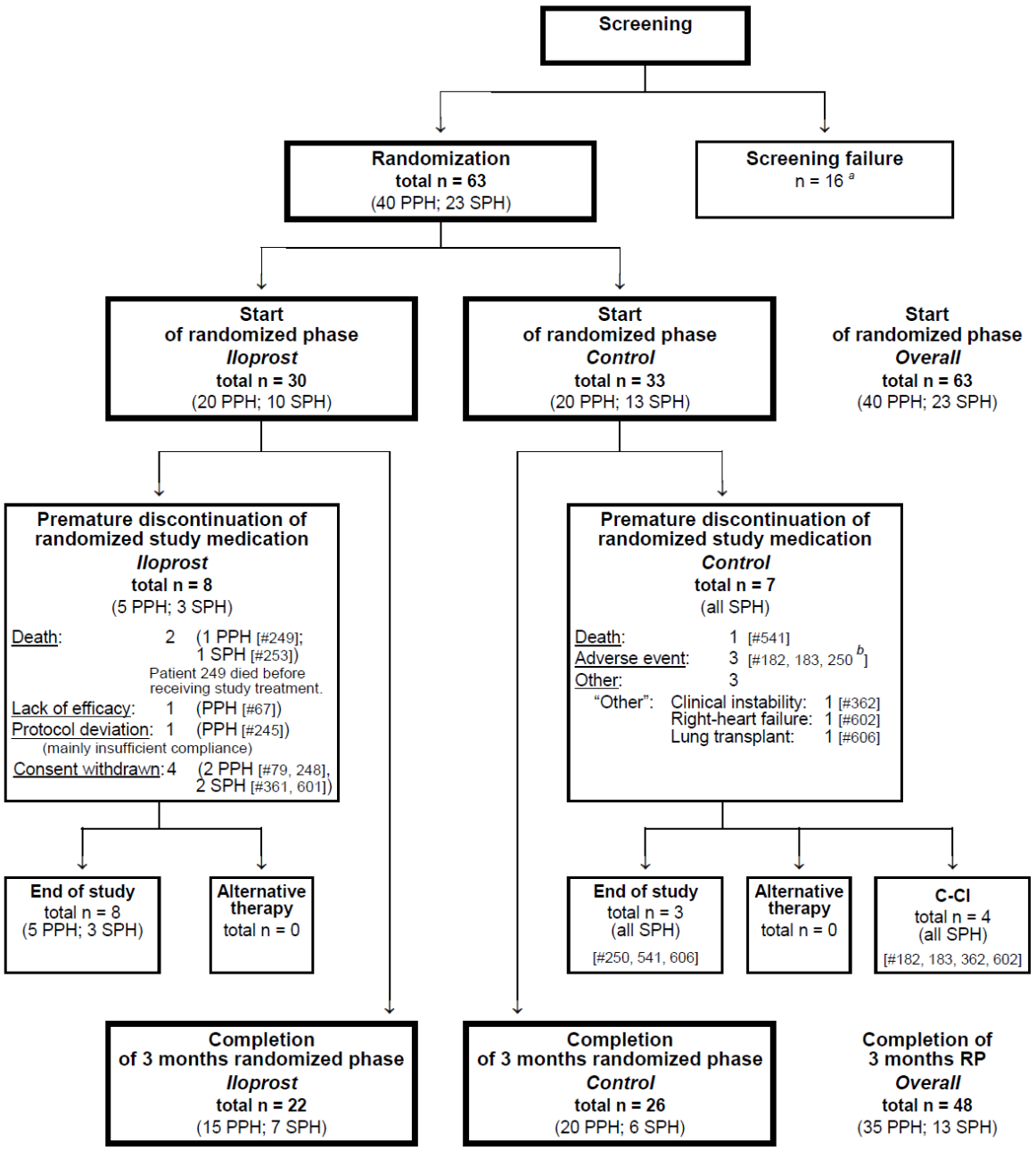
2.7.6.16.2　　成績

2.7.6.16.2.1　　被験者の背景

2.7.6.16.2.1.1　　被験者の内訳

スクリーニングから主要投与期終了までの被験者の内訳を図 2.7.6.16-1 に示す。

本試験では合計 63 例が無作為割付けされ、このうちの 48 例（イロプロスト群 22 例、対照群 26 例）が主要投与期を完了した。



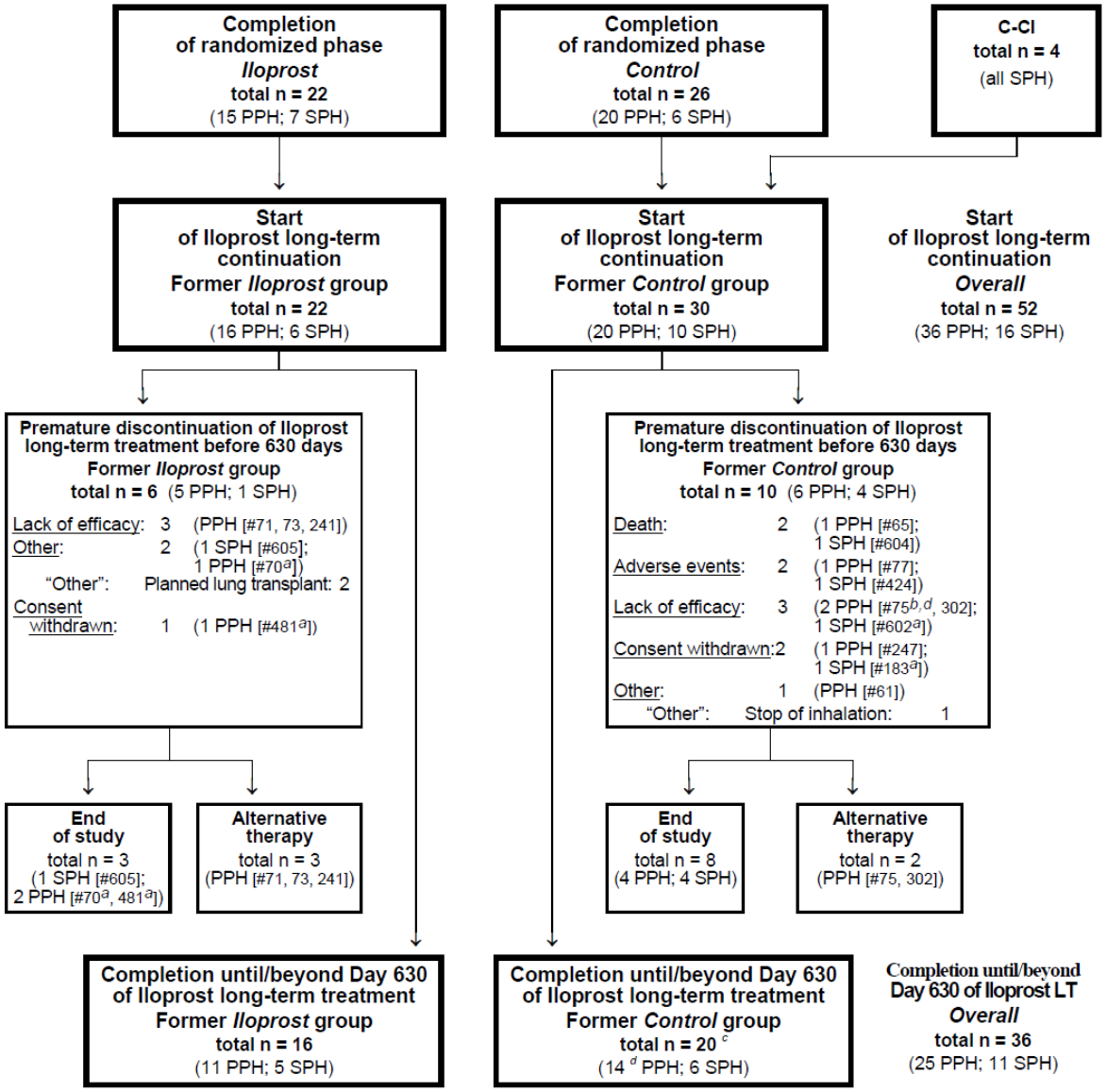
C-CI: control-clinical instability (Patients randomized to the control group who developed clinical instability during randomized treatment could begin long-term iloprost inhalation therapy prematurely), LT: long-term continuation study phase, PPH: primary pulmonary hypertension, RP: randomized study phase, SPH: secondary pulmonary hypertension
Figures denote number of patients. Patient identification numbers are given in squared brackets (e.g., [#182, 183]).
[a] One screening failure (pre-randomno. 3006) was not included in the database.
[b] Subsequent death.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T2, T3, T4

図 2.7.6.16-1 被験者の内訳－主要投与期（組み入れられた被験者）

長期継続投与期の開始から試験終了時点までの被験者の内訳を図 2.7.6.16-2 に示す。

合計 52 例が長期継続投与期に移行した。このうち 4 例は主要投与期に対照群で一般的治療を中止した被験者であった。37 例（イロプロスト群 16 例、対照群 21 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（5.3.5.1.1　A02237/T5）。なお、1 例（被験者番号 75）は治験薬の投与を中止したが、試験は継続した。試験期間が 720 日間を超えた被験者は計 27 例であった。



C-CI: control-clinical instability (Patients randomized to the control group who developed clinical instability during randomized treatment could begin long-term iloprost inhalation therapy prematurely), LT: long-term continuation study phase, PPH: primary pulmonary hypertension, RP: randomized study phase, SPH: secondary pulmonary hypertension
Figures denote number of patients. This chart reflects information from the database and from other sources (see footnote a). Patient identification numbers are given in squared brackets (e.g., [#70, 481]).

[a] Due to missing CRF pages, four patients are not represented in parts of the underlying database, but are included in this display: Patient 70 (iloprost); Patient 183 (control); Patient 481 (iloprost), Patient 602 (control; subsequent death).

[b] Patient 75 (control) discontinued study medication prematurely after 226 days without terminating her study participation.

[c] Including Patients 251 and 362 who discontinued prematurely on day 667 (consent withdrawn).

[d] This charts reflects patient disposition with regard to treatment, not with regard to study participation. As Patient 75 discontinued study medication prematurely without terminating study participation, the total number of PPH patients in the safety/ITT population is 15 rather than 14.

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T3, T4

図 2.7.6.16-2　被験者の内訳－長期継続投与期（ITT）

主要投与期又は長期継続投与期において、治験薬投与を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.16-3 に示す。

主要投与期では、合計 15 例（イロプロスト群 8 例、対照群 7 例）が治験薬の投与又は一般的治療を中止（イロプロスト吸入への切替えを含む）した。治験薬投与中止の理由は、同意撤回が 4 例（イロプロスト群 4 例、対照群 0 例）、有害事象が 3 例（0 例、3 例）、死亡が 3 例（2 例、1 例）、有効性の欠如が 1 例（1 例、0 例）、治験実施計画書違反が 1 例（1 例、0 例）、及びその他の理由が 3 例（0 例、3 例）であった。

長期継続投与期では、合計 14 例（イロプロスト群 4 例、対照群 10 例）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由は、有効性の欠如が 5 例（イロプロスト群 3 例、対照群 2 例）、同意撤回が 3 例（0 例、3 例）、有害事象が 2 例（0 例、2 例）、死亡が 2 例（0 例、2 例）、及びその他の理由が 2 例（1 例、1 例）であった。

表 2.7.6.16-3　治験薬の投与を中止した被験者の内訳－全試験期間（ITT）

	Iloprost n (%)	Control n (%)	Overall n (%)
Randomized Study Phase			
Number of patients	30 (100.0)	33 (100.0)	63 (100.0)
Premature discontinuation of study medication			
No	22 (73.3)	26 (78.8)	48 (76.2)
Yes	8 (26.7)	7 (21.2)	15 (23.8)
adverse events	0	3 (9.1)	3 (4.8)
lack of efficacy	1 (3.3)	0	1 (1.6)
protocol deviation	1 (3.3)	0	1 (1.6)
withdrawal of consent	4 (13.3)	0	4 (6.3)
Other	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Death	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
ND/UNK/NA	0	0	0
ND/UNK/NA	0	0	0
Long Term Study Phase			
Number of patients	21 (100.0)	29 (100.0)	50 (100.0)
Premature discontinuation of study medication			
No	17 (81.0)	19 (65.5)	36 (72.0)
Yes	4 (19.0)	10 (34.5)	14 (28.0)
adverse events	0	2 (6.9)	2 (4.0)
lack of efficacy	3 (14.3)	2 (6.9)	5 (10.0)
protocol deviation	0	0	0
withdrawal of consent	0	3 (10.3)	3 (6.0)
Other	1 (4.8)	1 (3.4)	2 (4.0)
Death	0	2 (6.9)	2 (4.0)
ND/UNK/NA	0	0	0
ND/UNK/NA	0	0	0

ITT: intent to treat, ND/UNK/NA: not done, unknown, not available

Due to missing CRF page 219, two patients are missing in the Long-term phase portion of this analysis (Patients 250 control, 481 Iloprost).

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T3

2.7.6.16.2.1.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

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。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（図 2.7.6.16-1）。

長期継続投与期に移行した被験者は 52 例であり、その内訳は、イロプロスト群に割付けられ主要投与期を完了した被験者 22 例、対照群に割付けられ主要投与期を完了した被験者 26 例、対照群に割付けら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た被験者 4 例であった（図 2.7.6.16-2）。

試験期間中の治験実施計画書の逸脱が 58 例にみられた。大部分（57 例）の逸脱は投与計画からの逸脱であった（5.3.5.1.1　A02237/Appendix 16.2.2.2 Report 41）。イロプロスト群 1 例（被験者番号 245）は治験実施計画書の逸脱により、主要投与期での治験薬投与を中止した（表 2.7.6.16-3）。

2.7.6.16.2.1.3　被験者背景

ITT（63 例）における人口統計学的特性を表 2.7.6.16-4 に示す。両群の身長及び体重は同様であった。被験者はすべて白人であった。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（32～78 歳）であり、イロプロスト群の方が低かった。

63 例中 4 例（6.3%）が喫煙者であった（イロプロスト群 1 例、対照群 3 例）（5.3.5.1.1 A02237/Appendix 16.2.4.3 Report 3）。

表 2.7.6.16-4　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
(m)	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: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation
引用元：5.3.5.1.1　A02237/T6, T7

ITT のベースライン特性（PH の診断名、6 分間歩行距離、カルシウム拮抗薬）を表 2.7.6.16-5 に示す。これらのベースライン特性に関して、投与群間で特に差は認められなかった。

PPH 被験者（A グループ及び B グループ）は 40 例、SPH 被験者（C グループ）は 23 例であり、その比は 1.7：1.0 であった（5.3.5.1.1　A02237/T7）。

PPH 被験者について、孤発型が大半をしめた（イロプロスト群 16 例、対照群 18 例）。SPH 被験者では、血栓塞栓性の SPH（イロプロスト群 3 例、対照群 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（5.3.5.1.1　A02237/T9）。

両群における PH の罹患期間は同程度であった。過半数の被験者（57.1%、36／63 例)は、本試験に参加する前 1 年以内に PH と診断され、次いで、罹患期間が 1 年以上 3 年未満の被験者が 15 例（23.8%)と多かった。更に罹患期間が長い 3 年以上 5 年未満の被験者は 4 例（6.3%）で、罹患期間が 5 年以上の被験者は 8 例（12.7%）であった（5.3.5.1.1　A02237/T8）。

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、500m 以上の被験者の割合はそれぞれ 13.3%、12.1%であった（表 2.7.6.16-5）。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（5.3.5.1.1　A02237/T12）。

被験者の約半数はカルシウム拮抗薬の投与を受けていた（イロプロスト群 40.0%、対照群54.5%）。

表 2.7.6.16-5　ベースラインの特性：PHの診断名、6分間歩行距離、カルシウム拮抗薬（ITT）

		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
PHT 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)
Concomitant medication with calcium antagonists at screening		12 (40.0)	18 (54.5)	30 (47.6)

ITT: intent to treat, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.1.1　A02237/TT8

NYHA機能分類は、Mahler呼吸困難指標とは別に、主観的な運動耐容能の評価項目として使用した。NYHA機能分類は治験責任（分担）医師が評価した。

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。しかし、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機能分類の一貫した再評価が必要となった。再評価に際して、レトロスペクティブに(1) Mahler呼吸困難指標（focalスコア）及び(2) Karnofsky一般全身状態を用いたアルゴリズムを開発した。アルゴリズムは症例報告書に入力されたデータ（来院時に記録された情報）に基づいた。

このNYHA機能分類の再評価では、Mahlerのfocalスコアと Karnofsky指数を合計し、以下のいずれかのクラスに分類した（表 2.7.6.16-6）。

表 2.7.6.16-6　NYHA機能分類の再評価分類

Sum of scores	Re-assessed NYHA class
13 – 16	Ⅰ
9 – 12	Ⅱ
5 – 8	Ⅲ
0 – 4	Ⅳ

NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.1.1　A02237/TT7

再評価では、最初の評価で NYHA 機能分類がクラスⅢとされた被験者が主に影響を受け、NYHA 機能分類がクラスⅢとされた被験者の約 3 分の 1 が、クラスⅡ又はⅣとなった。再評価後の NYHA 機能分類を表 2.7.6.16-7 に示す。

表 2.7.6.16-7　ベースラインの特性：NYHA 機能分類（オリジナル評価及び再評価法）（ITT）

	Iloprost N=30		Control N=33		Overall N=63	
Baseline NYHA class	Original entry [a] n (%)	Re-assessed [b] n (%)	Original entry [a] n (%)	Re-assessed [b] n (%)	Original entry [a] n (%)	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: intent to treat, NYHA: New York Heart Association

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

2.7.6.16.2.1.4　　前治療薬、併用薬

スクリーニング時の前治療薬に関しては、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おいて、両群で多く使用されていた薬剤は、抗凝固剤（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（5.3.5.1.1　A02237/T73）。

主要投与期の終了時点で、多く使用されていた併用薬は、β遮断薬(100.0%)、抗凝固剤(36.8%)、利尿薬（12.3%）及び抗生物質（12.3%）が、また、長期継続投与期の終了時点では、β遮断薬（100.0%）、抗凝固剤（36.5%）、抗生物質（15.4%）及びジギタリス製剤（13.5%）であった（5.3.5.1.1　A02237/T73）。

2.7.6.16.2.1.5　　服薬状況

投与期間

主要投与期及び長期継続投与期の投与期間を表 2.7.6.16-8 に示す。

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。

表 2.7.6.16-8 投与期間（ITT）

	Iloprost n (%)		Control n (%)		Overall n (%)	
Randomized phase						
Days post baseline	30	(100.0)	33	(100.0)	63	(100.0)
0 - 90 days	16	(53.3)	14	(42.4)	30	(47.6)
91 - 180 days	14	(46.7)	19	(57.6)	33	(52.4)
Long-term phase						
Days post baseline	21 [a]	(100.0)	29 [a]	(100.0)	50	(100.0)
≤ 180 days	0		3	(10.3)	3	(6.0)
181 - 270 days	3	(14.3)	2	(6.9)	5	(10.0)
271 - 360 days	0		1	(3.4)	1	(2.0)
361 - 450 days	2 [b]	(9.5)	1	(3.4)	3	(6.0)
451 - 540 days	0		1 [b]	(3.4)	1	(2.0)
541 - 630 days	0		1 [b]	(3.4)	1	(2.0)
631 - 720 days	2 [b,c]	(9.5)	7 [b]	(24.1)	9	(18.0)
≥ 721 days	14 [b,c]	(66.7)	13 [b,c]	(44.8)	27	(54.0)

ITT: intent to treat

Note that patients randomized to the control group started to receive inhaled iloprost only after the beginning of the long-term phase (i.e., 90 days after baseline).

a: Owing to missing CRF pages, two patients are missing in this analysis (Patients 481 iloprost, 602 control; both discontinued prematurely during the long-term phase, no treatment duration was recorded).

b: Iloprost exposure at least 1 year.

c: Iloprost exposure at least 631 days.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T5

服薬量

主要投与期におけるイロプロスト群での 1 日投与量（名目上）の中央値は、いずれの評価時点でも 100μg であり、最小値及び最大値はそれぞれ 50μg 及び 150μg であった。イロプロスト群の 1 日投与量（名目上）の平均値±SD は、104.2±18.7μg（第 1 ヵ月）～110.2±24.3μg（第 2 ヵ月）の範囲であり、中央値（100μg）に近い値であった（5.3.5.1.1 A02237/T56）。

長期継続投与期における全体集団での投与量は、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（名目上）の中央値は 100μg であった。また、最小値は 50μg であり、最大値は多くの評価時点で 150μg、第 15 ヵ月、第 17 ヵ月及び第 19 ヵ月では 300μg であった。1 日投与量（名目上）の平均値±SD は、104.5±21.2μg（第 2 ヵ月）～122.7±43.5μg（第 19 ヵ月）であった（5.3.5.1.1 A02237/T56）。

なお、本試験ではマウスピース位置での換算用量ではなく、ネブライズ用量で示す。

吸入回数

主要投与期におけるイロプロスト群での 1 日あたりの吸入回数の中央値は、いずれの評価時点でも 6 回であり、最小値は 5～6 回の範囲、最大値は 9 回であった。1 日あたりの吸入回数の平均値±SD は、第 1 ヵ月で 6.6±1.1 回、第 2 ヵ月で 6.9±1.3 回、及び主要投与期の終了時点で 6.7±1.3 回であった（5.3.5.1.1 A02237/T56）。

長期継続投与期における全体での 1 日あたりの吸入回数の中央値は、いずれの評価時点でも 6 回であり、最小値は 3～6 回の範囲、最大値は 9～12 回の範囲であった。1 日あたりの吸入回数の平均値±SD は、長期継続投与期の第 1 ヵ月の 6.5±1.3 回から第 19 ヵ月の 7.1±1.7 回の範囲であった（5.3.5.1.1　A02237/T56）。

全試験期間において、夜間に規則的に吸入を行っていた被験者、及び夜間に時々吸入を行っていた被験者はそれぞれ 1 例であり、ほぼすべての被験者は日中のみ吸入を行っていた。

主要投与期におけるイロプロスト群での服薬率は、各評価時期で 84.6～88.5％の範囲であり、長期継続投与期における全体集団での服薬率は、81.6～97.5％の範囲であった（5.3.5.1.1 A02237/T18）。

2.7.6.16.2.2　有効性の結果

2.7.6.16.2.2.1　主要投与期

2.7.6.16.2.2.1.1　運動耐容能

NYHA 機能分類（再評価法）

主要投与期において、NYHA 機能分類（再評価法）が 1 クラス以上改善した被験者数（%）を表 2.7.6.16-9 に示す。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対照群よりも高い傾向がみられ、主要投与期の最終評価時点でイロプロスト群 20.0%、対照群 6.1%であった。

表 2.7.6.16-9　NYHA 機能分類（再評価法）が 1 クラス以上改善した被験者数（%）
－主要投与期（ITT）

Time point	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Month 1	8 (26.7)	3 (9.1)	11 (17.5)
Month 2	9 (30.0)	2 (6.1)	11 (17.5)
End of Randomized phase	6 (20.0)	2 (6.1)	8 (12.7)

ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T20

主要投与期の最終評価時点における NYHA 機能分類（再評価法）のベースラインからの変化〔カテゴリー別の被験者数（%）〕を表 2.7.6.16-10 に示す。主要投与期の最終評価時点までに、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（25.0%）では対照群（6.7%）よりも高かった。NYHA 機能分類（再評価法）に変化がみられなかった被験者の割合は、イロプロスト群（58.3%）では対照群（80.0%）よりも低く、悪化した被験者の割合は両群でほぼ同程度であった（イロプロスト群 16.7%、対照群 13.3%）。

表 2.7.6.16-10　NYHA 機能分類（再評価法）の変化〔カテゴリー別の被験者数（%）〕
－主要投与期（ITT）

	Iloprost N=24 n (%)	Control N=30 n (%)	Overall N=54 n (%)
Improved	6 (25.0)	2 (6.7)	8 (14.8)
Unchanged	14 (58.3)	24 (80.0)	38 (70.4)
Deteriorated	4 (16.7)	4 (13.3)	8 (14.8)

ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T20

Mahler 呼吸困難指標

本試験では、呼吸困難指標は Mahler Dyspnea Index 及び Mahler Dyspnea Transition Index を用いて評価した。Mahler 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（非常に高度）～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。Mahler Dyspnea Transition Index は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。

主要投与期における Mahler 呼吸困難指標（focal スコア及び transition スコア）の要約を表 2.7.6.16-11 に示す。

Focal スコアの中央値は、イロプロスト群ではベースライン時に 5.5 で、主要投与期中のすべての評価時点では 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 と改善が認められたが、主要投与期の最終評価時点では 5.0 であった。

Transition スコアの中央値は、イロプロスト群では第 1 ヵ月では＋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 であった。

表 2.7.6.16-11 Mahler 呼吸困難指標（focal スコア及び transition スコア）の要約 －主要投与期（ITT）

		Focal score			Sum of transition score changes to baseline		
		Iloprost	Control	Overall	Iloprost	Control	Overall
Baseline	N	30	33	63	Not applicable		
	Mean	4.767	4.758	4.762			
	SD	2.128	1.601	1.855			
	Median	5.5	5.0	5.0			
Month 1	N	26	30	56	26	30	56
	Mean	5.077	5.267	5.179	2.115	-0.200	0.875
	SD	2.448	1.893	2.150	2.389	2.107	2.509
	Median	6.0	5.5	6.0	3.0	0.0	0.0
Month 2	N	23	27	50	23	27	50
	Mean	5.217	5.296	5.260	1.478	-0.667	0.320
	SD	2.173	2.072	2.098	3.058	2.236	2.832
	Median	6.0	6.0	6.0	0.0	0.0	0.0
End of Randomized phase	N	24	30	54	24	30	54
	Mean	5.000	4.867	4.926	1.125	-1.100	-0.111
	SD	2.226	2.315	2.256	2.437	2.657	2.772
	Median	6.0	5.0	6.0	0.0	0.0	0.0

ITT: intent to treat, SD: standard deviation

Focal score ranges from 0 (worst condition) to 12 (best condition).

Transition score ranges from -9 (least favorable change) to 0 (no change) to 9 (most favorable change).

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT14, T31, T32

6分間歩行距離

6 分間歩行距離のベースライン値、各評価時点でのベースラインからの変化率、及び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及び変化率を表 2.7.6.16-12 に示す。

6分間歩行距離のベースラインからの変化率の平均値は、第2ヵ月ではイロプロスト群で25.8%、対照群で 23.7%であり、主要投与期の最終評価時点ではイロプロスト群で 21.6%、対照群で12.4%であった。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の平均値は、イロプロスト群で 48.7m、対照群で 41.5m であった。

表 2.7.6.16-12 6分間歩行距離の値、並びにベースラインからの変化量及び変化率－主要投与期（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
Month 1												
absolute values (m)	26	404.2	399.3	139.2	28	389.2	426.0	153.5	54	396.4	405.0	145.6
percent changes (%)	26	16.8	7.9	32.3	28	16.7	4.4	60.0	54	16.7	6.6	48.2
Month 2												
absolute values (m)	23	442.0	408.0	113.2	27	427.0	450.0	143.0	50	433.9	445.0	129.1
percent changes (%)	23	25.8	12.7	42.8	27	23.7	6.8	65.2	50	24.7	8.4	55.5
End of Randomized phase												
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
percent changes (%)	20	21.6	11.2	52.8	29	12.4	8.5	57.6	49	16.1	9.1	55.3

ITT: intent to treat, SD: standard deviation

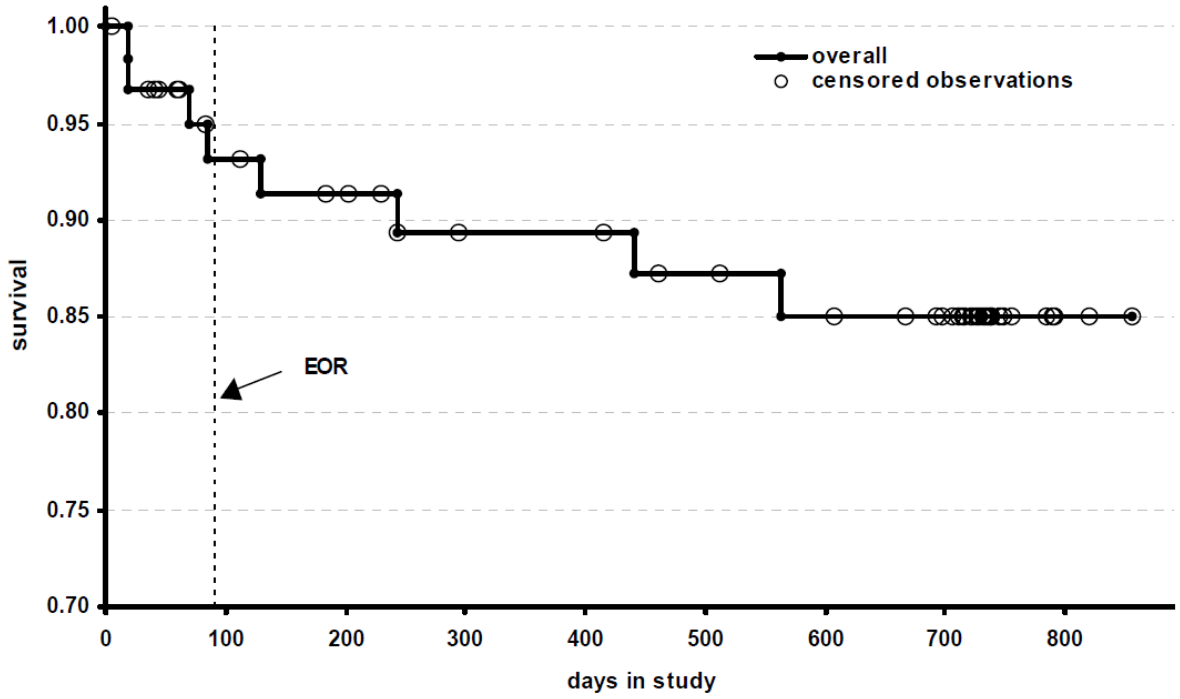
引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT16, T21, T22, T23

2.7.6.16.2.2.1.2 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、両群間での違いは認められなかった。

3 ヵ月の主要投与期終了時における生存率を Kaplan-Meier 法により算出した。生存率は、イロプロスト群 92.5%、対照群 93.8%であり、両群で類似していた。

すべての被験者の全試験期間での死亡までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.16-3 に示す。



EOR: End of Randomized phase, ITT: intent to treat
引用元：5.3.5.1.1　A02237/TF4

図 2.7.6.16-3　死亡までの時間（Kaplan-Meier プロット）－全試験期間（ITT）

2.7.6.16.2.2.1.3　　複合エンドポイント

被験者におけるベネフィットを評価するため、複合エンドポイントについて追加解析した。以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者をレスポンダーとした。

(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) 所定の評価時点において被験者が生存していること

複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合を表 2.7.6.16-13 に示す。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く、最終評価時点では、イロプロスト群 13.3%、対照群 3.0%であった。

表 2.7.6.16-13　複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合－主要投与期（ITT）

Visit	Time point of measurement relative to inhalation	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Month 1	After	4 (13.3)	0	4 (6.3)
Month 2	Before	7 (23.3)	2 (6.1)	9 (14.3)
End of Randomized phase	Before	4 (13.3)	0	4 (6.3)
	After	4 (13.3)	1* (3.0)	5 (7.9)

ITT: intent to treat

* Assessment after iloprost inhalation.

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T33

2.7.6.16.2.2.1.4　　血行力学的パラメータ

急性効果

両群の被験者において、ベースライン及び主要投与期の最終評価時点にイロプロストの急性効果（吸入直後の効果）を検討した。

両群共に吸入直後で血行力学的パラメータに対する最大の効果が得られたが、その後 60 分以内にベースラインの値まで戻った。平均収縮期血圧と比較して、PVR/SVR 比の変化及び PAPmean に対する顕著な作用が認められ、イロプロストによる肺血管系に対する影響が認められた。平均収縮期血圧に対するイロプロストの影響はわずかであった（5.3.5.1.1　A02237/T35～T45）。

血行力学的パラメータに対する急性効果は、安定したイロプロスト投与下（服薬状況については 2.7.6.16.2.1.5 を参照）において維持された。イロプロスト群では PVR を除き、主要投与期の最終評価時点において各パラメータに変化は認められなかった（表 2.7.6.16-14）。

表 2.7.6.16-14 PAPmean、心拍出量及びPVRに対する急性効果－主要投与期（ITT）

		Iloprost				Control			
		n	Mean	SD	median	n	mean	SD	median
PAPmean (mmHg)									
Acute changes	Baseline	30	-6.53	6.00	-6.00	33	-10.09	10.60	-6.00
	EOR	22	-8.95	7.13	-8.00	28	-9.18	8.68	-6.00
Differences of acute changes versus baseline	EOR	22	-2.27	4.63	-2.50	28	2.25	10.62	0.00
CO (L/min)									
Acute changes	Baseline	30	0.64	0.82	0.425	33	0.62	0.73	0.500
	EOR	21	0.55	0.73	0.460	28	0.30	0.52	0.250
Differences of acute changes versus baseline	EOR	21	-0.17	0.79	-0.04	28	-0.34	0.87	-0.21
PVR (dyn･sec･cm^{-5})									
Acute changes	Baseline	26	-241.1	148.5	-212.0	32	-329.2	289.6	-261.0
	EOR	18	-364.7	233.1	-328.5	28	-277.9	155.8	-245.0
Differences of acute changes versus baseline	EOR	18	-109.8	171.3	-77.5	27	79.7	298.0	12.0
PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)									
Acute changes	Baseline	26	-409.631	250.510	375.000	32	-585.463	494.603	-439.700
	EOR	18	-629.700	401.027	563.100	28	-506.843	288.255	-465.000
Differences of acute changes versus baseline	EOR	18	-191.022	289.029	-154.500	27	136.919	506.742	15.600

CO: cardiac output, EOR: End of Randomized phase, ITT: intent to treat, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standerd deviation

For each patient, values were calculated according to the following formulae:

Acute changes = (end of inhalation at respective timepoint) − (pre-inhalation at respective timepoint)

Differences of acute changes versus baseline = [(end of inhalation at respective timepoint) − (pre-inhalation at respective timepoint)] − [(end of inhalation at baseline) − (pre-inhalation at baseline)]

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T46, 5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 1/1

主要投与期の最終評価時点での効果

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）の血行動態を、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が、ピーク時の結果では、PAPmean、PVR及びSVO_2の改善が認められた（表 2.7.6.16-15）。

表 2.7.6.16-15 血行力学的パラメータの最終評価時点（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（平均値±SD）－主要投与期（ITT）

	Changes from baseline (pre-inhalation)		
	to pre-inhalation at EOR	to last minute of inhalation at EOR	to pre-inhalation at EOR
	Iloprost (trough) expected minimum drug effect	Iloprost (peak) expected maximum drug effect	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
	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: intent 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

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT18, T35, T36, T37, T38, T39, T41, T42, T43, T45, 5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 1/2

2.7.6.16.2.2.1.5 QOL

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

EuroQOL EQ-5D は、健康状態分類及び VAS の 2 つの測定法から構成される。健康状態分類は、5 つのカテゴリー（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込みに分類され、3 段階（全く問題がない、少し又は中等度に問題がある、実施することができない又は非常に問題がある）で評価する。5 つのカテゴリーの評価の合計は、－0.59（最も悪い状態）から＋1（最も良い状態）の範囲で示される。VAS は、現在の健康状態を 100（想像できる最も良い健康状態）から 0（想像できる最も悪い健康状態）の範囲で評価する。

EuroQOL EQ-5D（健康状態分類及び VAS）の要約を表 2.7.6.16-16 に示す。

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の EuroQOL EQ-5D の健康状態分類の平均値は高くなり、最終評価時点における変化量はイロプロスト群で 0.048、対照群では－0.018 であった。

同様に、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、最終評価時点における変化量はイロプロスト群で 6.7、対照群では 0.0 であった。

表 2.7.6.16-16　EuroQOL EQ-5D（健康状態分類及び VAS）の要約－主要投与期（ITT）

	Iloprost				Control				Overall			
	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD
Health state classification*												
Baseline												
recorded values	30	0.529	0.604	0.30	33	0.502	0.585	0.35	63	0.515	0.587	0.33
EOR												
recorded values	24	0.582	0.690	0.30	30	0.510	0.620	0.41	54	0.542	0.620	0.36
absolute changes	24	0.048	0.019	0.24	30	-0.018	0.000	0.34	54	0.011	0.000	0.30
VAS**												
Baseline												
recorded values	25	48.8	40.0	22.8	30	41.3	46.0	20.2	55	44.7	46.0	21.6
EOR												
recorded values	22	56.9	60.0	21.1	27	42.6	40.0	23.7	49	49.0	50.0	23.5
absolute changes	22	6.7	2.5	16.0	27	0	0.0	17.2	49	3.0	0.0	16.8

EOR: End of Randomized phase, ITT: intent to treat, SD: standerd deviation, VAS: visual analog scale

* The recordings for the five dimensions of the health state classification are combined to one score ranging from -0.59 (worst condition) to 1.0 (best condition).

** The VAS ranges from 0 (worst condition) to 100 (best condition).

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T47, T48, T49, T50

Karnofsky 一般全身状態

Karnofsky 一般全身状態は医師評価による指標であり、100（正常、臨床症状なし）から 0（死亡）の範囲で評価する。

Karnofsky 一般全身状態の要約を表 2.7.6.16-17 に示す。イロプロスト群の Karnofsky 一般全身状態の中央値は、ベースラインの 70.0 から主要投与期の最終評価時点の 80.0 に増加した。対照群ではベースライン及び最終評価時点共に 70.0 であった。

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。

表 2.7.6.16-17 Karnofsky一般全身状態の要約－主要投与期（ITT）

	Descriptive Statistics											
	Iloprost				Control				Overall			
	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD
Baseline												
recorded values	30	70.5	70.0	12.2	33	70.8	70.0	11.0	63	70.6	70.0	11.5
EOR												
recorded values	24	72.7	80.0	14.2	31	65.5	70.0	17.7	55	68.6	70.0	16.5
absolute changes	24	-0.625	0	7.85	31	-5.968	0	14.52	55	-3.636	0	12.26

	Classified changes from baseline to EOR		
	Iloprost N=24 n (%)	Control N=31 n (%)	Overall N=55 n (%)
Improved	6 (25.0)	2 (6.5)	8 (14.5)
Unchanged	12 (50.0)	18 (58.1)	30 (54.5)
Deteriorated	6 (25.0)	11 (35.5)	17 (30.9)

EOR: End of Randomized phase, ITT: intent to treat, SD: standerd deviation

Karnofsky index ranges from 0 (worst condition) to 100 (best condition).

Negative changes indicate an improvement, positive changes indicate deterioration.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT20, T52, T53

Borgスコア（Borg scale）

Borg スコアは、運動試験終了時の息切れ及び筋肉疲労の症状の評価に使用される指標であり、運動試験後の被験者の状態を 6〔非常に楽である（Very, very light）〕から 20〔非常にきつい（Very, very hard）〕の範囲で評価する。

Borgスコアの要約を表 2.7.6.16-18 に示す。Borgスコアの中央値は、イロプロスト群ではベースラインの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で 37.5%、対照群で 40.0%であった。

表 2.7.6.16-18 Borgスコアの要約－主要投与期（ITT）

	Descriptive Statistics											
	Iloprost				Control				Overall			
	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD
Baseline												
recorded values	30	15.1	15.0	2.3	33	14.5	15.0	2.5	63	14.8	15.0	2.4
EOR												
recorded values	24	14.4	13.0	2.7	30	14.5	15.0	2.7	54	14.5	14.5	2.7
absolute changes	24	-0.63	-2.0	2.67	30	0.20	0.0	2.38	54	-0.17	0.0	2.52

	Classified changes from baseline to EOR		
	Iloprost N=24 n (%)	Control N=30 n (%)	Overall N=54 n (%)
Improved	13 (54.2)	9 (30.0)	22 (40.7)
Unchanged	2 (8.3)	9 (30.0)	11 (20.4)
Deteriorated	9 (37.5)	12 (40.0)	21 (38.9)

EOR: End of Randomized phase, ITT: intent to treat, SD: standerd deviation

Borg scale ranges from 20 (worst condition) to 6 (best condition).

Negative changes indicate an improvement, positive changes indicate deterioration.

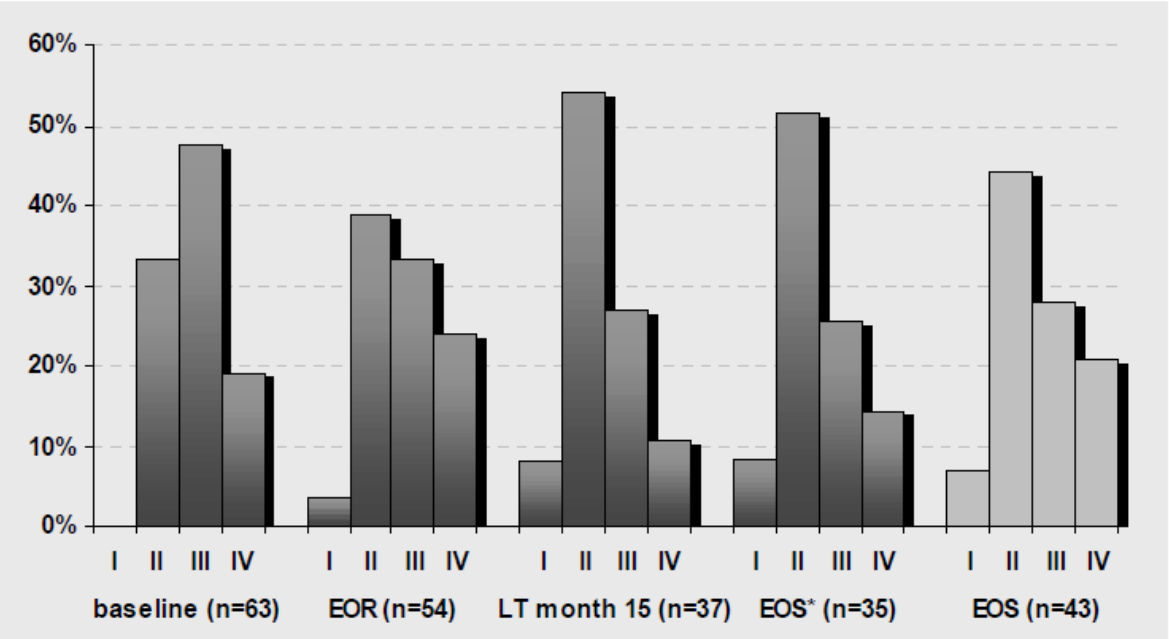
引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT21, T54, T55

2.7.6.16.2.2.2　長期継続投与期（全試験期間での結果を含む）

2.7.6.16.2.2.2.1　運動耐容能

NYHA 機能分類（再評価法）

全試験期間における全体集団（イロプロスト群＋対照群）での NYHA 機能分類（再評価法）の各クラスの割合を図 2.7.6.16-4 に示す。ベースラインと比較して、クラスⅡ以上の割合が増加する傾向がみられた。



* Only patients with EOS visit at least 630 days after baseline. EOS includes drop outs and premature EOS.

EOR: End of Randomized phase, EOS: End of Study, ITT: intent to treat, LT: long-term phase, NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.1.1　A02237/TF3, T20

図 2.7.6.16-4　NYHA 機能分類（再評価法）の各クラスの割合－全試験期間（ITT）

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）における NYHA 機能分類（再評価法）の変化〔カテゴリー別の被験者数（%）〕を表 2.7.6.16-19 に示す。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、イロプロスト群の方が対照群よりも高かった。

表 2.7.6.16-19　第 9 ヵ月、第 15 ヵ月及び試験終了時点（第 630 日）における NYHA 機能分類（再評価法）の変化〔カテゴリー別の被験者数（%）〕－長期継続投与期（ITT）

	Month 9 (Long-term phase)			Month 15 (Long-term phase)			EOS_{630}		
	Iloprost N=19 n (%)	Control N=24 n (%)	Overall N=43 n (%)	Iloprost N=16 n (%)	Control N=21 n (%)	Overall N=37 n (%)	Iloprost N=16 n (%)	Control N=19 n (%)	Overall N=35 n (%)
Improved	8 (42.1)	5 (20.8)	13 (30.2)	7 (43.8)	5 (23.8)	12 (32.4)	7 (43.8)	5 (26.3)	12 (34.3)
Unchanged	7 (36.8)	17 (70.8)	24 (55.8)	6 (37.5)	15 (71.4)	21 (56.8)	5 (31.3)	13 (68.4)	18 (51.4)
Worsened	4 (21.1)	2 (8.3)	6 (14.0)	3 (18.8)	1 (4.8)	4 (10.8)	4 (25.0)	1 (5.3)	5 (14.3)

EOS_{630}: Only patients with EOS visit at least 630 days after baseline, ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.1.1　A02237/TT27, T19, T20

ベースラインから試験終了時点（第 630 日）までの NYHA 機能分類（再評価法）の変化では、両群共に、改善した被験者の割合の方が悪化した被験者の割合よりも高かった。全体集団では、ベースラインから試験終了時点（第 630 日）までに 12 例は改善し、5 例は悪化した。

Mahler 呼吸困難指標

全試験期間における Mahler 呼吸困難指標（focal スコア及び transition スコア）の要約を表 2.7.6.16-20 に示す。

Focal スコアの中央値について、イロプロスト群ではベースライン（5.5）から主要投与期の最終評価時点（6.0）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。主要投与期の対照群では、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 のままであったが、イロプロストの長期継続投与期を通して 6.0 まで改善した。

Transition スコアについて、主要投与期の最終評価時点において、ベースラインからの変化量（平均値）はイロプロスト群で 1.125、対照群で－1.100 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、対照群で 1.421 と改善が認められた。

これらの結果は、息切れの悪化に対するイロプロストの長期継続投与の有益な効果を明確に示唆するものである。

表 2.7.6.16-20 Mahler 呼吸困難指標（focal スコア及び transition スコア）の要約－全試験期間（ITT）

		Focal score			Sum of transition score changes to baseline		
		Iloprost	Control	Overall	Iloprost	Control	Overall
Baseline	N	30	33	63	Not applicable		
	Mean	4.767	4.758	4.762			
	SD	2.128	1.601	1.855			
	Median	5.5	5.0	5.0			
End of Randomized phase	N	24	30	54	24	30	54
	Mean	5.000	4.867	4.926	1.125	-1.100	-0.111
	SD	2.226	2.315	2.256	2.437	2.657	2.772
	Median	6.0	5.0	6.0	0.0	0.0	0.0
Long-term phase Month 9	N	19	24	43	19	24	43
	Mean	5.579	5.542	5.558	1.474	0.958	1.186
	SD	2.52	1.82	2.13	3.50	2.07	2.77
	Median	6.0	6.0	6.0	1.0	0.5	1.0
Long-term phase Month 15	N	16	22	38	16	22	38
	Mean	6.313	5.500	5.842	0.813	0.182	0.447
	SD	1.54	2.06	1.88	2.40	2.02	2.18
	Median	6.0	6.0	6.0	0.0	0.0	0.0
End of Study	N	20	23	43	20	23	43
	Mean	5.350	5.435	5.395	0	0.652	0.349
	SD	2.06	2.27	2.15	3.81	3.64	3.69
	Median	6.0	6.0	6.0	0.0	0.0	0.0
End of Study *	N	16	19	35	16	19	35
	Mean	5.750	5.789	5.771	1.000	1.421	1.229
	SD	2.02	1.75	1.85	3.60	2.27	2.91
	Median	6.0	6.0	6.0	0.0	0.0	0.0

ITT: intent to treat, SD: standard deviation

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

Focal score ranges from 0 (worst condition) to 12 (best condition).

Transition score ranges from -9 (least favorable change) to 0 (no change) to 9 (most favorable change).

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT28, T31, T32

6 分間歩行距離

6 分間歩行距離のベースライン値、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 2.7.6.16-21 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、対照群で 98.8m、試験終了時点においてイロプロスト群で 79.2m、対照群で 75.4m であった。変化率の平均値は、第 9 ヵ月においてイロプロスト群で 23.7%、対照群で 36.2%、試験終了時点においてイロプロスト群で 35.1%、対照群で 24.4%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 6 分間歩行距離の延長が認められた。

表 2.7.6.16-21 6分間歩行距離の値、並びにベースラインからの変化量及び変化率－全試験期間（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
percent changes (%)	20	21.6	11.2	52.8	29	12.4	8.5	57.6	49	16.1	9.1	55.3
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
percent changes (%)	15	23.7	4.9	71.7	20	36.2	22.9	41.0	35	30.8	21.2	55.6
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
percent changes (%)	15	58.6	27.1	103.3	16	37.8	22.9	37.5	31	47.8	23.9	76.2
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
percent changes (%)	15	35.1	17.4	69.7	18	24.4	26.3	47.1	33	29.2	22.6	57.7
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
percent changes (%)	14	37.6	20.0	71.6	17	31.7	26.5	36.5	31	34.4	24.7	54.2

ITT: intent 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.

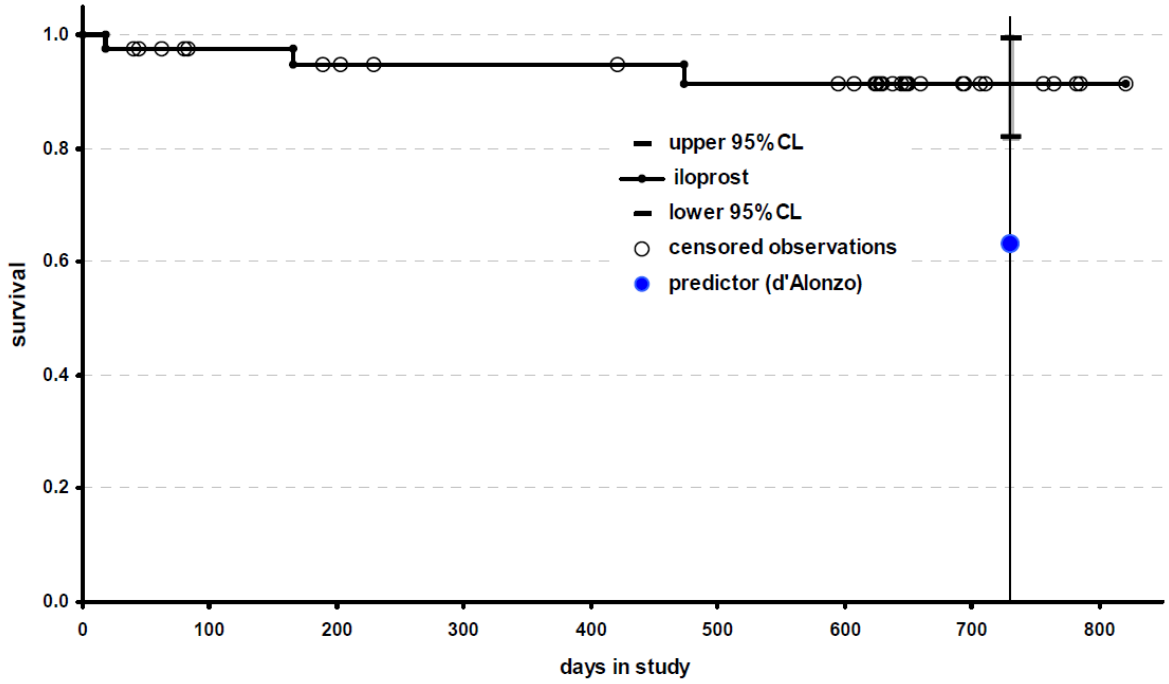
引用元：5.3.5.1.1 A02237/T21, T22, T23

2.7.6.16.2.2.2.2 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更に4例が死亡した。8例の死亡例のうちの3例はPPH被験者であり、5例はSPH被験者であった。

すべての被験者の全試験期間での死亡までの時間に関するKaplan-Meier曲線を図 2.7.6.16-3に示す。Kaplan-Meier法により算出された24ヵ月間の全試験期間終了時点での全体集団における生存率は85.0%であった。

血行力学的パラメータ（PAPmean、CVP、CI）に基づき、PPH患者の生存率を予測するd'Alonzo式[1)]を本試験のPPH被験者のデータに当てはめた。その結果を図 2.7.6.16-5に示す。d'Alonzo式による24ヵ月時点での生存率の予測値は63.1%（死亡 14.8例）、本試験の被験者からKaplan-Meier法により算出した生存率は91.4%（95%信頼区間：81～100%）で、イロプロスト投与時の生存率は予測値よりも高かった。



Kaplan Meier estimates for mortality after 2 years in iloprost-treated PPH patients compared to the prediction according to d'Alonzo (see reference 5).

CL: Confidence Limits, ITT: intent to treat, PPH: primary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.1.1　AO2237/TF5

図 2.7.6.16-5　死亡までの時間（Kaplan-Meier プロット）の予測値との比較－PPH 被験者（ITT）

2.7.6.16.2.2.2.3　　複合エンドポイント

主要投与期の最終評価時点及び長期継続投与期における複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合を表 2.7.6.16-22 に示す。

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%、対照群で 0.0%であり、イロプロスト群では改善が認められた。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%、対照群で 15.2%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。

表 2.7.6.16-22 複合エンドポイントに基づくレスポンダーの割合－全試験期間（ITT）

Visit	Time point of measurement relative to inhalation	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
EOR	Before	4 (13.3)	0	4 (6.3)
	After	4 (13.3)	1* (3.0)	5 (7.9)
LT Month 1	After	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
LT Month 2	Before	2 (6.7)	5 (15.2)	7 (11.1)
LT Month 3	Before	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
	After	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
LT Month 6	Before	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
LT Month 9	Before	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
	After	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
LT Month 15	After	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
EOS	Before	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
	After	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)

EOR: End of Randomized phase, EOS: End of Study, ITT: intent to treat, LT: Long-term phase

Composite response criterion: (i) Alive, (ii) at least 10% increase from baseline in walking distance and (iii) improvement from baseline of at least one NYHA class.

* After iloprost inhalation.

引用元：5.3.5.1.1 AO2237/T33

2.7.6.16.2.2.2.4 血行力学的パラメータ

急性効果

PAPmean、心拍出量、PVR 及び PVRI の急性効果は、ベースラインから試験終了時点まで大きな違いは認められなかった（表 2.7.6.16-23）。

表 2.7.6.16-23　PAPmean、心拍出量及びPVRに対する急性効果－全試験期間（ITT）

		Iloprost				Control			
		n	mean	SD	median	n	mean	SD	median
PAPmean (mmHg)									
Acute changes	Baseline	30	-6.53	6.00	-6.00	33	-10.09	10.60	-6.00
	EOR	22	-8.95	7.13	-8.00	28	-9.18	8.68	-6.00
	Month 9	18	-10.00	7.19	-6.50	23	-12.46	11.80	-10.00
	EOS	15	-6.67	8.45	-5.00	18	-11.00	9.49	-7.00
Differences of acute	EOR	22	-2.27	4.63	-2.50	28	2.25	10.62	0
changes versus baseline	EOS	15	0.33	5.22	1.00	18	1.89	15.03	1.50
CO (L/min)									
Acute changes	Baseline	30	0.64	0.82	0.425	33	0.62	0.73	0.500
	EOR	21	0.55	0.73	0.460	28	0.30	0.52	0.250
	Month 9	18	0.52	0.43	0.475	23	0.22	0.85	0.500
	EOS	15	0.50	0.52	0.500	18	0.41	0.62	0.400
Differences of acute	EOR	21	-0.17	0.79	-0.04	28	-0.34	0.87	-0.21
changes versus baseline	EOS	15	-0.20	0.69	-0.17	18	-0.33	0.98	-0.45
PVR (dyn·sec·cm^{-5})									
Acute changes	Baseline	26	-241.1	148.5	-212.0	32	-329.2	289.6	-261.0
	EOR	18	-364.7	233.1	-328.5	28	-277.9	155.8	-245.0
	Month 9	16	-298.9	187.5	-287.5	22	-287.2	210.3	-264.5
	EOS	11	-223.9	204.8	-274.0	17	-287.5	207.0	-221.0
Differences of acute	EOR	18	-109.8	171.3	-77.5	27	79.7	298.0	12.0
changes versus baseline	EOS	11	25.7	168.0	-20.0	17	89.1	416.5	-8.0
PVRI (dyn·sec·cm^{-5}·m^{2})									
Acute changes	Baseline	26	-409.631	250.510	375.000	32	-585.463	494.603	-439.700
	EOR	18	-629.700	401.027	563.100	28	-506.843	288.255	-465.000
	Month 9	16	-528.888	344.045	-469.900	22	-518.855	381.881	-483.500
	EOS	11	-398.000	349.183	-494.000	17	-502.424	333.702	-476.000
Differences of acute	EOR	18	-191.022	289.029	-154.500	27	136.919	506.742	15.600
changes versus baseline	EOS	11	39.945	279.096	-39.400	17	168.800	697.917	-10.200

CO: cardiac output, EOR: End of Randomized phase, EOS: End of Study, ITT: intent to treat, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation

For each patient, values were calculated according to the following formulae:

Acute changes = (end of inhalation at respective timepoint) − (pre-inhalation at respective timepoint)

Differences of acute changes versus baseline = [(end of inhalation at respective timepoint) − (pre-inhalation at respective timepoint)] − [(end of inhalation at baseline) − (pre-inhalation at baseline)]

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T46, 5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 1/1

長期継続投与による作用

血行力学的パラメータの長期継続投与期の最終時点（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について、全体集団（イロプロスト群＋対照群）の値を表 2.7.6.16-24 に示す。

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。

吸入後のピーク時の血行動態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 2.7.6.16-24 血行力学的パラメータの試験終了時点（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（平均値±SD）－長期継続投与期（ITT）

	Changes from baseline (pre-inhalation)	
	to pre-inhalation at EOS	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
	-243.614 ± 652.964	-705.014 ± 607.803
CI (L/min/m^2)	n=33	n=33
	0.14 ± 1.19	0.32 ± 0.67
SVO_2 (%)	n=29	n=30
	0.14 ± 9.59	3.14 ± 10.26

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

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT32, T37, T41, T42, T45, 5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 1/2

2.7.6.16.2.2.5 QOL

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

全試験期間における EuroQOL EQ-5D（健康状態分類及び VAS）の要約を表 2.7.6.16-25 に示す。

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、対照群で 0.620 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、対照群では改善する傾向がみられた。試験終了時点（第 630 日）での中央値は、対照群で 0.691 まで改善し、イロプロスト群で 0.778 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と同様であった。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、対照群で 40.0 であり、イロプロスト群で改善が認められた。試験終了時点（第 630 日）での中央値は、イロプロスト群で 64.0、対照群で 61.5 と同程度の値であり、群間の差はみられなかった。

表 2.7.6.16-25 EuroQOL EQ-5D（健康状態分類及び VAS）の要約 －全試験期間（ITT）

	Health state classification *											
	Iloprost				Control				Overall			
	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD
Baseline												
recorded values	30	0.529	0.604	0.30	33	0.502	0.585	0.35	63	0.515	0.587	0.33
EOR												
recorded values	24	0.582	0.690	0.30	30	0.510	0.620	0.41	54	0.542	0.620	0.36
absolute changes	24	0.048	0.019	0.24	30	-0.018	0.000	0.34	54	0.011	0.000	0.30
LT Month 9												
recorded values	19	0.533	0.587	0.28	24	0.656	0.691	0.29	43	0.602	0.620	0.29
absolute changes	19	0.001	0.071	0.25	24	0.128	0.071	0.35	43	0.072	0.071	0.32
LT Month 15												
recorded values	16	0.646	0.691	0.26	22	0.564	0.691	0.33	38	0.598	0.691	0.30
absolute changes	16	0.111	0.104	0.30	22	0.008	-0.017	0.30	38	0.051	0.018	0.30
EOS												
recorded values	20	0.571	0.752	0.38	22	0.654	0.691	0.24	42	0.615	0.708	0.32
absolute changes	20	-0.032	0.112	0.44	22	0.070	0.000	0.29	42	0.021	0.054	0.37
EOS_{630}												
recorded values	16	0.652	0.778	0.32	19	0.679	0.691	0.24	35	0.666	0.743	0.27
absolute changes	16	0.117	0.140	0.30	19	0.068	0.000	0.25	35	0.090	0.104	0.27

	VAS **											
	Iloprost				Control				Overall			
	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD
Baseline												
recorded values	25	48.8	40.0	22.8	30	41.3	46.0	20.2	55	44.7	46.0	21.6
EOR												
recorded values	22	56.9	60.0	21.1	27	42.6	40.0	23.7	49	49.0	50.0	23.5
absolute changes	22	6.7	2.5	16.0	27	0.0	0.0	17.2	49	3.0	0.0	16.8
LT Month 9												
recorded values	18	63.1	65.0	21.9	23	54.9	50.0	20.4	41	58.5	60.0	21.2
absolute changes	18	17.8	16.5	15.8	23	10.1	10.0	19.0	41	13.5	13.0	17.9
LT Month 15												
recorded values	16	66.9	67.0	15.5	21	52.0	54.0	22.5	37	58.5	60.0	21.0
absolute changes	16	19.5	20.0	12.8	21	7.7	3.0	21.8	37	12.8	12.0	19.2
EOS												
recorded values	19	63.5	63.0	19.4	20	54.6	61.5	25.6	39	58.9	63.0	22.9
absolute changes	19	10.9	13.0	28.3	20	10.5	6.0	25.0	39	10.7	9.0	26.3
EOS_{630}												
recorded values	16	66.9	64.0	15.5	18	54.9	61.5	26.0	34	60.6	63.0	22.2
absolute changes	16	19.4	18.5	15.6	18	9.3	6.0	23.2	34	14.1	10.5	20.3

VAS: visual analog scale, EOR: End of Randomized phase, EOS: End of Study, EOS_{630}: Only patients with EOS visit at least 630 days after baseline, ITT: intent to treat, LT: Long-term phase, SD: standard deviation

* The recordings for the five dimensions of the health state classification are combined to one score ranging from -0.59 (worst condition) to 1.0 (best condition).

** The VAS ranges from 0 (worst condition) to 100 (best condition).

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T47, T48, T49, T50

Karnofsky 一般全身状態

Karnofsky 一般全身状態の要約を表 2.7.6.16-26 に示す。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、対照群で 70.0 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、試験終了時点（第 630 日）の Karnofsky 一般全身状態の中央値は、両群のいずれも 80.0 であった。

表 2.7.6.16-26　Karnofsky 一般全身状態の要約－全試験期間（ITT）

	Iloprost				Control				Overall			
	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD
Baseline												
recorded values	30	70.5	70.0	12.2	33	70.8	70.0	11.0	63	70.6	70.0	11.5
EOR												
recorded values	24	72.7	80.0	14.2	31	65.5	70.0	17.7	55	68.6	70.0	16.5
absolute changes	24	-0.63	0.0	7.85	31	-5.97	0.0	14.52	55	-3.64	0.0	12.26
LT Month 9												
recorded values	19	73.9	80.0	12.3	24	72.9	70.0	12.2	43	73.4	75.0	12.1
absolute changes	19	-1.32	0.0	8.79	24	1.46	0.0	8.27	43	0.23	0.0	8.52
LT Month 15												
recorded values	16	77.2	80.0	9.1	21	74.3	80.0	11.6	37	75.5	80.0	10.6
absolute changes	16	-0.31	0.0	9.91	21	0.71	0.0	6.76	37	0.27	0.0	8.16
EOS												
recorded values	20	73.0	77.5	13.3	23	70.9	80.0	17.6	43	71.9	80.0	15.6
absolute changes	20	-4.00	0.0	14.01	23	-2.83	0.0	12.32	43	-3.37	0.0	12.99
EOS_{630}												
recorded values	16	75.6	80.0	11.4	19	74.2	80.0	12.2	35	74.9	80.0	11.7
absolute changes	16	-1.88	0.0	13.40	19	0.26	0.0	7.54	35	-0.71	0.0	10.51

EOR: End of Randomized phase, EOS: End of Study, EOS_{630}: Only patients with EOS visit at least 630 days after baseline, ITT: intent to treat, LT: Long-term phase, SD: standard deviation

Karnofsky index ranges from 0 (worst condition) to 100 (best condition).

引用元：5.3.5.1.1　A02237/TT34, T52, T53

Borg スコア（Borg scale）

Borg スコアの要約を表 2.7.6.16-27 に示す。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、対照群で 15.0 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、試験終了時点の Borg スコアの中央値は、両群のいずれも 13.0 であった。試験終了時点（第 630 日）での中央値は、両群共に 13.0 であった。

表 2.7.6.16-27 Borgスコアの要約－全試験期間（ITT）

	Iloprost				Control				Overall			
	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD	n	mean	median	SD
Baseline												
recorded values	30	15.1	15.0	2.3	33	14.5	15.0	2.5	63	14.8	15.0	2.4
EOR												
recorded values	24	14.4	13.0	2.7	30	14.5	15.0	2.7	54	14.5	14.5	2.7
absolute changes	24	-0.63	-2.00	2.67	30	0.20	0.0	2.38	54	-0.17	0.0	2.52
LT Month 9												
recorded values	19	14.4	13.0	2.8	24	13.2	13.0	2.2	43	13.7	13.0	2.5
absolute changes	19	-0.68	0.0	2.63	24	-0.88	-0.50	2.72	43	-0.79	0.0	2.65
LT Month 15												
recorded values	16	14.0	13.0	2.3	22	13.3	13.0	2.3	38	13.6	13.0	2.3
absolute changes	16	-0.94	-1.00	2.46	22	-0.68	0.0	2.88	38	-0.79	-0.50	2.68
EOS												
recorded values	20	14.3	13.0	2.8	22	13.9	13.0	2.3	42	14.1	13.0	2.5
absolute changes	20	-0.15	-1.50	3.79	22	-0.23	0.0	2.76	42	-0.19	0.0	3.25
EOS_{630}												
recorded values	16	13.8	13.0	2.3	19	13.6	13.0	2.2	35	13.7	13.0	2.2
absolute changes	16	-1.19	-2.00	2.43	19	-0.11	0.0	2.71	35	-0.60	0.0	2.60

EOR: End of Randomized phase, EOS: End of Study, EOS_{630}: Only patients with EOS visit at least 630 days after baseline, ITT: intent to treat, LT: Long-term phase, SD: standard deviation

Borg scale ranges from 20 (worst condition) to 6 (best condition).

Negative changes indicate an improvement, positive changes indicate deterioration.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT35, T54, T55

2.7.6.16.2.3　安全性の結果

2.7.6.16.2.3.1　有害事象

有害事象はHoechst Adverse Reaction Terminology System (HARTS) Ver. 2.3によりコード化した。HARTS用語（英語）はICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 14.1の下層語を用いて日本語に翻訳した。有害事象の集計結果を付表2.7.6.16-1～付表2.7.6.16-6に示す。

また、有害事象を MedDRA Ver. 16.1 を用いて再コードした。有害事象の集計結果を付表2.7.6.16-7～付表2.7.6.16-22に示す。

2.7.6.16.2.3.2　有害事象の要約

2.7.6.16.2.3.2.1　主要投与期

主要投与期における有害事象の概要を表 2.7.6.16-28に示す。

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 83.3%、対照群 75.8%であった。重症度が高度の有害事象の発現割合はイロプロスト群23.3%、対照群12.1%であり、重篤な有害事象（SAE）の発現割合はイロプロスト群 23.3%、対照群 21.2%であった。死亡した被験者はイロプロスト群で2例（6.7%）、対照群で2例（6.1%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は対照群の3例（9.1%）に認められた。

表 2.7.6.16-28　有害事象の概要－主要投与期（ITT）

	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Subject with AEs	25 (83.3)	25 (75.8)	50 (79.4)
Subject with severe AEs	7 (23.3)	4 (12.1)	11 (17.5)
Subject with SAEs	7 (23.3)	7 (21.2)	14 (22.2)
Subject who withdrew from study medication due to AEs	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Deaths	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

AE: adverse event, ITT: intent to treat, SAE: serious adverse event

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T3, T58, T59, T65

2.7.6.16.2.3.2.2　全試験期間

全試験期間(主要投与期＋長期継続投与期)における有害事象の概要を表 2.7.6.16-29に示す。

有害事象の発現割合は、全体集団で 95.2%であった。重症度が高度の有害事象の発現割合は41.3%、SAEの発現割合は57.1%であった。死亡した被験者は8例（イロプロスト群2例、対照群6例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は対照群の5例（15.2%）に認められた。

表 2.7.6.16-29　有害事象の概要－全試験期間（ITT）

	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Subject with AEs	28 (93.3)	32 (97.0)	60 (95.2)
Subject with severe AEs	13 (43.3)	13 (39.4)	26 (41.3)
Subject with SAEs	16 (53.3)	20 (60.6)	36 (57.1)
Subject who withdrew from study medication due to AEs	0	5 (15.2)	5 (7.9)
Deaths	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)

AE: adverse event, ITT: intent to treat, SAE: serious adverse event

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T3, T57, T61, T65

2.7.6.16.2.3.3　比較的よくみられる有害事象

2.7.6.16.2.3.3.1　主要投与期

主要投与期において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.16-30 に示す。また、すべての有害事象（治験薬との因果関係別）を付表 2.7.6.16-2 に示す。

有害事象の発現割合はイロプロスト群で 83.3%、対照群で 75.8%であり、両群共に高かった。

発現割合が高かった有害事象(いずれかの群で 10%以上)は、咳嗽増加(イロプロスト群 26.7%、対照群 18.2%)、血管拡張(26.7%、12.1%)、胸痛 NEC(13.3%、9.1%)、頭痛(13.3%、9.1%)、悪心（13.3%、6.1%）、末梢性浮腫（10.0%、18.2%）、うっ血性心不全（10.0%、12.1%）、発熱（10.0%、3.0%）、開口障害（10.0%、3.0%）、上気道感染（6.7%、12.1%）であった。

発現割合に群間で 10%以上の差がみられた有害事象は、血管拡張（イロプロスト群 26.7%、対照群 12.1%）のみであった。

表 2.7.6.16-30 いずれかの群で2例以上に発現した有害事象－主要投与期（ITT）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		25 (83.3)	25 (75.8)	50 (79.4)
BODY/BACK		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Pain back	背部痛	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
BODY/GEN		6 (20.0)	12 (36.4)	18 (28.6)
Asthenia	無力症	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
React aggrav	反応増悪	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Death*	死亡 NOS	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Fever	発熱	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Flu synd	インフルエンザ症候群	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Infect	感染	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
CV/CARD/GEN		5 (16.7)	5 (15.2)	10 (15.9)
Heart fail right	うっ血性心不全	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Palpitat	動悸	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/GEN		5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Pain chest	胸痛 NEC	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
CV/VASC/GEN		9 (30.0)	6 (18.2)	15 (23.8)
Syncope	失神	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Vasodilat	血管拡張	8 (26.7)	4 (12.1)	12 (19.0)
DIG/EC		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Constip	便秘	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Diarrhea	下痢	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
DIG/GEN		4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Nausea	悪心	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
MAN/ENZ		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	0	2 (3.2)
MAN/WB		5 (16.7)	8 (24.2)	13 (20.6)
Edema	浮腫	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Edema periph	末梢性浮腫	3 (10.0)	6 (18.2)	9 (14.3)
NER/CNS/B		4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
Trismus	開口障害	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Vertigo	回転性めまい	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
NER/GEN		4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Headache	頭痛	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
RES/GEN		11 (36.7)	8 (24.2)	19 (30.2)
Cough inc	咳嗽増加	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)
Dyspnea	呼吸困難	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hemoptysis	喀血	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Infect upper resp	上気道感染	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
RES/NOSE		1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Code

* Patient 602 (Control/SPH) died after completion of the randomized phase, but before start of the long-term phase. For purely technical reasons, this death had been recorded in the CRF of the randomized phase, although it occured after its completion.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T58

主要投与期に報告された大半の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった(付表 2.7.6.16-3)。

重症度が高度の有害事象は、イロプロスト群で 7 例（23.3%）、対照群で 4 例（12.1%）に認められた。いずれの群でも最も発現割合が高かった高度の有害事象はうっ血性心不全で、イロプロスト群の 2 例（6.7%）及び対照群の 4 例（12.1%）で認められた。その他、イロプロスト群では失神が 2 例、呼吸困難、動悸及び皮膚メラノーマが各 1 例、対照群では反応増悪が 1 例に認められた。

2.7.6.16.2.3.3.2　全試験期間

全試験期間において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.16-31 に示す。また、すべての有害事象（治験薬との因果関係別）を付表 2.7.6.16-5 に示す。

有害事象の発現割合は、全体集団で 95.2%（イロプロスト群 93.3%、対照群 97.0%）であった。

発現割合が全体集団で 20%以上の有害事象は、咳嗽増加(38.1%)、頭痛(36.5%)、感染(33.3%)、血管拡張（30.2%）、末梢性浮腫（30.2%）、悪心（25.4%）、浮動性めまい（25.4%）、胸痛 NEC（23.8%）、うっ血性心不全（23.8%）、浮腫（20.6%）及び気管支炎（20.6%）であった。感染、浮動性めまい、浮腫及び気管支炎を除き、これらの有害事象は主要投与期中も発現割合が高かった。主要投与期において、気管支炎の発現はまれで、浮動性めまいの発現はなかった。

発現割合が全体集団で 10%以上 20%未満の有害事象は、背部痛（19.0%）、無力症（17.5%）、上気道感染（17.5%）、インフルエンザ症候群（14.3%）、動悸（12.7%）、失神（12.7%）、下痢（12.7%）、死亡 NOS（12.7%）、咽喉痛（11.1%）、開口障害（11.1%）、回転性めまい（11.1%）、呼吸困難（11.1%）、鼻出血（11.1%）、医薬品副作用なし（11.1%）及び外科手術（11.1%）であった。

失神は 8 例（イロプロスト群 5 例、対照群 3 例）に発現した。重症度が高度の失神がイロプロスト群の 3 例にみられ、このうちの 2 例で SAE として報告された。

最も発現割合が高かった出血に関連する有害事象は、鼻出血（11.1%）であった（表 2.7.6.16-32）。

表 2.7.6.16-31　いずれかの群で2例以上に発現した有害事象－全試験期間（ITT）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		28 (93.3)	32 (97.0)	60 (95.2)
BODY/ABDO		4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Ascites	腹水	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Pain abdo	腹痛	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
BODY/BACK		5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
Pain back	背部痛	5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
BODY/GEN		22 (73.3)	26 (78.8)	48 (76.2)
Injury accid	事故による外傷	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
Asthenia	無力症	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Chills	悪寒	2 (6.7)	0	2 (3.2)
React aggrav	反応増悪	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Death	死亡 NOS	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
Fever	発熱	5 (16.7)	1 (3.0)	6 (9.5)
Flu synd	インフルエンザ症候群	5 (16.7)	4 (12.1)	9 (14.3)
Infect	感染	11 (36.7)	10 (30.3)	21 (33.3)
Lab test abnorm	臨床検査異常	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
No react	医薬品副作用なし	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Pain extrem	四肢痛	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Surgery	外科手術	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
CV/CARD/ARR		5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Tachycardia	頻脈	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/CARD/GEN		8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Heart fail right	うっ血性心不全	5 (16.7)	10 (30.3)	15 (23.8)
Palpitat	動悸	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
CV/GEN		9 (30.0)	8 (24.2)	17 (27.0)
Pain chest	胸痛 NEC	7 (23.3)	8 (24.2)	15 (23.8)
CV/VASC/BP		1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Hypotens	低血圧 NOS	0	3 (9.1)	3 (4.8)
CV/VASC/GEN		16 (53.3)	11 (33.3)	27 (42.9)
Hem	出血	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Syncope	失神	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Vasodilat	血管拡張	12 (40.0)	7 (21.2)	19 (30.2)
DIG/BUC		4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Stomatitis	口内炎	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Tooth dis	歯の障害	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/EC		4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Constip	便秘	0	4 (12.1)	4 (6.3)
Diarrhea	下痢	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
DIG/GEN		10 (33.3)	10 (30.3)	20 (31.7)
Anorexia	食欲不振	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Nausea	悪心	9 (30.0)	7 (21.2)	16 (25.4)
Vomit	嘔吐	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/LIV		1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
DIG/OROP		5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pain throat	咽喉痛	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
HAL/LYM/GLN		0	2 (6.1)	2 (3.2)
Lymphadeno	リンパ節症	0	2 (6.1)	2 (3.2)
HAL/RBC/DEC		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Anemia	貧血	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

表 2.7.6.16-31 いずれかの群で2例以上に発現した有害事象－全試験期間（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MAN/ENZ		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
MAN/ION/K		3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Hypokalem	低カリウム血症	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
MAN/WB		10 (33.3)	16 (48.5)	26 (41.3)
Edema	浮腫	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Edema periph	末梢性浮腫	7 (23.3)	12 (36.4)	19 (30.2)
MS/JNT		3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Arthralgia	関節痛	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
MS/MUS		3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Cramps muscle	筋痙攣	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
NER/ANS/PSYM/L		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Dry mouth	口内乾燥	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
NER/ANS/SYM/L		0	3 (9.1)	3 (4.8)
Sweat	多汗	0	2 (6.1)	2 (3.2)
NER/CNS/B		14 (46.7)	20 (60.6)	34 (54.0)
Amnesia	健忘	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Anxiety	不安	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Depression	うつ病	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Dizziness	浮動性めまい	7 (23.3)	9 (27.3)	16 (25.4)
Insomnia	不眠症	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Sleep dis	睡眠障害	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Trismus	開口障害	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Vertigo	回転性めまい	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
NER/GEN		8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Headache	頭痛	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
RES/GEN		16 (53.3)	14 (42.4)	30 (47.6)
Cough inc	咳嗽増加	13 (43.3)	11 (33.3)	24 (38.1)
Dyspnea	呼吸困難	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Hemoptysis	喀血	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Infect upper resp	上気道感染	5 (16.7)	6 (18.2)	11 (17.5)
Sputum inc	喀痰増加	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
RES/LRNX		1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Voice alterat	音声変調	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
RES/LUNG		8 (26.7)	9 (27.3)	17 (27.0)
Bronchitis	気管支炎	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Lung dis	肺障害	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
RES/NASP		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
RES/NOSE		3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
Epistaxis	鼻出血	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
RES/SINS		2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
SKIN/DERM/ERY		3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Rash	発疹	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
SKIN/DERM/GEN		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Eczema	湿疹	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)

表 2.7.6.16-31 いずれかの群で2例以上に発現した有害事象－全試験期間（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/GEN		5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pruritus	そう痒症 NOS	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Skin dis	皮膚障害	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
SKIN/SUBQ		2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Hem subq	皮下血腫	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
SS/EAR/HER		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Tinnitus	耳鳴	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
SS/TST		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Taste loss	味覚消失	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
UG/FG/VAG		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Vaginitis	腟炎	2 (6.7)	0	2 (3.2)
UG/UT/B/M		3 (10.0)	0	3 (4.8)
Cystitis	膀胱炎	3 (10.0)	0	3 (4.8)
UG/UT/GEN		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Infect urin tract	尿路感染	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
UG/UT/URN		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hematuria	血尿	2 (6.7)	0	2 (3.2)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Code

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T57

表 2.7.6.16-32 出血性事象－全試験期間（ITT）

HARTS Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Epistaxis	鼻出血	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Anemia	貧血	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Hem	出血	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Hem subq	皮下血腫	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Hemoptysis	喀血	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Hem gum	歯肉出血	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hematuria	血尿	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Anemia hypochrom	低色素性貧血	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Anemia iron defic	鉄欠乏性貧血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hem dec	ヘモグロビン減少	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem rectal	直腸出血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hematemesis	吐血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypermenorrhea	月経過多	0	1 (3.0)	1 (1.6)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat

Note: events are given as HARTS Code

引用元：5.3.5.1.1 A02237/TT44, T57

重症度別では、全試験期間に報告された大半の有害事象は軽度又は中等度であった（付表2.7.6.16-6）。

重症度が高度の有害事象は、全体集団（63 例）で 26 例（41.3%）に認められた。最も発現割合が高かった高度の有害事象はうっ血性心不全（15.9%）で、イロプロスト群 3 例、対照群 7 例に認められた。うっ血性心不全のほか、反応増悪（4.8%）、失神（4.8%）、呼吸困難（3.2%）など、疾患の進行に伴ってよくみられる一部の有害事象では、高度の割合がやや高かった。

表 2.7.6.16-33　高度の有害事象－全試験期間（ITT）

HARTS Events		Iloprost N=30		Control N=33		Overall N=63		
		Maximum intensity		Maximum intensity		Maximum intensity		
		Any	Severe	Any	Severe	Any	Severe	Severe /Any
		N	n	N	n	N	n	(%)
Any event		28	13	32	13	60	26	43.3
Arthrosis	関節症	1	1	0	0	1	1	100.0
Kidney fail	腎不全	0	0	1	1	1	1	100.0
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	1	1	0	0	1	1	100.0
Throm retinal vein	網膜静脈血栓症	0	0	1	1	1	1	100.0
Thrombophleb leg	脚の血栓性静脈炎	0	0	1	1	1	1	100.0
Heart fail right	うっ血性心不全	5	3	10	7	15	10	66.7
React aggrav	反応増悪	3	2	3	1	6	3	50.0
Surgery	外科手術	3	1	4	2	7	3	42.9
Syncope	失神	5	3	3	0	8	3	37.5
Hem	出血	2	0	1	1	3	1	33.3
Dyspnea	呼吸困難	4	1	3	1	7	2	28.6
Pain abdo	腹痛	2	1	3	0	5	1	20.0
Lung dis	肺障害	1	0	5	1	6	1	16.7
Edema	浮腫	7	0	6	2	13	2	15.4
Death	死亡 NOS	2	0	6	1	8	1	12.5
Palpitat	動悸	3	1	5	0	8	1	12.5
Infect	感染	11	1	10	1	21	2	9.5
Infect upper resp	上気道感染	5	0	6	1	11	1	9.1
Pain back	背部痛	5	1	7	0	12	1	8.3
Nausea	悪心	9	1	7	0	16	1	6.3
Dizziness	浮動性めまい	7	1	9	0	16	1	6.3
Edema periph	末梢性浮腫	7	0	12	1	19	1	5.3
Cough inc	咳嗽増加	13	1	11	0	24	1	4.2

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NOS: not otherwise specified
Note: events are given as HARTS Code
引用元：5.3.5.1.1　A02237/T61

2.7.6.16.2.3.4　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、治験薬との因果関係を「関連なし（no）」、「関連性は考えにくい（unlikely）」、「関連あるかもしれない（possible）」、「おそらく関連あり（probable）」、「明らかに関連あり（definite）」又は「不明（ND/UNK/NA）」で判定した。

2.7.6.16.2.3.4.1　主要投与期

主要投与期でみられたすべての有害事象（治験薬との因果関係別）を付表 2.7.6.16-2 に示す。

主要投与期におけるイロプロスト群での有害事象の発現割合は 83.3%（25／30 例）であり、このうち、治験薬との因果関係が「関連なし」が 3.3%（1／30 例）、「関連性は考えにくい」が 10.0%（3／30 例）、「関連あるかもしれない」が 16.7%（5／30 例）、「おそらく関連あり」が 30.0%（9／30 例）、「明らかに関連あり」が 20.0%（6／30 例）であった。対照群での有害事象の発現割合は 75.8%（25／33 例）であり、このうち、治験薬との因果関係が「関連なし」が 39.4%（13／33 例）、「関連性は考えにくい」が 6.1%（2／33 例）、「関連あるかもしれない」が 9.1%（3／33 例）、「おそらく関連あり」が 18.2%（6／33 例）、「明らかに関連あり」が 3.0%（1／33 例）であった。

治験薬との因果関係が、「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」又は「不明」の有害事象のうち、いずれかの群で発現割合が 10%以上の事象は、血管拡張〔イロプロスト群 26.7%（8／30 例）、対照群 9.1%（3／33 例）〕、咳嗽増加〔23.3%（7／30 例）、12.1%（4／33 例）〕、頭痛〔（13.3%（4／30 例）、6.1%（2／33 例）〕、悪心〔（10.0%（3／30 例）、3.0%（1／33 例）〕及び開口障害〔（10.0%（3／30 例）、3.0%（1／33 例）〕であった。

2.7.6.16.2.3.4.2　全試験期間

全試験期間でみられたすべての有害事象（治験薬との因果関係別）を付表 2.7.6.16-5 に示す。

全体集団での有害事象の発現割合は 95.2%（60／63 例）であり、このうち、治験薬との因果関係が「関連なし」が 9.5%（6／63 例）、「関連性は考えにくい」が 4.8%（3／63 例）、「関連あるかもしれない」が 25.4%（16／63 例）、「おそらく関連あり」が 34.9%（22／63 例）、「明らかに関連あり」が 19.0%（12／63 例）であった。

治験薬との因果関係が、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」の有害事象のうち、全体集団での発現割合が 10%以上の事象は、咳嗽増加〔33.3%（21／63 例）〕、頭痛〔27.0%（17／63 例）〕、血管拡張〔25.4%（16／63 例）〕、悪心〔12.7%（8／63 例）〕、浮動性めまい及び開口障害〔各 11.1%（7／63 例）〕であった。

2.7.6.16.2.3.5　死亡

死亡例の詳細を付表 2.7.6.16-23 に示す。

2.7.6.16.2.3.5.1　主要投与期

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（被験者番号 249）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（被験者番号 541）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。

死亡した 4 例のうち、1 例〔被験者番号 249（イロプロスト群）〕は PPH 被験者であり、その他の 3 例〔被験者番号 250（対照群）、被験者番号 253（イロプロスト群）及び被験者番号 541（対照群）〕は SPH 被験者であった。

2.7.6.16.2.3.5.2　長期継続投与期

長期継続投与期では 52 例中 4 例（7.7%）の死亡が報告され、いずれも対照群であった。長期継続投与期の第 12 ヵ月までに報告された死亡は 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 30 例中 2 例（6.7%）、対照群 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（被験者番号 65）は 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。

2.7.6.16.2.3.6　　重篤な有害事象

SAE を発現した被験者の詳細を付表 2.7.6.16-24 に示す。

2.7.6.16.2.3.6.1　　主要投与期

主要投与期における SAE を表 2.7.6.16-34 に示す。

SAE の発現割合は、イロプロスト群で 23.3%、対照群で 21.2%であり、両群で同程度であった。

最も発現割合が高かった SAE はうっ血性心不全（イロプロスト群 6.7%、対照群 12.1%）であり、対照群での発現割合が高かった。SAE としてうっ血性心不全を発現した被験者はすべて SPH 被験者であった。これは、本試験の選択基準で定義されたように SPH 被験者が疾患としてより重症であること（PAPmean の規定は PPH 被験者では 30mmHg 以上であるのに対して、SPH 被験者では 40mmHg 以上）に関連する可能性が考えられた。その他の SAE は各 1 例のみに発現した。

治験薬との因果関係が、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」の SAE は、1 例（被験者番号 248、イロプロスト群）にみられた血尿（治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」）のみであった（5.3.5.1.1　A02237/T65）。

表 2.7.6.16-34 重篤な有害事象－主要投与期（ITT）

HARTS Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any SAE		7 (23.3)	7 (21.2)	14 (22.2)
Heart fail right	うっ血性心不全	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
Death	死亡 NOS	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Edema periph	末梢性浮腫	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hematuria	血尿	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Syncope	失神	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Infect upper resp	上気道感染	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Lung dis	肺障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
No react	医薬品副作用なし	1 (3.3)	0	1 (1.6)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NOS: not otherwise specified

Note: The underlying database contains five deaths during RP. However, patient 602 died after discontinuation of randomized study phase and soon after initiation of long-term phase treatment; for technical reasons only, this death had been recorded in the CRF of RP, although it occurred after its termination. Therefore, in the light of these circumstances, it is felt that this death should be assigned to LT rather than to RP.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T65

2.7.6.16.2.3.6.2 全試験期間

全試験期間における SAE を表 2.7.6.16-35 に示す。

SAE の発現割合は全体集団で 57.1%（イロプロスト群 53.3%、対照群 60.6%）であった。

最も発現割合が高かった SAE はうっ血性心不全（23.8%）で、次いで、外科手術（11.1%）、末梢性浮腫、医薬品副作用なし（各 7.9%）、感染、反応増悪（各 6.3%）であった。

治験薬との因果関係が、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」の SAE は 5 例（イロプロスト群 1 例、対照群 4 例）に認められた（表 2.7.6.16-36）。

表 2.7.6.16-35　重篤な有害事象－全試験期間（ITT）

HARTS Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any SAE		16 (53.3)	20 (60.6)	36 (57.1)
Heart fail right	うっ血性心不全	5 (16.7)	10 (30.3)	15 (23.8)
Death	死亡 NOS	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
Surgery	外科手術	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Edema periph	末梢性浮腫	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
No react	医薬品副作用なし	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Infect	感染	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
React aggrav	反応増悪	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Syncope	失神	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Asthenia	無力症	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Edema	浮腫	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Injury accid	事故による外傷	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Lung dis	肺障害	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Carcinoma	癌	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Convuls grand mal	大発作痙攣	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Dyspnea	呼吸困難	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Headache	頭痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hem	出血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hematemesis	吐血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hematuria	血尿	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hemoptysis	喀血	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hernia	ヘルニア	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperkalem	高カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Infect upper resp	上気道感染	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Kidney fail	腎不全	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Occlus	閉塞症状 NOS	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain back	背部痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pneumonia	肺炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Tachycardia	頻脈	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Throm retinal vein	網膜静脈血栓症	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb leg	脚の血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tooth dis	歯の障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (3.0)	1 (1.6)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NOS: not otherwise specified

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T65

表 2.7.6.16-36　治験薬との因果関係が、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」の重篤な有害事象－長期継続投与期（ITT）

Treatment group	Patient No.	Adverse event (HARTS)		Relationship to study drug
Iloprost	241	Hemoptysis	喀血	possible
Control	61	Infect	感染	possible
	77	Asthenia	無力症	probable
		Headache	頭痛	probable
		Pain back	背部痛	probable
		Vertigo	回転性めまい	probable
	80	Edema periph	末梢性浮腫	possible
	255	Edema periph	末梢性浮腫	possible
		Lung dis	肺障害	possible

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T65

2.7.6.16.2.3.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

主要投与期において、イロプロスト群で治験薬の投与中止の理由が有害事象であった被験者はいなかった（表 2.7.6.16-3）。対照群では一般的治療中止の理由が有害事象であった被験者が 3 例（被験者番号 182、183 及び 250）みられ、有害事象はいずれもうっ血性心不全であった。うち 2 例（被験者番号 182、183）はイロプロスト投与に切替えられた。

長期継続投与期では対照群の 2 例が治験薬投与の中止理由が有害事象であった。1 例（被験者番号 77）では、背部痛、無力症、頭痛及び回転性めまいのため、別の 1 例（被験者番号 424）では癌（放射線治療の後、咽頭粘膜の刺激により吸入が不可能であった）のため、治験薬の投与を中止した。

2.7.6.16.2.3.8　臨床検査値

2.7.6.16.2.3.8.1　主要投与期

主要投与期において、臨床検査値の平均値、中央値、最小値及び最大値に、いずれの群で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異常値となった被験者は、いずれの群でも数例のみであった。また、ベースラインで異常値であった臨床検査値が治験薬投与後に基準値内となった被験者がいずれの群でも数例認められた。

主要投与期にみられた臨床検査値に関連する有害事象を表 2.7.6.16-37 に示す。

表 2.7.6.16-37　臨床検査値に関連する有害事象－主要投与期（ITT）

HARTS		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hypokalem	低カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Lab test abnorm	臨床検査異常	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	1 (3.3)	0	1 (1.6)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T69

2.7.6.16.2.3.8.2　全試験期間

全試験期間において、臨床検査値の平均値、中央値、最小値及び最大値に、臨床的に意味のある経時的な変化はみられなかった。

全試験期間においても、主要投与期と同様に、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異常値となった被験者は、いずれの群でも数例のみであった。また、ベースラインで異常値であった臨床検査値が治験薬投与後に基準値内となった被験者がいずれの群でも数例認められた。

全試験期間でみられた臨床検査値に関連する有害事象を表 2.7.6.16-38 に示す。

臨床検査値に関連する有害事象は 12 例で報告された。最も発現割合が高い臨床検査値に関連する有害事象は、低カリウム血症（6.3%）であった。1 例（被験者番号 64）の低カリウム血症が SAE として報告された。

臨床検査値に関連する有害事象について、1 例（被験者番号 64）の肝機能検査異常（「関連あるかもしれない」）を除き、いずれも「関連なし」又は「関連性は考えにくい」と判断された。

表 2.7.6.16-38　臨床検査値に関連する有害事象－全試験期間（ITT）

HARTS		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Hypokalem	低カリウム血症	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Lab test abnorm	臨床検査異常	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Bilirubinem	ビリルビン血症	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	0	2 (3.2)
GGTP inc	γ－ＧＴ増加	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperkalem	高カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.6)

GGTP: gamma-glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T69

2.7.6.16.2.3.9　　バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン

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）並びに心拍数の平均値及び中央値は、治験薬の投与前後で同程度であった。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(5.3.5.1.1　A02237/TT70)。

身体的所見

ベースラインの身体的所見では、心臓及び皮膚の異常が多くみられた（約 40～65%）。肺の異常はいずれの群でも約 10%にみられた。主要投与期において、いずれの群でも各器官の異常にベースラインからの臨床的に意味のある変化を示した被験者はいなかった。

ベースラインでみられた異常所見が、長期継続投与期中又は試験終了時点において、臨床的に意味のある変化を示した被験者は数例であった。

ECG

ベースラインにおいて、ECG の異常所見がほとんどの被験者で認められた。ベースラインにおける異常所見として、肺性 P 波、ST 下降及び右脚ブロックが多くみられた。主要投与期を通して、ECG 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（5.3.5.1.1 A02237/Section 16.2.9.2）。

胸部 X 線検査

ベースラインにおいて、胸部 X 線検査での異常が対照群の 1 例を除くすべての被験者で認められ、主要投与期の最終評価時点でも同様であった(対照群の 1 例の胸部 X 線検査は欠測であった)。ベースラインでの異常所見として、肺区域の拡大、右心肥大及び拡張型心筋症が多くみられ、両群で同程度の分布であった（5.3.5.1.1　A02237/Section 16.2.9.3）。

肺機能検査

各肺機能検査項目の平均値について、いずれの群でも、ベースラインから主要投与期の最終評価時点及び試験終了時点で特に変化は認められなかった（5.3.5.1.1　A02237/T72）。

2.7.6.16.3　　結論

主要投与期における臨床的有効性

- 運動耐容能

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が認められた。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。

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。

以下の複合エンドポイントによる評価（3 つすべて満たすものをレスポンダーと定義）をレトロスペクティブに追加した。
（1）NYHA 機能分類（再評価法）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）所定の評価時点において被験者が生存していること。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。

- 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）の血行動態を、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、対照群に比べてベネフィットが認められた。

長期継続投与期における臨床的有効性

全般的に 2 つの大きな傾向が各有効性評価項目に共通して認められた。

- 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。

- 主要投与期に対照群に割付けられた被験者では、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。

長期継続投与期における各有効性評価項目については、以下のような結果が示された。

- 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た。また、これに合致して NYHA 機能分類（再評価法）も変化した。

長期継続投与期に 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、被験者の 6 分間歩行距離はベースラインと比較して著明に増大した。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となった。

- 血行力学的パラメータ

長期継続投与期の投与終了時点では、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）の血行動態はベースラインの吸入前と比較して改善し、これにはPAPmean、PVR、心拍出量及びSVO_2の改善も含まれた。

- 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。

主要投与期における安全性

有害事象の発現割合は、イロプロスト群で83%、対照群で76%であり、イロプロスト群で高かった。

イロプロスト群での発現割合が10%超で、かつ、イロプロスト群での発現割合が対照群よりも高かった有害事象は、咳嗽増加、血管拡張、胸痛 NEC、悪心及び頭痛であった。対照群での発現割合が10%超で、かつ、対照群での発現割合がイロプロスト群よりも高かった有害事象は、末梢性浮腫、うっ血性心不全及び上気道感染であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

最も発現割合が高かったSAEは、うっ血性心不全であり、特に対照群での発現割合が高かった。SAE のうち治験薬との因果関係が、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」の事象は、イロプロスト群の 1 例に発現した血尿（治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」）のみであった。

イロプロスト群では合計で8例が試験を中止し、中止理由は、同意撤回（4例）、死亡（2例）、有効性の欠如（1例）、治験実施計画書違反（1例）であった。対照群では3例が試験を中止し、中止理由は、死亡、有害事象、その他の理由（肺移植）（各 1 例）であった。また、主要投与期中に4例がイロプロスト吸入に切替えられた。

死亡率は両群で同程度であった〔イロプロスト群2例（6.7%）、対照群2例（6.1%）〕。 死因はいずれもうっ血性心不全であった。

全試験期間における安全性

全体集団において、有害事象の発現割合は高かったが（95.2%、60／63 例）、重症の被験者集団での長期投与試験であったことから予測された結果であった。

発現割合が 20%以上の有害事象は、感染、胸痛 NEC、血管拡張、悪心、末梢性浮腫、浮動性めまい、頭痛、咳嗽増加、うっ血性心不全、浮腫及び気管支炎であった。感染、浮動性めまい、浮腫及び気管支炎を除き、これらの有害事象は主要投与期中の発現割合も高かった。主要投与期において、気管支炎の発現はまれで、浮動性めまいは発現しなかった。

発現割合が 10%以上 20%未満の有害事象は、背部痛、無力症、インフルエンザ症候群、動悸、失神、下痢、咽喉痛、死亡 NOS、開口障害、回転性めまい、呼吸困難、鼻出血、医薬品副作用なし、外科手術及び上気道感染であった。

大半の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。うっ血性心不全、反応増悪、失神、呼吸困難など、疾患の進行に伴ってよくみられる一部の有害事象では、高度の割合がやや高かった。

全試験期間における SAE の発現割合は高かったが（全体集団で 57.1%）、試験期間が長期にわたること、及び基礎疾患の性質の両方を考慮して解釈する必要がある。

全試験期間では 8 例が死亡した（うち 2 例は対照群の被験者）。大半の被験者ではイロプロストの長期吸入投与により、安定状態を維持することが可能であったと考えられた。長期継続投与期に報告された 4 例の死因は、基礎疾患から予測されるうっ血性心不全（3 例）及び HIV 感染を背景とする心停止（1 例）であった。d'Alonzo の歴史的曲線[1)]との比較では、イロプロストの長期投与による死亡率の上昇は示唆されなかった。

全般的結論

PH に対するイロプロストの吸入投与は、最長 2 年間の長期にわたり安全で忍容性は良好であった。また、本試験の主要目的ではなかったが、対象患者集団に対する本薬の臨床的有効性を支持する結果が示された。

参考文献一覧

1)　D'Alonzo GE, et al. Ann Interm Med 1991:115:343-349

2.7.6.16　付録

付表 2.7.6.16-1　有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT） 3

付表 2.7.6.16-2　治験薬との因果関係別の有害事象:主要投与期〔HARTS〕(ITT) 7

付表 2.7.6.16-3　重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT） 23

付表 2.7.6.16-4　有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT） 38

付表 2.7.6.16-5　治験薬との因果関係別の有害事象:全試験期間〔HARTS〕(ITT) 46

付表 2.7.6.16-6　重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT） 79

付表 2.7.6.16-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT） 110

付表 2.7.6.16-8　全体集団で発現割合 2%以上の有害事象:主要投与期〔MedDRA〕(ITT) 117

付表 2.7.6.16-9　全体集団で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT） 119

付表 2.7.6.16-10　重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT） 120

付表 2.7.6.16-11　治験薬の投与中止に至った有害事象：主要投与期〔MedDRA〕(ITT) 132

付表 2.7.6.16-12　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:主要投与期〔MedDRA〕（ITT） 133

付表 2.7.6.16-13　重篤な有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT） 134

付表 2.7.6.16-14　治験薬と関連のある重篤な有害事象：主要投与期〔MedDRA〕(ITT) 135

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象:長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT） 136

付表 2.7.6.16-16　全体集団で発現割合 2%以上の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT） 149

付表 2.7.6.16-17　全体集団で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT） 152

付表 2.7.6.16-18　重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT） 153

付表 2.7.6.16-19　治験薬の投与中止に至った有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT） 179

付表 2.7.6.16-20　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:長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT） 180

付表 2.7.6.16-21　重篤な有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT） 181

付表 2.7.6.16-22　治験薬と関連のある重篤な有害事象：長期継続投与期
〔MedDRA〕（ITT） 183

付表 2.7.6.16-23　死亡例の詳細 184

付表 2.7.6.16-24　SAE 症例（死亡例を除く）の詳細..... 192

付表 2.7.6.16-1 有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		25 (83.3)	25 (75.8)	50 (79.4)
BODY/ABDO				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Pain abdo	腹痛	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
BODY/BACK				
Any event		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Pain back	背部痛	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
BODY/GEN				
Any event		6 (20.0)	12 (36.4)	18 (28.6)
Abscess	膿瘍	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Injury accid	事故による外傷	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Asthenia	無力症	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
React aggrav	反応増悪	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Death	死亡 NOS	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Fever	発熱	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Flu synd	インフルエンザ症候群	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Infect	感染	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Lab test abnorm	臨床検査異常	0	1 (3.0)	1 (1.6)
No react	医薬品副作用なし	1 (3.3)	0	1 (1.6)
BODY/MULT				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
LE synd	LE 症候群	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/ARR				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Bradycardia	徐脈	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tachycardia	頻脈	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/GEN				
Any event		5 (16.7)	5 (15.2)	10 (15.9)
Cardiomegaly	心拡大	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Heart fail right	うっ血性心不全	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Palpitat	動悸	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/GEN				
Any event		5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Cardiovasc dis	心血管障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain chest	胸痛 NEC	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
CV/VASC/BP				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypotens	低血圧 NOS	0	1 (3.0)	1 (1.6)
CV/VASC/GEN				
Any event		9 (30.0)	6 (18.2)	15 (23.8)
Syncope	失神	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Vasodilat	血管拡張	8 (26.7)	4 (12.1)	12 (19.0)
CV/VASC/VEN				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-1 有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/BUC				
Any event		1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Hem gum	歯肉出血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain tongue	舌痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Tongue dis	舌障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tooth dis	歯の障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/EC				
Any event		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Constip	便秘	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Diarrhea	下痢	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
DIG/GEN				
Any event		4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Nausea	悪心	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Vomit	嘔吐	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/LIV				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	1 (3.3)	0	1 (1.6)
DIG/OROP				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Pain throat	咽喉痛	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
HAL/LYM/GLN				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Lymphadeno	リンパ節症	0	1 (3.0)	1 (1.6)
HAL/RBC/DEC				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Anemia	貧血	1 (3.3)	0	1 (1.6)
HAL/RBC/HGB				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem dec	ヘモグロビン減少	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MAN/ENZ				
Any event		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	0	2 (3.2)
MAN/ION/K				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypokalem	低カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MAN/WB				
Any event		5 (16.7)	8 (24.2)	13 (20.6)
Edema	浮腫	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Edema periph	末梢性浮腫	3 (10.0)	6 (18.2)	9 (14.3)
MS/MUS				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Myalgia	筋肉痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Twitch	攣縮	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-1 有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
NER/ANS/PSYM/L				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
NER/ANS/SYM/L				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sweat	多汗	0	1 (3.0)	1 (1.6)
NER/CNS/B				
Any event		4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
Agitation	激越	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Amnesia	健忘	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Anxiety	不安	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Depression	うつ病	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Trismus	開口障害	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Vertigo	回転性めまい	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
NER/GEN				
Any event		4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Headache	頭痛	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
RES/GEN				
Any event		11 (36.7)	8 (24.2)	19 (30.2)
Cough inc	咳嗽増加	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)
Dyspnea	呼吸困難	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hemoptysis	喀血	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Infect upper resp	上気道感染	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
RES/LUNG				
Any event		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Bronchitis	気管支炎	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Lung dis	肺障害	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
RES/NOSE				
Any event		1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
RES/PLRA				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Effus Pleural	胸水	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/BRST				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Gynecomastia	女性化乳房	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/ERY				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Rash	発疹	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/DERM/GEN				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Eczema	湿疹	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/HYP				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Derm lichen	苔癬様皮膚炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-1 有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/GEN				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Skin dis	皮膚障害	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
SKIN/HAIR				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hair dis	毛髪障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/SUBQ				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem subq	皮下血腫	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/EAR/HER				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EYE/CON				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/TST				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Taste loss	味覚消失	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/FG/MENS				
Any event		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Menorrhagia	月経過多	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Mens dis	月経障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/VAG				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vaginitis	腟炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/B/M				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cystitis	膀胱炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/GEN				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Infect urin tract	尿路感染	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
UG/UT/K/F				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain kidney	腎臓痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/UT/URN				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hematuria	血尿	1 (3.3)	0	1 (1.6)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, LE: lupus erythematosus, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, pk: phosphokinase.

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Code

Patient 602 (Control/SPH) died after completion of the randomized phase but before start of the long-term phase. For purely technical reason this death had been recorded in the CRF of the randomized phase, although it occurred after its completion.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T58

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		no	1 (3.3)	13 (39.4)	14 (22.2)
		unlikely	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		possible	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
		probable	9 (30.0)	6 (18.2)	15 (23.8)
		definite	6 (20.0)	1 (3.0)	7 (11.1)
		Total	25 (83.3)	25 (75.8)	50 (79.4)
BODY/ABDO					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Pain abdo	腹痛	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
BODY/BACK					
Any event		no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Pain back	背部痛	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		no	2 (6.7)	7 (21.2)	9 (14.3)
		unlikely	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	6 (20.0)	12 (36.4)	18 (28.6)
Abscess	膿瘍	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Injury accid	事故による外傷	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Asthenia	無力症	no	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
React aggrav	反応増悪	no	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Fever	発熱	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Flu synd	インフルエンザ症候群	no	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Infect	感染	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Lab test abnorm	臨床検査異常	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
No react	医薬品副作用なし	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
BODY/MULT					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
LE synd	LE 症候群	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/ARR					
Any event		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Bradycardia	徐脈	probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tachycardia	頻脈	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/GEN					
Any event		no	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		unlikely	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	5 (15.2)	10 (15.9)
Cardiomegaly	心拡大	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Heart fail right	うっ血性心不全	no	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		unlikely	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Palpitat	動悸	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/GEN					
Any event		no	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Cardiovasc dis	心血管障害	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain chest	胸痛 NEC	no	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
CV/VASC/BP					
Any event		definite	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypotens	低血圧 NOS	definite	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/VASC/GEN					
Any event		no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	5 (16.7)	1 (3.0)	6 (9.5)
		definite	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	9 (30.0)	6 (18.2)	15 (23.8)
Syncope	失神	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Vasodilat	血管拡張	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	5 (16.7)	1 (3.0)	6 (9.5)
		definite	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	8 (26.7)	4 (12.1)	12 (19.0)
CV/VASC/VEN					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/BUC					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Hem gum	歯肉出血	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Pain tongue	舌痛	probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Tongue dis	舌障害	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tooth dis	歯の障害	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/EC					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Constip	便秘	unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Diarrhea	下痢	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
DIG/GEN					
Any event		no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Nausea	悪心	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Vomit	嘔吐	probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/LIV					
Any event		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
DIG/OROP					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Pain throat	咽喉痛	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
HAL/LYM/GLN					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Lymphadeno	リンパ節症	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
HAL/RBC/DEC					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Anemia	貧血	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
HAL/RBC/HGB					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem dec	ヘモグロビン減少	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MAN/ENZ					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
MAN/ION/K					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypokalem	低カリウム血症	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MAN/WB					
Any event		no	2 (6.7)	7 (21.2)	9 (14.3)
		unlikely	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	8 (24.2)	13 (20.6)
Edema	浮腫	no	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		unlikely	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Edema periph	末梢性浮腫	no	2 (6.7)	5 (15.2)	7 (11.1)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	6 (18.2)	9 (14.3)
MS/MUS					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Myalgia	筋肉痛	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Twitch	攣縮	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Dry mouth	口内乾燥	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sweat	多汗	probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
NER/CNS/B					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		definite	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
Agitation	激越	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Amnesia	健忘	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Anxiety	不安	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Depression	うつ病	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Trismus	開口障害	probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		definite	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Vertigo	回転性めまい	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
NER/GEN					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		definite	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Headache	頭痛	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		definite	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
RES/GEN					
Any event		no	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		probable	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		definite	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	11 (36.7)	8 (24.2)	19 (30.2)
Cough inc	咳嗽増加	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		possible	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		probable	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		definite	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)
Dyspnea	呼吸困難	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hemoptysis	喀血	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Infect upper resp	上気道感染	no	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
RES/LUNG					
Any event		no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Bronchitis	気管支炎	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Lung dis	肺障害	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
RES/NOSE					
Any event		no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Epistaxis	鼻出血	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
RES/PLRA					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Effus pleural	胸水	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/BRST					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Gynecomastia	女性化乳房	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Rash	発疹	probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Eczema	湿疹	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/HYP					
Any event		no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Derm lichen	苔癬様皮膚炎	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/GEN					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Skin dis	皮膚障害	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/HAIR					
Any event		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hair dis	毛髪障害	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/SUBQ					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem subq	皮下血腫	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/EAR/HER					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tinnitus	耳鳴	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EYE/CON					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/TST					
Any event		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Taste loss	味覚消失	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
UG/FG/MENS					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Menorrhagia	月経過多	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Mens dis	月経障害	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/VAG					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vaginitis	腟炎	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/B/M					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cystitis	膀胱炎	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/GEN					
Any event		no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Infect urin tract	尿路感染	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-2 治験薬との因果関係別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
UG/UT/K/F					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain kidney	腎臓痛	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/UT/URN					
Any event		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hematuria	血尿	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, LE: lupus erythematosus, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, pk: phosphokinase.

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Code

Maximum study drug relationship : in case of repeated occurrence of one AE type, the maximum study drug relationship is given. Repeated occurrence of one AE type was counted once.

Patient 602 (Control/SPH) died after completion of the randomized phase but before start of the long-term phase. For purely technical reason this death had been recorded in the CRF of the randomized phase, although it occurred after its completion.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T60

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		mild	5 (16.7)	9 (27.3)	14 (22.2)
		moderate	12 (40.0)	12 (36.4)	24 (38.1)
		severe	7 (23.3)	4 (12.1)	11 (17.5)
		Total	25 (83.3)	25 (75.8)	50 (79.4)
BODY/ABDO					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Pain abdo	腹痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
BODY/BACK					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Pain back	背部痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		mild	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
		moderate	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	6 (20.0)	12 (36.4)	18 (28.6)
Abscess	膿瘍	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Injury accid	事故による外傷	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Asthenia	無力症	mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
React aggrav	反応増悪	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Fever	発熱	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Flu synd	インフルエンザ症候群	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Infect	感染	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Lab test abnorm	臨床検査異常	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
BODY/MULT					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
LE synd	LE 症候群	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/ARR					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Bradycardia	徐脈	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tachycardia	頻脈	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/GEN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		severe	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		Total	5 (16.7)	5 (15.2)	10 (15.9)
Cardiomegaly	心拡大	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Heart fail right	うっ血性心不全	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		severe	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Palpitat	動悸	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/GEN					
Any event		mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
		Total	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Cardiovasc dis	心血管障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain chest	胸痛 NEC	mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
CV/VASC/BP					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypotens	低血圧 NOS	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
CV/VASC/GEN					
Any event		mild	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
		moderate	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		severe	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	9 (30.0)	6 (18.2)	15 (23.8)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Syncope	失神	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		severe	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Vasodilat	血管拡張	mild	6 (20.0)	2 (6.1)	8 (12.7)
		moderate	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	8 (26.7)	4 (12.1)	12 (19.0)
CV/VASC/VEN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/BUC					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Hem gum	歯肉出血	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain tongue	舌痛	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Tongue dis	舌障害	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tooth dis	歯の障害	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/EC					
Any event		mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Constip	便秘	mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Diarrhea	下痢	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
DIG/GEN					
Any event		mild	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Nausea	悪心	mild	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Vomit	嘔吐	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/LIV					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/OROP					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Pain throat	咽喉痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
HAL/LYM/GLN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Lymphadeno	リンパ節症	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
HAL/RBC/DEC					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Anemia	貧血	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
HAL/RBC/HGB					
Any event		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem dec	ヘモグロビン減少	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MAN/ENZ					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
MAN/ION/K					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypokalem	低カリウム血症	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MAN/WB					
Any event		mild	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		moderate	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		Total	5 (16.7)	8 (24.2)	13 (20.6)
Edema	浮腫	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Edema periph	末梢性浮腫	mild	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		moderate	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		Total	3 (10.0)	6 (18.2)	9 (14.3)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MS/MUS					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Myalgia	筋肉痛	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Twitch	攣縮	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Dry mouth	口内乾燥	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sweat	多汗	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
NER/CNS/B					
Any event		mild	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
Agitation	激越	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Amnesia	健忘	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3　重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Anxiety	不安	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Depression	うつ病	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Trismus	開口障害	mild	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Vertigo	回転性めまい	mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
NER/GEN					
Any event		mild	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Headache	頭痛	mild	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
RES/GEN					
Any event		mild	6 (20.0)	3 (9.1)	9 (14.3)
		moderate	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	11 (36.7)	8 (24.2)	19 (30.2)
Cough inc	咳嗽増加	mild	5 (16.7)	4 (12.1)	9 (14.3)
		moderate	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		Total	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Dyspnea	呼吸困難	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hemoptysis	喀血	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Infect upper resp	上気道感染	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		Total	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
RES/LUNG					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Bronchitis	気管支炎	moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Lung dis	肺障害	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
RES/NOSE					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Epistaxis	鼻出血	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/PLRA					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Effus pleural	胸水	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/BRST					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Gynecomastia	女性化乳房	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Rash	発疹	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Eczema	湿疹	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/HYP					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Derm lichen	苔癬様皮膚炎	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/GEN					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Skin dis	皮膚障害	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
SKIN/HAIR					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hair dis	毛髪障害	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/SUBQ					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem subq	皮下血腫	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/EAR/HER					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
TINNITUS	耳鳴	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EYE/CON					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SS/TST					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Taste loss	味覚消失	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/FG/MENS					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Menorrhagia	月経過多	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Mens dis	月経障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/VAG					
Any event		ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vaginitis	腟炎	ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/B/M					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cystitis	膀胱炎	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-3 重症度別の有害事象：主要投与期〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
UG/UT/GEN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Infect urin tract	尿路感染	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
UG/UT/K/F					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain kidney	腎臓痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/UT/URN					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hematuria	血尿	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, LE: lupus erythematosus, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, pk: phosphokinase.

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Code

Maximum intensity : in case of repeated occurrence of one AE type, the maximum intensity is given. Repeated occurrence of one AE type was counted once.

Patient 602 (Control/SPH) died after completion of the randomized phase but before start of the long-term phase. For purely technical reason this death had been recorded in the CRF of the randomized phase, although it occurred after its completion.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T59

付表 2.7.6.16-4　有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		28 (93.3)	32 (97.0)	60 (95.2)
BODY/ABDO				
Any event		4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Ascites	腹水	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Pain abdo	腹痛	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
BODY/BACK				
Any event		5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
Pain back	背部痛	5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
BODY/GEN				
Any event		22 (73.3)	26 (78.8)	48 (76.2)
Abscess	膿瘍	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Injury accid	事故による外傷	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
Asthenia	無力症	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Carcinoma	癌	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Chills	悪寒	2 (6.7)	0	2 (3.2)
React aggrav	反応増悪	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Death	死亡 NOS	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
Fever	発熱	5 (16.7)	1 (3.0)	6 (9.5)
Flu synd	インフルエンザ症候群	5 (16.7)	4 (12.1)	9 (14.3)
Hernia	ヘルニア	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Infect	感染	11 (36.7)	10 (30.3)	21 (33.3)
Lab test abnorm	臨床検査異常	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Malaise	倦怠感	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Mucous mem dis	粘膜障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
No react	医薬品副作用なし	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Pain	疼痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain extrem	四肢痛	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Surgery	外科手術	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
BODY/MULT				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
LE synd	LE 症候群	1 (3.3)	0	1 (1.6)
BODY/THOR				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain thor	胸郭痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/ARR				
Any event		5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Arrhythmia	不整脈	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Bradycardia	徐脈	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Fibrillat atr	心房細動	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Tachycardia	頻脈	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/CARD/COR				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Angina pectoris	狭心症	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-4 有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/CARD/GEN				
Any event		8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Cardiomegaly	心拡大	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ECG abnorm	心電図異常	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Heart fail right	うっ血性心不全	5 (16.7)	10 (30.3)	15 (23.8)
Palpitat	動悸	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
CV/GEN				
Any event		9 (30.0)	8 (24.2)	17 (27.0)
Cardiovasc dis	心血管障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain chest	胸痛 NEC	7 (23.3)	8 (24.2)	15 (23.8)
Pain chest substern	胸骨下痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/VASC/ART				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Migraine	片頭痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/VASC/BP				
Any event		1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Hypertens	高血圧	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypotens	低血圧 NOS	0	3 (9.1)	3 (4.8)
CV/VASC/GEN				
Any event		16 (53.3)	11 (33.3)	27 (42.9)
Hem	出血	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Occlus	閉塞症状 NOS	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Syncope	失神	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Thrombophleb leg	脚の血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Vasodilat	血管拡張	12 (40.0)	7 (21.2)	19 (30.2)
CV/VASC/VEN				
Any event		1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Phleb	静脈炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Throm retinal vein	網膜静脈血栓症	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Ven press inc	静脈圧上昇	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/BUC				
Any event		4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Hem gum	歯肉出血	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Monilia oral	口腔モニリア症	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain tongue	舌痛	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Stomatitis	口内炎	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Tongue dis	舌障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tooth dis	歯の障害	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/EC				
Any event		4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Constip	便秘	0	4 (12.1)	4 (6.3)
Diarrhea	下痢	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)

付表 2.7.6.16-4 有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/ESOPH				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Dysphagia	嚥下障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
DIG/GB				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cholelith	胆石症	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/GEN				
Any event		10 (33.3)	10 (30.3)	20 (31.7)
Anorexia	食欲不振	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hematemesis	吐血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Nausea	悪心	9 (30.0)	7 (21.2)	16 (25.4)
Stool abnorm	異常便	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vomit	嘔吐	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/LIV				
Any event		1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
DIG/OROP				
Any event		5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pain throat	咽喉痛	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
DIG/REC				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hem rectal	直腸出血	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/STOM				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ENDO/PAN				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Diabetes mell	糖尿病	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ENDO/THYR				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hyperthyr	甲状腺機能亢進症	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypothyr	甲状腺機能低下症	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Thyr dis	甲状腺障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
HAL/LYM/GLN				
Any event		0	2 (6.1)	2 (3.2)
Lymphadeno	リンパ節症	0	2 (6.1)	2 (3.2)
HAL/RBC/DEC				
Any event		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Anemia	貧血	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Anemia hypochrom	低色素性貧血	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Anemia iron defic	鉄欠乏性貧血	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-4 有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
HAL/RBC/HGB				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem dec	ヘモグロビン減少	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MAN/ENZ				
Any event		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
GGTP inc	γ－GT 増加	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MAN/ION/K				
Any event		3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Hyperkalem	高カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypokalem	低カリウム血症	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
MAN/ION/O				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MAN/PIG				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Bilirubinem	ビリルビン血症	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
MAN/WB				
Any event		10 (33.3)	16 (48.5)	26 (41.3)
Edema	浮腫	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Edema general	全身性浮腫	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Edema periph	末梢性浮腫	7 (23.3)	12 (36.4)	19 (30.2)
MAN/WT				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Weight dec	体重減少	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
MS/BON/GEN				
Any event		0	2 (6.1)	2 (3.2)
Bone fracture	骨折（自然骨折を除く）	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain bone	骨痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MS/BUR				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MS/JNT				
Any event		3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Arthralgia	関節痛	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Arthrosis	関節症	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MS/MUS				
Any event		3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Cramps muscle	筋痙攣	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Myopathy	ミオパチー	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Twitch	攣縮	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-4 有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MS/TEN				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tendon dis	腱障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
NER/ANS/PSYM/L				
Any event		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Dry mouth	口内乾燥	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
NER/ANS/SYM/L				
Any event		0	3 (9.1)	3 (4.8)
Hot flash	ほてり	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sweat	多汗	0	2 (6.1)	2 (3.2)
NER/CNS/B				
Any event		14 (46.7)	20 (60.6)	34 (54.0)
Agitation	激越	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Amnesia	健忘	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Anxiety	不安	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Convuls grand mal	大発作痙攣	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Coordinat abnorm	協調運動障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Depression	うつ病	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Dizziness	浮動性めまい	7 (23.3)	9 (27.3)	16 (25.4)
Hostility	敵意	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperkinesia	運動過多	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Insomnia	不眠症	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Nervousness	神経過敏	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sleep dis	睡眠障害	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Somnolence	傾眠	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Trismus	開口障害	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Vertigo	回転性めまい	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
NER/GEN				
Any event		8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Gait abnorm	異常歩行	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Headache	頭痛	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
NER/PNS				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Paresthesia	錯感覚	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
RES/BRON				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Asthma	喘息	0	1 (3.0)	1 (1.6)
RES/GEN				
Any event		16 (53.3)	14 (42.4)	30 (47.6)
Cough inc	咳嗽増加	13 (43.3)	11 (33.3)	24 (38.1)
Dyspnea	呼吸困難	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Hemoptysis	喀血	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Hypoventil	低換気	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Infect upper resp	上気道感染	5 (16.7)	6 (18.2)	11 (17.5)
Sputum inc	喀痰増加	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-4 有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/LRNX				
Any event		1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Voice alterat	音声変調	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
RES/LUNG				
Any event		8 (26.7)	9 (27.3)	17 (27.0)
Bronchitis	気管支炎	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Lung dis	肺障害	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
Pneumonia	肺炎	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
RES/NASP				
Any event		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
RES/NOSE				
Any event		3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
Epistaxis	鼻出血	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
RES/PLRA				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Effus pleural	胸水	0	1 (3.0)	1 (1.6)
RES/SINS				
Any event		2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
SKIN/BRST				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Gynecomastia	女性化乳房	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/ERY				
Any event		3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Rash	発疹	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
SKIN/DERM/FUNG				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Derm fung	真菌性皮膚炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/GEN				
Any event		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Eczema	湿疹	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
SKIN/DERM/HYP				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Derm lichen	苔癬様皮膚炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/DERM/UN				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Ulcer skin	皮膚潰瘍	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/VB				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-4 有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/GEN				
Any event		5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pruritus	そう痒症 NOS	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Skin dry	皮膚乾燥	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Skin dis	皮膚障害	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
SKIN/HAIR				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hair dis	毛髪障害	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
SKIN/SUBQ				
Any event		2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Hem subq	皮下血腫	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
SS/EAR/GEN				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Ear dis	耳の障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain ear	耳痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EAR/HER				
Any event		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Tinnitus	耳鳴	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
SS/EYE/CON				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/EYE/GEN				
Any event		1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Eye dis	眼の障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain eye	眼痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EYE/VIS				
Any event		3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Vision blurred	霧視	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vision abnorm	視覚異常	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Visual field defect	視野欠損	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/SML				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/TST				
Any event		2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Taste loss	味覚消失	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Taste pervers	味覚倒錯	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
UG/FG/MEN				
Any event		0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypermenorrhea	月経過多	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/FG/MENS				
Any event		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Menorrhagia	月経過多	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Mens dis	月経障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-4 有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
UG/FG/OVA				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cyst ovar	卵巣嚢胞	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Ovar dis	卵巣障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/VAG				
Any event		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Vaginitis	膣炎	2 (6.7)	0	2 (3.2)
UG/UT/B/F				
Any event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Incontin urin	尿失禁	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/B/M				
Any event		3 (10.0)	0	3 (4.8)
Cystitis	膀胱炎	3 (10.0)	0	3 (4.8)
UG/UT/GEN				
Any event		2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Infect urin tract	尿路感染	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
UG/UT/K/F				
Any event		0	4 (12.1)	4 (6.3)
Kidney fail	腎不全	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Kidney func abnorm	腎機能異常	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain kidney	腎臓痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/UT/URN				
Any event		2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hematuria	血尿	2 (6.7)	0	2 (3.2)

ECG: electrocardiogram, GGTP: gamma-glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, LE: lupus erythematosus, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, pk: phosphokinase.

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Code

Patient 602 (Control/SPH) died after completion of the randomized phase but before start of the long-term phase. For purely technical reason this death had been recorded in the CRF of the randomized phase, although it occurred after its completion.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T57

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		no	0	6 (18.2)	6 (9.5)
		unlikely	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		possible	8 (26.7)	8 (24.2)	16 (25.4)
		probable	11 (36.7)	11 (33.3)	22 (34.9)
		definite	7 (23.3)	5 (15.2)	12 (19.0)
		Total	28 (93.3)	32 (97.0)	60 (95.2)
BODY/ABDO					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Ascites	腹水	unlikely	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Pain abdo	腹痛	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
BODY/BACK					
Any event		no	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
		unlikely	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
Pain back	背部痛	no	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
		unlikely	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		no	10 (33.3)	8 (24.2)	18 (28.6)
		unlikely	10 (33.3)	10 (30.3)	20 (31.7)
		possible	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	22 (73.3)	26 (78.8)	48 (76.2)
Abscess	膿瘍	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Injury accid	事故による外傷	no	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
Asthenia	無力症	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		possible	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Carcinoma	癌	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Chills	悪寒	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
React aggrav	反応増悪	no	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		no	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
Fever	発熱	no	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		unlikely	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	5 (16.7)	1 (3.0)	6 (9.5)
Flu synd	インフルエンザ症候群	no	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	4 (12.1)	9 (14.3)
Hernia	ヘルニア	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Infect	感染	no	7 (23.3)	3 (9.1)	10 (15.9)
		unlikely	4 (13.3)	6 (18.2)	10 (15.9)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	11 (36.7)	10 (30.3)	21 (33.3)
Lab test abnorm	臨床検査異常	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Malaise	倦怠感	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Mucous mem dis	粘膜障害	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
No react	医薬品副作用なし	no	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Pain	疼痛	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain extrem	四肢痛	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Surgery	外科手術	no	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
BODY/MULT					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
LE synd	LE 症候群	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
BODY/THOR					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain thor	胸郭痛	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/CARD/ARR					
Any event		no	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Arrhythmia	不整脈	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Bradycardia	徐脈	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Fibrillat atr	心房細動	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Tachycardia	頻脈	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/CARD/COR					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Angina pectoris	狭心症	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/CARD/GEN					
Any event		no	2 (6.7)	5 (15.2)	7 (11.1)
		unlikely	4 (13.3)	8 (24.2)	12 (19.0)
		possible	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Cardiomegaly	心拡大	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ECG abnorm	心電図異常	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Heart fail right	うっ血性心不全	no	2 (6.7)	5 (15.2)	7 (11.1)
		unlikely	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		Total	5 (16.7)	10 (30.3)	15 (23.8)
Palpitat	動悸	unlikely	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
CV/GEN					
Any event		no	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		unlikely	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		possible	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		definite	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	9 (30.0)	8 (24.2)	17 (27.0)
Cardiovasc dis	心血管障害	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Pain chest	胸痛 NEC	no	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		unlikely	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		possible	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		definite	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	7 (23.3)	8 (24.2)	15 (23.8)
Pain chest substern	胸骨下痛	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/VASC/ART					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Migraine	片頭痛	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/VASC/BP					
Any event		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Hypertens	高血圧	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypotens	低血圧 NOS	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	3 (9.1)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/VASC/GEN					
Any event		no	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		unlikely	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	6 (20.0)	3 (9.1)	9 (14.3)
		definite	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		Total	16 (53.3)	11 (33.3)	27 (42.9)
Hem	出血	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Occlus	閉塞症状 NOS	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Syncope	失神	no	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		unlikely	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Thrombophleb leg	脚の血栓性静脈炎	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Vasodilat	血管拡張	unlikely	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	6 (20.0)	3 (9.1)	9 (14.3)
		definite	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		Total	12 (40.0)	7 (21.2)	19 (30.2)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/VASC/VEN					
Any event		no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Phleb	静脈炎	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Throm retinal vein	網膜静脈血栓症	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Ven press inc	静脈圧上昇	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/BUC					
Any event		no	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Hem gum	歯肉出血	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Monilia oral	口腔モニリア症	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain tongue	舌痛	probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Stomatitis	口内炎	possible	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Tongue dis	舌障害	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tooth dis	歯の障害	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/EC					
Any event		no	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		unlikely	0	4 (12.1)	4 (6.3)
		possible	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Constip	便秘	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		Total	0	4 (12.1)	4 (6.3)
Diarrhea	下痢	no	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
DIG/ESOPH					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Dysphagia	嚥下障害	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/GB					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cholelith	胆石症	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/GEN					
Any event		no	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		unlikely	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
		possible	5 (16.7)	0	5 (7.9)
		probable	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		Total	10 (33.3)	10 (30.3)	20 (31.7)
Anorexia	食欲不振	no	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		Total	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Dyspepsia	消化不良	unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hematemesis	吐血	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Nausea	悪心	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		possible	4 (13.3)	0	4 (6.3)
		probable	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		Total	9 (30.0)	7 (21.2)	16 (25.4)
Stool abnorm	異常便	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Vomit	嘔吐	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/LIV					
Any event		unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
DIG/OROP					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pain throat	咽喉痛	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/REC					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hem rectal	直腸出血	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/STOM					
Any event		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ENDO/PAN					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Diabetes mell	糖尿病	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ENDO/THYR					
Any event		no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hyperthyr	甲状腺機能亢進症	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypothyr	甲状腺機能低下症	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Thyr dis	甲状腺障害	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
HAL/LYM/GLN					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Lymphadeno	リンパ節症	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
HAL/RBC/DEC					
Any event		no	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Anemia	貧血	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Anemia hypochrom	低色素性貧血	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Anemia iron defic	鉄欠乏性貧血	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
HAL/RBC/HGB					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem dec	ヘモグロビン減少	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MAN/ENZ					
Any event		no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
GGTP inc	γ－GT 増加	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MAN/ION/K					
Any event		no	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Hyperkalem	高カリウム血症	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypokalem	低カリウム血症	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
MAN/ION/O					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypoxia	低酸素症	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MAN/PIG					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Bilirubinem	ビリルビン血症	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
MAN/WB					
Any event		no	4 (13.3)	8 (24.2)	12 (19.0)
		unlikely	6 (20.0)	6 (18.2)	12 (19.0)
		possible	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	10 (33.3)	16 (48.5)	26 (41.3)
Edema	浮腫	no	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		unlikely	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
		Total	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Edema general	全身性浮腫	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Edema periph	末梢性浮腫	no	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		unlikely	4 (13.3)	6 (18.2)	10 (15.9)
		possible	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	7 (23.3)	12 (36.4)	19 (30.2)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MAN/WT					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Weight dec	体重減少	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
MS/BON/GEN					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Bone fracture	骨折（自然骨折を除く）	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain bone	骨痛	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MS/BUR					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Bursitis	滑液包炎	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MS/JNT					
Any event		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Arthralgia	関節痛	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Arthrosis	関節症	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MS/MUS					
Any event		unlikely	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		possible	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Cramps muscle	筋痙攣	unlikely	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Myalgia	筋肉痛	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Myopathy	ミオパチー	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Twitch	攣縮	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MS/TEN					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tendon dis	腱障害	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Dry mouth	口内乾燥	unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Hot flash	ほてり	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sweat	多汗	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
NER/CNS/B					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		no	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		unlikely	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
		possible	3 (10.0)	8 (24.2)	11 (17.5)
		probable	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		definite	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	14 (46.7)	20 (60.6)	34 (54.0)
Agitation	激越	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Amnesia	健忘	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Anxiety	不安	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Convuls grand mal	大発作痙攣	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Coordinat abnorm	協調運動障害	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Depression	うつ病	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Dizziness	浮動性めまい	no	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		unlikely	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		possible	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		definite	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	7 (23.3)	9 (27.3)	16 (25.4)
Hostility	敵意	definite	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperkinesia	運動過多	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Insomnia	不眠症	unlikely	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Nervousness	神経過敏	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sleep dis	睡眠障害	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Somnolence	傾眠	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Trismus	開口障害	probable	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		definite	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Vertigo	回転性めまい	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
NER/GEN					
Any event		unlikely	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		possible	1 (3.3)	7 (21.2)	8 (12.7)
		probable	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		definite	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Gait abnorm	異常歩行	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Headache	頭痛	unlikely	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		possible	1 (3.3)	7 (21.2)	8 (12.7)
		probable	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		definite	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
NER/PNS					
Any event		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Paresthesia	錯感覚	unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
RES/BRON					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Asthma	喘息	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/GEN					
Any event		no	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		unlikely	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		possible	6 (20.0)	5 (15.2)	11 (17.5)
		probable	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
		definite	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
		Total	16 (53.3)	14 (42.4)	30 (47.6)
Cough inc	咳嗽増加	unlikely	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		possible	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		probable	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
		definite	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	13 (43.3)	11 (33.3)	24 (38.1)
Dyspnea	呼吸困難	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		definite	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Hemoptysis	喀血	possible	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Hypoventil	低換気	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Infect upper resp	上気道感染	no	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
		unlikely	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	5 (16.7)	6 (18.2)	11 (17.5)
Sputum inc	喀痰増加	no	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/LRNX					
Any event		unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Voice alterat	音声変調	unlikely	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
RES/LUNG					
Any event		no	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		unlikely	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		possible	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	8 (26.7)	9 (27.3)	17 (27.0)
Bronchitis	気管支炎	no	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
		unlikely	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Lung dis	肺障害	no	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
Pneumonia	肺炎	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/NASP					
Any event		unlikely	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Pharyngitis	咽頭炎	unlikely	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
RES/NOSE					
Any event		no	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
Epistaxis	鼻出血	no	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Rhinitis	鼻炎	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
RES/PLRA					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Effus pleural	胸水	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/SINS					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
SKIN/BRST					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Gynecomastia	女性化乳房	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		probable	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Rash	発疹	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		probable	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
SKIN/DERM/FUNG					
Any event		no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Derm fung	真菌性皮膚炎	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		unlikely	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		possible	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Eczema	湿疹	unlikely	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		possible	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
SKIN/DERM/HYP					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Derm lichen	苔癬様皮膚炎	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/DERM/UN					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Ulcer skin	皮膚潰瘍	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/VB					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/GEN					
Any event		no	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pruritus	そう痒症 NOS	unlikely	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Skin dry	皮膚乾燥	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Skin dis	皮膚障害	no	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
SKIN/HAIR					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hair dis	毛髪障害	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
SKIN/SUBQ					
Any event		no	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Hem subq	皮下血腫	no	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
SS/EAR/GEN					
Any event		unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Ear dis	耳の障害	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain ear	耳痛	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EAR/HER					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Tinnitus	耳鳴	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
SS/EYE/CON					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SS/EYE/GEN					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Eye dis	眼の障害	probable	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain eye	眼痛	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EYE/VIS					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Vision blurred	霧視	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vision abnorm	視覚異常	unlikely	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Visual field defect	視野欠損	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/SML					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Parosmia	嗅覚錯誤	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SS/TST					
Any event		possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Taste loss	味覚消失	possible	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Taste pervers	味覚倒錯	probable	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
UG/FG/MEN					
Any event		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypermenorrhea	月経過多	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/FG/MENS					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Menorrhagia	月経過多	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Mens dis	月経障害	possible	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/OVA					
Any event		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cyst ovar	卵巣嚢胞	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Ovar dis	卵巣障害	unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/VAG					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Vaginitis	膣炎	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
UG/UT/B/F					
Any event		no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Incontin urin	尿失禁	no	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/B/M					
Any event		no	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Cystitis	膀胱炎	no	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	0	3 (4.8)
UG/UT/GEN					
Any event		no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Infect urin tract	尿路感染	no	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		unlikely	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-5　治験薬との因果関係別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
UG/UT/K/F					
Any event		no	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	4 (12.1)	4 (6.3)
Kidney fail	腎不全	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Kidney func abnorm	腎機能異常	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Nocturia	夜間頻尿	unlikely	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain kidney	腎臓痛	no	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/UT/URN					
Any event		possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hematuria	血尿	possible	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)

AE: adverse event, ECG: electrocardiogram, GGTP: gamma-glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, LE: lupus erythematosus, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, pk: phosphokinase.

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Code

Maximum study drug relationship : in case of repeated occurrence of one AE type, the maximum study drug relationship is given. Repeated occurrence of one AE type was counted once

引用元：5.3.5.1.1　A02237/T62

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		mild	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		moderate	11 (36.7)	15 (45.5)	26 (41.3)
		severe	13 (43.3)	13 (39.4)	26 (41.3)
		Total	28 (93.3)	32 (97.0)	60 (95.2)
BODY/ABDO					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Ascites	腹水	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Pain abdo	腹痛	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
BODY/BACK					
Any event		mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
Pain back	背部痛	mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	7 (21.2)	12 (19.0)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
		mild	6 (20.0)	5 (15.2)	11 (17.5)
		moderate	10 (33.3)	12 (36.4)	22 (34.9)
		severe	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		Total	22 (73.3)	26 (78.8)	48 (76.2)
Abscess	膿瘍	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Injury accid	事故による外傷	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
Asthenia	無力症	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	4 (12.1)	5 (7.9)
		moderate	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		Total	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Carcinoma	癌	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Chills	悪寒	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
React aggrav	反応増悪	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		severe	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Death	死亡 NOS	ND/UNK/NA	2 (6.7)	5 (15.2)	7 (11.1)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
Fever	発熱	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		moderate	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	5 (16.7)	1 (3.0)	6 (9.5)
Flu synd	インフルエンザ症候群	mild	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		moderate	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	5 (16.7)	4 (12.1)	9 (14.3)
Hernia	ヘルニア	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Infect	感染	mild	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		moderate	7 (23.3)	8 (24.2)	15 (23.8)
		severe	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	11 (36.7)	10 (30.3)	21 (33.3)
Lab test abnorm	臨床検査異常	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Malaise	倦怠感	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Mucous mem dis	粘膜障害	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
No react	医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Pain	疼痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain extrem	四肢痛	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Surgery	外科手術	ND/UNK/NA	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		severe	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
BODY/MULT					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
LE synd	LE 症候群	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
BODY/THOR					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain thor	胸郭痛	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/CARD/ARR					
Any event		mild	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		moderate	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Arrhythmia	不整脈	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Bradycardia	徐脈	moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Fibrillat atr	心房細動	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Tachycardia	頻脈	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
CV/CARD/COR					
Any event		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Angina pectoris	狭心症	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/CARD/GEN					
Any event		mild	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		moderate	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		severe	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
		Total	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Cardiomegaly	心拡大	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
ECG abnorm	心電図異常	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Heart fail right	うっ血性心不全	moderate	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		severe	3 (10.0)	7 (21.2)	10 (15.9)
		Total	5 (16.7)	10 (30.3)	15 (23.8)
Palpitat	動悸	mild	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		moderate	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
CV/GEN					
Any event		mild	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
		moderate	7 (23.3)	2 (6.1)	9 (14.3)
		Total	9 (30.0)	8 (24.2)	17 (27.0)
Cardiovasc dis	心血管障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain chest	胸痛 NEC	mild	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
		moderate	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
		Total	7 (23.3)	8 (24.2)	15 (23.8)
Pain chest substern	胸骨下痛	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
CV/VASC/ART					
Any event		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Migraine	片頭痛	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6　重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
CV/VASC/BP					
Any event		mild	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Hypertens	高血圧	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypotens	低血圧 NOS	mild	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		Total	0	3 (9.1)	3 (4.8)
CV/VASC/GEN					
Any event		mild	6 (20.0)	5 (15.2)	11 (17.5)
		moderate	7 (23.3)	4 (12.1)	11 (17.5)
		severe	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		Total	16 (53.3)	11 (33.3)	27 (42.9)
Hem	出血	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Occlus	閉塞症状 NOS	ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Syncope	失神	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		severe	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		Total	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Thrombophleb leg	脚の血栓性静脈炎	severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Vasodilat	血管拡張	mild	7 (23.3)	5 (15.2)	12 (19.0)
		moderate	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
		Total	12 (40.0)	7 (21.2)	19 (30.2)
CV/VASC/VEN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Phleb	静脈炎	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Throm retinal vein	網膜静脈血栓症	severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophleb	血栓性静脈炎	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Ven press inc	静脈圧上昇	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/BUC					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
		moderate	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		Total	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Hem gum	歯肉出血	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Monilia oral	口腔モニリア症	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Pain tongue	舌痛	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Stomatitis	口内炎	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Tongue dis	舌障害	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tooth dis	歯の障害	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/EC					
Any event		mild	2 (6.7)	6 (18.2)	8 (12.7)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	4 (13.3)	7 (21.2)	11 (17.5)
Constip	便秘	mild	0	4 (12.1)	4 (6.3)
		Total	0	4 (12.1)	4 (6.3)
Diarrhea	下痢	mild	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
DIG/ESOPH					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Dysphagia	嚥下障害	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6　重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/GB					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cholelith	胆石症	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
DIG/GEN					
Any event		mild	6 (20.0)	6 (18.2)	12 (19.0)
		moderate	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	10 (33.3)	10 (30.3)	20 (31.7)
Anorexia	食欲不振	mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Dyspepsia	消化不良	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hematemesis	吐血	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Nausea	悪心	mild	6 (20.0)	4 (12.1)	10 (15.9)
		moderate	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	9 (30.0)	7 (21.2)	16 (25.4)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Stool abnorm	異常便	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vomit	嘔吐	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
DIG/LIV					
Any event		mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Liver func abnorm	肝機能検査異常	mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
DIG/OROP					
Any event		mild	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		moderate	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pain throat	咽喉痛	mild	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		moderate	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
DIG/REC					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hem rectal	直腸出血	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
DIG/STOM					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ENDO/PAN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Diabetes mell	糖尿病	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
ENDO/THYR					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hyperthyr	甲状腺機能亢進症	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypothyr	甲状腺機能低下症	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Thyr dis	甲状腺障害	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
HAL/LYM/GLN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Lymphadeno	リンパ節症	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
HAL/RBC/DEC					
Any event		mild	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Anemia	貧血	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Anemia hypochrom	低色素性貧血	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Anemia iron defic	鉄欠乏性貧血	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
HAL/RBC/HGB					
Any event		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hem dec	ヘモグロビン減少	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
MAN/ENZ					
Any event		mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Creatine pk inc	クレアチンホスホキナーゼ増加	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
GGTP inc	γ－GT 増加	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MAN/ION/K					
Any event		mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Hyperkalem	高カリウム血症	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypokalem	低カリウム血症	mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
MAN/ION/O					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypoxia	低酸素症	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MAN/PIG					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Bilirubinem	ビリルビン血症	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MAN/WB					
Any event		mild	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		moderate	6 (20.0)	8 (24.2)	14 (22.2)
		severe	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		Total	10 (33.3)	16 (48.5)	26 (41.3)
Edema	浮腫	mild	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		moderate	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		severe	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Edema general	全身性浮腫	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Edema periph	末梢性浮腫	mild	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
		moderate	3 (10.0)	7 (21.2)	10 (15.9)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	7 (23.3)	12 (36.4)	19 (30.2)
MAN/WT					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Weight dec	体重減少	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MS/BON/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Bone fracture	骨折（自然骨折を除く）	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain bone	骨痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MS/BUR					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Bursitis	滑液包炎	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MS/JNT					
Any event		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Arthralgia	関節痛	moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Arthrosis	関節症	severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
MS/MUS					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		moderate	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Cramps muscle	筋痙攣	mild	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Myalgia	筋肉痛	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Myopathy	ミオパチー	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Twitch	攣縮	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
MS/TEN					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		mild	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Dry mouth	口内乾燥	mild	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	3 (9.1)	3 (4.8)
Hot flash	ほてり	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sweat	多汗	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
NER/CNS/B					
Any event		mild	6 (20.0)	13 (39.4)	19 (30.2)
		moderate	7 (23.3)	7 (21.2)	14 (22.2)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	14 (46.7)	20 (60.6)	34 (54.0)
Agitation	激越	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Amnesia	健忘	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Anxiety	不安	moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Convuls grand mal	大発作痙攣	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Coordinat abnorm	協調運動障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Depression	うつ病	mild	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Dizziness	浮動性めまい	mild	3 (10.0)	6 (18.2)	9 (14.3)
		moderate	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	7 (23.3)	9 (27.3)	16 (25.4)
Hostility	敵意	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hyperkinesia	運動過多	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Insomnia	不眠症	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Nervousness	神経過敏	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Sleep dis	睡眠障害	mild	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Somnolence	傾眠	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Trismus	開口障害	mild	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		moderate	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Vertigo	回転性めまい	mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
NER/GEN					
Any event		mild	5 (16.7)	10 (30.3)	15 (23.8)
		moderate	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		Total	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
Gait abnorm	異常歩行	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Headache	頭痛	mild	5 (16.7)	10 (30.3)	15 (23.8)
		moderate	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		Total	8 (26.7)	15 (45.5)	23 (36.5)
NER/PNS					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Paresthesia	錯感覚	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
RES/BRON					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Asthma	喘息	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/GEN					
Any event		mild	4 (13.3)	4 (12.1)	8 (12.7)
		moderate	10 (33.3)	8 (24.2)	18 (28.6)
		severe	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	16 (53.3)	14 (42.4)	30 (47.6)
Cough inc	咳嗽増加	mild	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		moderate	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	13 (43.3)	11 (33.3)	24 (38.1)
Dyspnea	呼吸困難	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		severe	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Hemoptysis	喀血	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Hypoventil	低換気	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Infect upper resp	上気道感染	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	4 (13.3)	5 (15.2)	9 (14.3)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	6 (18.2)	11 (17.5)
Sputum inc	喀痰増加	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/LRNX					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Voice alterat	音声変調	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
RES/LUNG					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		moderate	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	8 (26.7)	9 (27.3)	17 (27.0)
Bronchitis	気管支炎	mild	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		moderate	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
		Total	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Lung dis	肺障害	ND/UNK/NA	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	5 (15.2)	6 (9.5)
Pneumonia	肺炎	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/NASP					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Pharyngitis	咽頭炎	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
RES/NOSE					
Any event		mild	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
Epistaxis	鼻出血	mild	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Rhinitis	鼻炎	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
RES/PLRA					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Effus pleural	胸水	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
RES/SINS					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
SKIN/BRST					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Gynecomastia	女性化乳房	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
Rash	発疹	mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
SKIN/DERM/FUNG					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Derm fung	真菌性皮膚炎	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		mild	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		moderate	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Eczema	湿疹	mild	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		moderate	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
SKIN/DERM/HYP					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Derm lichen	苔癬様皮膚炎	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Melanoma skin	皮膚メラノーマ	severe	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SKIN/DERM/UN					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Ulcer skin	皮膚潰瘍	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SKIN/DERM/VB					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SKIN/GEN					
Any event		mild	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	5 (16.7)	2 (6.1)	7 (11.1)
Pruritus	そう痒症 NOS	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Skin dry	皮膚乾燥	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Skin dis	皮膚障害	mild	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
SKIN/HAIR					
Any event		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Hair dis	毛髪障害	moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
SKIN/SUBQ					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Hem subq	皮下血腫	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
SS/EAR/GEN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Ear dis	耳の障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain ear	耳痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EAR/HER					
Any event		mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Tinnitus	耳鳴	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
SS/EYE/CON					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/EYE/GEN					
Any event		mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Eye dis	眼の障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Pain eye	眼痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
SS/EYE/VIS					
Any event		ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Vision blurred	霧視	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vision abnorm	視覚異常	moderate	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Visual field defect	視野欠損	ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/SML					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Parosmia	嗅覚錯誤	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
SS/TST					
Any event		mild	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Taste loss	味覚消失	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Taste pervers	味覚倒錯	mild	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
UG/FG/MEN					
Any event		moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Hypermenorrhea	月経過多	moderate	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/FG/MENS					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Menorrhagia	月経過多	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Mens dis	月経障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/OVA					
Any event		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cyst ovar	卵巣嚢胞	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Ovar dis	卵巣障害	moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/FG/VAG					
Any event		ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Vaginitis	腟炎	ND/UNK/NA	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
UG/UT/B/F					
Any event		mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Incontin urin	尿失禁	mild	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
UG/UT/B/M					
Any event		mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	0	3 (4.8)
Cystitis	膀胱炎	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	0	3 (4.8)
UG/UT/GEN					
Any event		mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Infect urin tract	尿路感染	mild	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		moderate	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
UG/UT/K/F					
Any event		mild	0	3 (9.1)	3 (4.8)
		severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	4 (12.1)	4 (6.3)
Kidney fail	腎不全	severe	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Kidney func abnorm	腎機能異常	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-6 重症度別の有害事象：全試験期間〔HARTS〕（ITT）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Overall N=63 n (%)
Nocturia	夜間頻尿	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pain kidney	腎臓痛	mild	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
UG/UT/URN					
Any event		mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Hematuria	血尿	mild	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)

AE: adverse event, ECG: electrocardiogram, GGTP: gamma-glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, LE: lupus erythematosus, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, pk: phosphokinase.

Note: events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Text English

Maximum intensity: in case of repeated occurrence of one AE type, the maximum severity is given.

Repeated occurrence of one AE type was counted once.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/T61

付表 2.7.6.16-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)	Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		25 (83.3)	25 (75.8)	50 (79.4)	21 (70.0)	12 (36.4)	33 (52.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Bradycardia	徐脈	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Palpitations	動悸	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Right ventricular failure	右室不全	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Eye disorders	眼障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (23.3)	8 (24.2)	15 (23.8)	6 (20.0)	3 (9.1)	9 (14.3)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Constipation	便秘	0	2 (6.1)	2 (3.2)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)	2 (6.7)	0	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)	Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Haematemesis	吐血	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Nausea	悪心	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Toothache	歯痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)	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	12 (40.0)	13 (39.4)	25 (39.7)	5 (16.7)	5 (15.2)	10 (15.9)
Asthenia	無力症	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Chest pain	胸痛	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Death	死亡	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Fatigue	疲労	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Oedema	浮腫	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (13.3)	6 (18.2)	10 (15.9)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pyrexia	発熱	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)	0	0	0

付表 2.7.6.16-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)	Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (23.3)	9 (27.3)	16 (25.4)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	2 (6.1)	2 (3.2)	0	0	0
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Vaginitis bacterial	細菌性膣炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (6.1)	2 (3.2)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Scratch	引っかき傷	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0

付表 2.7.6.16-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)	Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)
Investigations	臨床検査	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	0	2 (3.2)	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
C-reactive protein increased	C一反応性蛋白増加	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	2 (6.1)	2 (3.2)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (20.0)	3 (9.1)	9 (14.3)	4 (13.3)	1 (3.0)	5 (7.9)
Back pain	背部痛	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)	0	0	0
Myosclerosis	筋硬化症	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain in jaw	顎痛	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0

付表 2.7.6.16-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)	Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) 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）	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (20.0)	7 (21.2)	13 (20.6)	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Headache	頭痛	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Hypogeusia	味覚減退	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Memory impairment	記憶障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Syncope	失神	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Agitation	激越	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Depression	うつ病	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Panic attack	パニック発作	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Renal pain	腎臓痛	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Gynaecomastia	女性化乳房	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)	Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (36.7)	8 (24.2)	19 (30.2)	9 (30.0)	4 (12.1)	13 (20.6)
Bronchial disorder	気管支障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Bronchial irritation	気管支刺激	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Cough	咳嗽	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)	7 (23.3)	4 (12.1)	11 (17.5)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (6.7)	0	2 (3.2)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	2 (6.7)	0	2 (3.2)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pleural effusion	胸水	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Alopecia	脱毛症	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Eczema	湿疹	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Erythema	紅斑	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Lichen planus	扁平苔癬	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)	Iloprost (N=30) n (%)	Control (N=33) n (%)	Total (N=63) n (%)
Social circumstances	社会環境	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Social stay hospitalisation	社会的入院	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	9 (30.0)	4 (12.1)	13 (20.6)	8 (26.7)	3 (9.1)	11 (17.5)
Flushing	潮紅	8 (26.7)	4 (12.1)	12 (19.0)	8 (26.7)	3 (9.1)	11 (17.5)
Haematoma	血腫	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	0

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 3

付表 2.7.6.16-8 全体集団で発現割合2%以上の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Palpitations	動悸	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Right ventricular failure	右室不全	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害			
Vertigo	回転性めまい	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Diarrhoea	下痢	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Dry mouth	口内乾燥	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Nausea	悪心	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
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 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Chest pain	胸痛	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Death	死亡	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Fatigue	疲労	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Oedema	浮腫	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (13.3)	6 (18.2)	10 (15.9)
Pyrexia	発熱	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Investigations	臨床検査			
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Pain in jaw	顎痛	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Nervous system disorders	神経系障害			
Headache	頭痛	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
Syncope	失神	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Haemoptysis	喀血	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)

付表 2.7.6.16-8　全体集団で発現割合 2%以上の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	8 (26.7)	4 (12.1)	12 (19.0)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 1

付表 2.7.6.16-9　全体集団で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Nausea	悪心	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Death	死亡	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Pain in jaw	顎痛	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Nervous system disorders	神経系障害			
Headache	頭痛	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	7 (23.3)	4 (12.1)	11 (17.5)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	8 (26.7)	3 (9.1)	11 (17.5)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 2

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		Missing	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		MILD	5 (16.7)	9 (27.3)	14 (22.2)
		MODERATE	12 (40.0)	12 (36.4)	24 (38.1)
		SEVERE	7 (23.3)	4 (12.1)	11 (17.5)
		Total	25 (83.3)	25 (75.8)	50 (79.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Anaemia	貧血	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Lymphadenopathy	リンパ節症	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		MODERATE	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		SEVERE	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
		Total	7 (23.3)	6 (18.2)	13 (20.6)
Bradycardia	徐脈	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	SEVERE	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Cardiomegaly	心拡大	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cardiovascular disorder	心血管障害	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Palpitations	動悸	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		SEVERE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Right ventricular failure	右室不全	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		SEVERE	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Tachycardia	頻脈	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	MILD	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		MODERATE	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
Tinnitus	耳鳴	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Vertigo	回転性めまい	MILD	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Eye disorders	眼障害	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	5 (16.7)	5 (15.2)	10 (15.9)
		MODERATE	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		Total	7 (23.3)	8 (24.2)	15 (23.8)
Abdominal pain	腹痛	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Constipation	便秘	MILD	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Diarrhoea	下痢	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		MODERATE	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Dry mouth	口内乾燥	MILD	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Glossodynia	舌痛	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Haematemesis	吐血	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Nausea	悪心	MILD	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Toothache	歯痛	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10　重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Missing	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		MILD	5 (16.7)	5 (15.2)	10 (15.9)
		MODERATE	6 (20.0)	6 (18.2)	12 (19.0)
		Total	12 (40.0)	13 (39.4)	25 (39.7)
Asthenia	無力症	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Chest discomfort	胸部不快感	MILD	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Chest pain	胸痛	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		MODERATE	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Death	死亡	Missing	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Fatigue	疲労	MILD	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Local swelling	局所腫脹	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Malaise	倦怠感	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Oedema	浮腫	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		MODERATE	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	MILD	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		MODERATE	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		Total	4 (13.3)	6 (18.2)	10 (15.9)
Pyrexia	発熱	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	Missing	1 (3.3)		1 (1.6)
		MILD	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		MODERATE	3 (10.0)	7 (21.2)	10 (15.9)
		Total	7 (23.3)	9 (27.3)	16 (25.4)
Bronchitis	気管支炎	MODERATE	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Cystitis	膀胱炎	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Device related infection	医療機器関連感染	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Febrile infection	熱性感染症	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Influenza	インフルエンザ	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		MODERATE	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Urinary tract infection	尿路感染	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	Missing	1 (3.3)		1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Joint injury	関節損傷	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Scratch	引っかき傷	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Investigations	臨床検査	Missing		1 (3.0)	1 (1.6)
		MILD	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		MODERATE	3 (10.0)	0	3 (4.8)
		SEVERE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	5 (16.7)	3 (9.1)	8 (12.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Body temperature increased	体温上昇	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	Missing		1 (3.0)	1 (1.6)
		SEVERE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	2 (6.1)	2 (3.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	MILD	4 (13.3)	2 (6.1)	6 (9.5)
		MODERATE	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	6 (20.0)	3 (9.1)	9 (14.3)
Back pain	背部痛	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		MODERATE	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Myosclerosis	筋硬化症	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Pain in jaw	顎痛	MILD	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
		Total	3 (10.0)	1 (3.0)	4 (6.3)
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
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）	SEVERE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	SEVERE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Nervous system disorders	神経系障害	Missing	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		MILD	3 (10.0)	5 (15.2)	8 (12.7)
		MODERATE	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		SEVERE	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	6 (20.0)	7 (21.2)	13 (20.6)
Headache	頭痛	MILD	3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
		MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)

付表 2.7.6.16-10　重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Hypogeusia	味覚減退	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Memory impairment	記憶障害	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	Missing		1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Syncope	失神	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		SEVERE	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Agitation	激越	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Depression	うつ病	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Panic attack	パニック発作	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Renal pain	腎臓痛	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		MODERATE	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
Gynaecomastia	女性化乳房	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Menorrhagia	月経過多	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Menstruation irregular	不規則月経	MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	6 (20.0)	4 (12.1)	10 (15.9)
		MODERATE	4 (13.3)	3 (9.1)	7 (11.1)
		SEVERE	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		Total	11 (36.7)	8 (24.2)	19 (30.2)
Bronchial disorder	気管支障害	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Bronchial irritation	気管支刺激	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	Missing		1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Cough	咳嗽	MILD	5 (16.7)	4 (12.1)	9 (14.3)
		MODERATE	3 (10.0)	2 (6.1)	5 (7.9)
		Total	8 (26.7)	6 (18.2)	14 (22.2)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Dyspnoea	呼吸困難	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		SEVERE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Epistaxis	鼻出血	MILD	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
		MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	2 (6.1)	3 (4.8)
Haemoptysis	喀血	MILD	2 (6.7)	0	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	0	2 (3.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		MODERATE	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Pleural effusion	胸水	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	SEVERE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	2 (6.7)	1 (3.0)	3 (4.8)
		MODERATE	0	2 (6.1)	2 (3.2)
		Total	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Alopecia	脱毛症	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Eczema	湿疹	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Erythema	紅斑	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)

付表 2.7.6.16-10 重症度別の有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Hyperhidrosis	多汗症	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Lichen planus	扁平苔癬	MODERATE	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Skin disorder	皮膚障害	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Social circumstances	社会環境	Missing	1 (3.3)		1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Social stay hospitalisation	社会的入院	Missing	1 (3.3)		1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vascular disorders	血管障害	MILD	7 (23.3)	2 (6.1)	9 (14.3)
		MODERATE	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	9 (30.0)	4 (12.1)	13 (20.6)
Flushing	潮紅	MILD	6 (20.0)	2 (6.1)	8 (12.7)
		MODERATE	2 (6.7)	2 (6.1)	4 (6.3)
		Total	8 (26.7)	4 (12.1)	12 (19.0)
Haematoma	血腫	MILD	1 (3.3)	0	1 (1.6)
		Total	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Hypotension	低血圧	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	MILD	0	1 (3.0)	1 (1.6)
		Total	0	1 (3.0)	1 (1.6)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

引用元：5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 8

付表 2.7.6.16-11 治験薬の投与中止に至った有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Headache	頭痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Flushing	潮紅	1 (3.3)	0	1 (1.6)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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：5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 4

付表 2.7.6.16-12　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：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (3.3)	0	1 (1.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Headache	頭痛	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Flushing	潮紅	1 (3.3)	0	1 (1.6)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 5

付表 2.7.6.16-13 重篤な有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		7 (23.3)	7 (21.2)	14 (22.2)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (6.7)	4 (12.1)	6 (9.5)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Right ventricular failure	右室不全	1 (3.3)	3 (9.1)	4 (6.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0)	4 (12.1)	7 (11.1)
Death	死亡	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (3.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (3.0)	1 (1.6)
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 (3.3)	0	1 (1.6)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Syncope	失神	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Social circumstances	社会環境	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Social stay hospitalisation	社会的入院	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (3.0)	1 (1.6)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	1 (3.0)	1 (1.6)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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：5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 6

付表 2.7.6.16-14 治験薬と関連のある重篤な有害事象：主要投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Control N=33 n (%)	Total N=63 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		3 (10.0)	3 (9.1)	6 (9.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Death	死亡	2 (6.7)	3 (9.1)	5 (7.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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：5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 7

付表 2.7.6.16-15 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		22 (100.0)	29 (96.7)	51 (98.1)	19 (86.4)	24 (80.0)	43 (82.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (4.5)	5 (16.7)	6 (11.5)	0	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	9 (40.9)	13 (43.3)	22 (42.3)	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Angina pectoris	狭心症	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	0	0
Palpitations	動悸	3 (13.6)	5 (16.7)	8 (15.4)	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Right ventricular failure	右室不全	3 (13.6)	6 (20.0)	9 (17.3)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (18.2)	7 (23.3)	11 (21.2)	2 (9.1)	6 (20.0)	8 (15.4)
Ear discomfort	耳不快感	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Ear pain	耳痛	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Otosalpingitis	耳管炎	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Vertigo	回転性めまい	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)	2 (9.1)	4 (13.3)	6 (11.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Eye disorders	眼障害	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Eye pain	眼痛	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Visual impairment	視力障害	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (50.0)	16 (53.3)	27 (51.9)	4 (18.2)	5 (16.7)	9 (17.3)
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)	0	0	0
Abdominal rigidity	腹部硬直	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Ascites	腹水	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	0	0	0
Constipation	便秘	0	3 (10.0)	3 (5.8)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (13.6)	3 (10.0)	6 (11.5)	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Haematemesis	吐血	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Nausea	悪心	5 (22.7)	6 (20.0)	11 (21.2)	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Stomatitis	口内炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Tongue oedema	舌浮腫	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Tooth disorder	歯の障害	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Toothache	歯痛	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vomiting	嘔吐	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (72.7)	23 (76.7)	39 (75.0)	4 (18.2)	10 (33.3)	14 (26.9)
Asthenia	無力症	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Chest pain	胸痛	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
Chills	悪寒	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
Death	死亡	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Fatigue	疲労	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Feeling hot	熱感	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gait deviation	歩行偏位	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	3 (10.0)	3 (5.8)	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	2 (9.1)	0	2 (3.8)

付表 2.7.6.16-15 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Oedema	浮腫	5 (22.7)	4 (13.3)	9 (17.3)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (27.3)	11 (36.7)	17 (32.7)	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Pyrexia	発熱	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	0	0	0
Sensation of foreign body	異物感	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Sudden death	突然死	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (77.3)	16 (53.3)	33 (63.5)	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	7 (31.8)	5 (16.7)	12 (23.1)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Febrile infection	熱性感染症	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Infection	感染	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)	0	0	0
Oral infection	口腔感染	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Ovarian infection	卵巣感染	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (18.2)	3 (10.0)	7 (13.5)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1)	4 (13.3)	6 (11.5)	0	0	0
Accident at home	家庭内事故	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Investigations	臨床検査	4 (18.2)	7 (23.3)	11 (21.2)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Central venous pressure increased	中心静脈圧上昇	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)	0	0	0
Investigation	検査	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Venous pressure increased	静脈圧上昇	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.5)	6 (20.0)	7 (13.5)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	0	3 (10.0)	3 (5.8)	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (45.5)	11 (36.7)	21 (40.4)	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)
Arthralgia	関節痛	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Back pain	背部痛	3 (13.6)	5 (16.7)	8 (15.4)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Bone pain	骨痛	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Muscle atrophy	筋萎縮	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost (N=22) n (%)	 Control (N=30) n (%)	 Total (N=52) n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost (N=22) n (%)	 Control (N=30) n (%)	 Total (N=52) n (%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
Tendonitis	腱炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	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）	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	0	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	15 (68.2)	23 (76.7)	38 (73.1)	9 (40.9)	14 (46.7)	23 (44.2)
Ageusia	味覚消失	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (27.3)	7 (23.3)	13 (25.0)	2 (9.1)	5 (16.7)	7 (13.5)
Dizziness exertional	労作性めまい	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Dysgraphia	書字障害	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Grand mal convulsion	大発作痙攣	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Headache	頭痛	6 (27.3)	15 (50.0)	21 (40.4)	4 (18.2)	11 (36.7)	15 (28.8)
Hypogeusia	味覚減退	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Memory impairment	記憶障害	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Migraine	片頭痛	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Syncope	失神	5 (22.7)	3 (10.0)	8 (15.4)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Tunnel vision	トンネル状視野	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (18.2)	6 (20.0)	10 (19.2)	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Aversion	嫌悪	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Depression	うつ病	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	0	0	0
Nervousness	神経過敏	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Panic attack	パニック発作	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.5)	4 (13.3)	5 (9.6)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Haematuria	血尿	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Renal pain	腎臓痛	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (72.7)	17 (56.7)	33 (63.5)	13 (59.1)	10 (33.3)	23 (44.2)
Asthma	喘息	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Cough	咳嗽	11 (50.0)	8 (26.7)	19 (36.5)	10 (45.5)	6 (20.0)	16 (30.8)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Haemoptysis	喀血	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Laryngeal haematoma	喉頭血腫	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Respiratory depression	呼吸抑制	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Sputum discoloured	変色痰	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (31.8)	6 (20.0)	13 (25.0)	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
Alopecia	脱毛症	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	1 (4.5)	0	1 (1.9)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Eczema	湿疹	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Lichen planus	扁平苔癬	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)	Iloprost (N=22) n (%)	Control (N=30) n (%)	Total (N=52) n (%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Rash	発疹	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Rash macular	斑状皮疹	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	7 (31.8)	8 (26.7)	15 (28.8)	0	0	0
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Elective surgery	待期的手術	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Hospitalisation	入院	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Immunisation	免疫	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Lung transplant	肺移植	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	0	0	0
Postoperative care	術後ケア	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Preoperative care	術前ケア	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Skin lesion excision	皮膚病変切除	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0

付表 2.7.6.16-15　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost (N=22) n (%)	 Control (N=30) n (%)	 Total (N=52) n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost (N=22) n (%)	 Control (N=30) n (%)	 Total (N=52) n (%)
Therapy change	治療変更	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Tracheostomy	気管切開	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Urethral dilation procedure	尿道拡張術	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	8 (36.4)	8 (26.7)	16 (30.8)	7 (31.8)	5 (16.7)	12 (23.1)
Flushing	潮紅	8 (36.4)	4 (13.3)	12 (23.1)	7 (31.8)	3 (10.0)	10 (19.2)
Haemorrhage	出血	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Hypertension	高血圧	1 (4.5)	0	1 (1.9)	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	2 (6.7)	2 (3.8)	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0

ECG: electrocardiogram, ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 3

付表 2.7.6.16-16 全体集団で発現割合 2%以上の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害			
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Cardiac disorders	心臓障害			
Angina pectoris	狭心症	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Palpitations	動悸	3 (13.6)	5 (16.7)	8 (15.4)
Right ventricular failure	右室不全	3 (13.6)	6 (20.0)	9 (17.3)
Tachycardia	頻脈	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害			
Tinnitus	耳鳴	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Vertigo	回転性めまい	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)
Endocrine disorders	内分泌障害			
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Eye disorders	眼障害			
Visual impairment	視力障害	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Ascites	腹水	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Constipation	便秘	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Diarrhoea	下痢	3 (13.6)	3 (10.0)	6 (11.5)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Dyspepsia	消化不良	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Glossodynia	舌痛	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Nausea	悪心	5 (22.7)	6 (20.0)	11 (21.2)
Toothache	歯痛	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Vomiting	嘔吐	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
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)	2 (6.7)	3 (5.8)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)
Chest pain	胸痛	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)
Chills	悪寒	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Death	死亡	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Fatigue	疲労	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Malaise	倦怠感	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Oedema	浮腫	5 (22.7)	4 (13.3)	9 (17.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (27.3)	11 (36.7)	17 (32.7)
Pyrexia	発熱	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)

付表 2.7.6.16-16 全体集団で発現割合 2%以上の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	7 (31.8)	5 (16.7)	12 (23.1)
Cystitis	膀胱炎	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Device related infection	医療機器関連感染	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Infection	感染	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Influenza	インフルエンザ	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (18.2)	3 (10.0)	7 (13.5)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Viral infection	ウイルス感染	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
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)	2 (6.7)	3 (5.8)
Investigations	臨床検査			
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Weight decreased	体重減少	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Decreased appetite	食欲減退	0	3 (10.0)	3 (5.8)
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)	1 (3.3)	3 (5.8)
Back pain	背部痛	3 (13.6)	5 (16.7)	8 (15.4)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
Pain in extremity	四肢痛	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Pain in jaw	顎痛	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	6 (27.3)	7 (23.3)	13 (25.0)
Dysgeusia	味覚異常	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Headache	頭痛	6 (27.3)	15 (50.0)	21 (40.4)
Memory impairment	記憶障害	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Paraesthesia	錯感覚	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Syncope	失神	5 (22.7)	3 (10.0)	8 (15.4)
Psychiatric disorders	精神障害			
Depression	うつ病	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
Insomnia	不眠症	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Panic attack	パニック発作	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Sleep disorder	睡眠障害	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)

付表 2.7.6.16-16　全体集団で発現割合 2%以上の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
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	2 (6.7)	2 (3.8)
Cough	咳嗽	11 (50.0)	8 (26.7)	19 (36.5)
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Haemoptysis	喀血	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Sputum increased	喀痰増加	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Alopecia	脱毛症	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Eczema	湿疹	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Pruritus	そう痒症	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)
Rash	発疹	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Skin disorder	皮膚障害	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置			
Lung transplant	肺移植	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Preoperative care	術前ケア	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	8 (36.4)	4 (13.3)	12 (23.1)
Hot flush	ほてり	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Hypotension	低血圧	0	2 (6.7)	2 (3.8)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 1

付表 2.7.6.16-17　全体集団で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Palpitations	動悸	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害			
Tinnitus	耳鳴	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Vertigo	回転性めまい	2 (9.1)	4 (13.3)	6 (11.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Glossodynia	舌痛	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Nausea	悪心	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
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)	1 (3.3)	2 (3.8)
Chest pain	胸痛	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
Fatigue	疲労	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Malaise	倦怠感	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (6.7)	2 (3.8)
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	2 (3.8)
Pain in jaw	顎痛	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)	5 (16.7)	7 (13.5)
Dysgeusia	味覚異常	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Headache	頭痛	4 (18.2)	11 (36.7)	15 (28.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	10 (45.5)	6 (20.0)	16 (30.8)
Epistaxis	鼻出血	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Haemoptysis	喀血	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Rash	発疹	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	7 (31.8)	3 (10.0)	10 (19.2)
Hot flush	ほてり	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 2

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		MILD	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)
		MODERATE	10 (45.5)	14 (46.7)	24 (46.2)
		SEVERE	9 (40.9)	11 (36.7)	20 (38.5)
		Total	22 (100.0)	29 (96.7)	51 (98.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
		MODERATE	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	5 (16.7)	6 (11.5)
Anaemia	貧血	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Lymphadenopathy	リンパ節症	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Cardiac disorders	心臓障害	Missing	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		MILD	3 (13.6)	3 (10.0)	6 (11.5)
		MODERATE	4 (18.2)	5 (16.7)	9 (17.3)
		SEVERE	1 (4.5)	4 (13.3)	5 (9.6)
		Total	9 (40.9)	13 (43.3)	22 (42.3)
Angina pectoris	狭心症	MODERATE	2 (9.1)	0	2 (3.8)
		Total	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Arrhythmia	不整脈	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Atrial fibrillation	心房細動	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Bradycardia	徐脈	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Palpitations	動悸	MILD	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
		MODERATE	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
		Total	3 (13.6)	5 (16.7)	8 (15.4)
Right ventricular failure	右室不全	Missing	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		SEVERE	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
		Total	3 (13.6)	6 (20.0)	9 (17.3)
Tachycardia	頻脈	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	MILD	2 (9.1)	4 (13.3)	6 (11.5)
		MODERATE	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)
		Total	4 (18.2)	7 (23.3)	11 (21.2)
Ear discomfort	耳不快感	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Ear pain	耳痛	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Otosalpingitis	耳管炎	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Tinnitus	耳鳴	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Vertigo	回転性めまい	MILD	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		MODERATE	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
		Total	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Eye disorders	眼障害	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)
Eye pain	眼痛	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Ocular hyperaemia	眼充血	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vision blurred	霧視	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Visual impairment	視力障害	MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)

付表 2.7.6.16-18　重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	5 (22.7)	9 (30.0)	14 (26.9)
		MODERATE	4 (18.2)	6 (20.0)	10 (19.2)
		SEVERE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	11 (50.0)	16 (53.3)	27 (51.9)
Abdominal pain	腹痛	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Abdominal rigidity	腹部硬直	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Ascites	腹水	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Constipation	便秘	MILD	0	3 (10.0)	3 (5.8)
		Total	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Diarrhoea	下痢	MILD	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
		MODERATE	2 (9.1)	0	2 (3.8)
		Total	3 (13.6)	3 (10.0)	6 (11.5)
Dry mouth	口内乾燥	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Dyspepsia	消化不良	MILD	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Gingival bleeding	歯肉出血	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Glossodynia	舌痛	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Haematemesis	吐血	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Haematochezia	血便排泄	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Nausea	悪心	MILD	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)
		MODERATE	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	5 (22.7)	6 (20.0)	11 (21.2)
Stomatitis	口内炎	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Tongue oedema	舌浮腫	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Tooth disorder	歯の障害	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Toothache	歯痛	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)

付表 2.7.6.16-18　重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Vomiting	嘔吐	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	4 (18.2)	10 (33.3)	14 (26.9)
		MODERATE	11 (50.0)	9 (30.0)	20 (38.5)
		SEVERE	1 (4.5)	4 (13.3)	5 (9.6)
		Total	16 (72.7)	23 (76.7)	39 (75.0)
Asthenia	無力症	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Chest discomfort	胸部不快感	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		Total	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)
Chest pain	胸痛	MILD	2 (9.1)	5 (16.7)	7 (13.5)
		MODERATE	3 (13.6)	0	3 (5.8)
		Total	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)
Chills	悪寒	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Death	死亡	Missing		2 (6.7)	2 (3.8)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Device occlusion	医療機器閉塞	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Fatigue	疲労	MILD	1 (4.5)	4 (13.3)	5 (9.6)
		MODERATE	2 (9.1)	0	2 (3.8)
		Total	3 (13.6)	4 (13.3)	7 (13.5)
Feeling hot	熱感	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gait deviation	歩行偏位	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	MILD	0	3 (10.0)	3 (5.8)
		Total	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Malaise	倦怠感	MILD	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Oedema	浮腫	MILD	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
		MODERATE	2 (9.1)	0	2 (3.8)
		SEVERE	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		Total	5 (22.7)	4 (13.3)	9 (17.3)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	MILD	4 (18.2)	3 (10.0)	7 (13.5)
		MODERATE	2 (9.1)	7 (23.3)	9 (17.3)
		SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	6 (27.3)	11 (36.7)	17 (32.7)
Pyrexia	発熱	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Sensation of foreign body	異物感	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Sudden death	突然死	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Cholelithiasis	胆石症	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Immune system disorders	免疫系障害	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18　重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	3 (13.6)	3 (10.0)	6 (11.5)
		MODERATE	13 (59.1)	11 (36.7)	24 (46.2)
		SEVERE	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		Total	17 (77.3)	16 (53.3)	33 (63.5)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Appendicitis	虫垂炎	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Bronchitis	気管支炎	MILD	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
		MODERATE	4 (18.2)	3 (10.0)	7 (13.5)
		Total	7 (31.8)	5 (16.7)	12 (23.1)
Cystitis	膀胱炎	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Device related infection	医療機器関連感染	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Erysipelas	丹毒	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Febrile infection	熱性感染症	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Fungal infection	真菌感染	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Herpes zoster	帯状疱疹	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Infection	感染	MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Influenza	インフルエンザ	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	4 (18.2)	5 (16.7)	9 (17.3)
		Total	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)
Oral infection	口腔感染	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Ovarian infection	卵巣感染	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Pharyngitis	咽頭炎	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Pneumonia	肺炎	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Postoperative wound infection	術後創感染	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Rhinitis	鼻炎	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Sinusitis	副鼻腔炎	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Tooth infection	歯感染	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
		SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	4 (18.2)	3 (10.0)	7 (13.5)
Urinary tract infection	尿路感染	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Viral infection	ウイルス感染	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Wound infection	創傷感染	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		MILD	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	2 (9.1)	4 (13.3)	6 (11.5)
Accident at home	家庭内事故	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Limb injury	四肢損傷	MILD	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		Total	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Lower limb fracture	下肢骨折	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Post procedural haematoma	処置後血腫	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Road traffic accident	交通事故	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Investigations	臨床検査	MILD	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
		MODERATE	2 (9.1)	4 (13.3)	6 (11.5)
		SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	4 (18.2)	7 (23.3)	11 (21.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Central venous pressure increased	中心静脈圧上昇	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	MILD	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Investigation	検査	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Venous pressure increased	静脈圧上昇	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Weight decreased	体重減少	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	0	4 (13.3)	4 (7.7)
		MODERATE	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		Total	1 (4.5)	6 (20.0)	7 (13.5)
Decreased appetite	食欲減退	MILD	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Diabetes mellitus	糖尿病	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Fluid retention	体液貯留	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Hypokalaemia	低カリウム血症	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	MILD	3 (13.6)	6 (20.0)	9 (17.3)
		MODERATE	5 (22.7)	5 (16.7)	10 (19.2)
		SEVERE	2 (9.1)	0	2 (3.8)
		Total	10 (45.5)	11 (36.7)	21 (40.4)
Arthralgia	関節痛	MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Back pain	背部痛	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	2 (9.1)	4 (13.3)	6 (11.5)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	3 (13.6)	5 (16.7)	8 (15.4)
Bone pain	骨痛	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Bursitis	滑液包炎	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Muscle atrophy	筋萎縮	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Muscle spasms	筋痙縮	MILD	0	3 (10.0)	3 (5.8)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Myalgia	筋肉痛	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Osteoarthritis	変形性関節症	SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Pain in extremity	四肢痛	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Pain in jaw	顎痛	MILD	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
		MODERATE	2 (9.1)	0	2 (3.8)
		Total	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
Tendonitis	腱炎	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	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）	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18　重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	6 (27.3)	14 (46.7)	20 (38.5)
		MODERATE	6 (27.3)	9 (30.0)	15 (28.8)
		SEVERE	3 (13.6)	0	3 (5.8)
		Total	15 (68.2)	23 (76.7)	38 (73.1)
Ageusia	味覚消失	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Dizziness	浮動性めまい	MILD	3 (13.6)	6 (20.0)	9 (17.3)
		MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	6 (27.3)	7 (23.3)	13 (25.0)
Dizziness exertional	労作性めまい	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Dizziness postural	体位性めまい	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Dysgeusia	味覚異常	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Dysgraphia	書字障害	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Grand mal convulsion	大発作痙攣	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Headache	頭痛	MILD	4 (18.2)	10 (33.3)	14 (26.9)
		MODERATE	2 (9.1)	5 (16.7)	7 (13.5)
		Total	6 (27.3)	15 (50.0)	21 (40.4)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Hypogeusia	味覚減退	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Memory impairment	記憶障害	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Migraine	片頭痛	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Paraesthesia	錯感覚	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Parosmia	嗅覚錯誤	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Presyncope	失神寸前の状態	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Somnolence	傾眠	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Syncope	失神	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
		SEVERE	2 (9.1)	0	2 (3.8)
		Total	5 (22.7)	3 (10.0)	8 (15.4)
Tunnel vision	トンネル状視野	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	0	4 (13.3)	4 (7.7)
		MODERATE	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
		Total	4 (18.2)	6 (20.0)	10 (19.2)
Aversion	嫌悪	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Depression	うつ病	MILD	0	3 (10.0)	3 (5.8)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
Insomnia	不眠症	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Nervousness	神経過敏	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Panic attack	パニック発作	MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Sleep disorder	睡眠障害	MILD	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	2 (9.1)	3 (10.0)	5 (9.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	1 (4.5)	3 (10.0)	4 (7.7)
		SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	4 (13.3)	5 (9.6)
Haematuria	血尿	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Nocturia	夜間頻尿	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Renal failure	腎不全	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Renal impairment	腎機能障害	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Renal pain	腎臓痛	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Menorrhagia	月経過多	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	4 (18.2)	7 (23.3)	11 (21.2)
		MODERATE	9 (40.9)	8 (26.7)	17 (32.7)
		SEVERE	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
		Total	16 (72.7)	17 (56.7)	33 (63.5)
Asthma	喘息	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Cough	咳嗽	MILD	2 (9.1)	5 (16.7)	7 (13.5)
		MODERATE	8 (36.4)	3 (10.0)	11 (21.2)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	11 (50.0)	8 (26.7)	19 (36.5)
Dry throat	咽喉乾燥	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Dysphonia	発声障害	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Dyspnoea	呼吸困難	MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		SEVERE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Epistaxis	鼻出血	MILD	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
		Total	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Haemoptysis	喀血	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)
Hypoxia	低酸素症	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Laryngeal haematoma	喉頭血腫	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	MILD	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	MILD	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	4 (18.2)	2 (6.7)	6 (11.5)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Pleural effusion	胸水	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Productive cough	湿性咳嗽	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		SEVERE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Pulmonary mass	肺腫瘤	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Respiratory depression	呼吸抑制	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Sputum discoloured	変色痰	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Sputum increased	喀痰増加	MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Throat irritation	咽喉刺激感	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	3 (13.6)	2 (6.7)	5 (9.6)
		MODERATE	4 (18.2)	4 (13.3)	8 (15.4)
		Total	7 (31.8)	6 (20.0)	13 (25.0)
Alopecia	脱毛症	MODERATE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Dry skin	皮膚乾燥	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Eczema	湿疹	MILD	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Hyperhidrosis	多汗症	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Lichen planus	扁平苔癬	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Pruritus	そう痒症	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	3 (13.6)	1 (3.3)	4 (7.7)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Rash	発疹	MODERATE	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
		Total	2 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.8)
Rash macular	斑状皮疹	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	MILD	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Skin disorder	皮膚障害	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Skin lesion	皮膚病変	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	MODERATE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	Missing	5 (22.7)	6 (20.0)	11 (21.2)
		MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		SEVERE	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
		Total	7 (31.8)	8 (26.7)	15 (28.8)
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18　重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Elective surgery	待期的手術	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Hospitalisation	入院	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Immunisation	免疫	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Lung transplant	肺移植	SEVERE	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Postoperative care	術後ケア	Missing	1 (4.5)		1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Preoperative care	術前ケア	Missing	2 (9.1)		2 (3.8)
		Total	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Skin lesion excision	皮膚病変切除	MILD	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Therapy change	治療変更	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Tooth extraction	抜歯	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-18 重症度別の有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Tracheostomy	気管切開	Missing		1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Urethral dilation procedure	尿道拡張術	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vascular disorders	血管障害	MILD	4 (18.2)	6 (20.0)	10 (19.2)
		MODERATE	4 (18.2)	0	4 (7.7)
		SEVERE	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		Total	8 (36.4)	8 (26.7)	16 (30.8)
Flushing	潮紅	MILD	5 (22.7)	4 (13.3)	9 (17.3)
		MODERATE	3 (13.6)	0	3 (5.8)
		Total	8 (36.4)	4 (13.3)	12 (23.1)
Haemorrhage	出血	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Hot flush	ほてり	MILD	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
		Total	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Hypertension	高血圧	MODERATE	1 (4.5)	0	1 (1.9)
		Total	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Hypotension	低血圧	MILD	0	2 (6.7)	2 (3.8)
		Total	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	SEVERE	0	1 (3.3)	1 (1.9)
		Total	0	1 (3.3)	1 (1.9)

ECG: electrocardiogram, ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 8

付表 2.7.6.16-19　治験薬の投与中止に至った有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (9.1)	5 (16.7)	7 (13.5)
Cardiac disorders	心臓障害	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Right ventricular failure	右室不全	0	3 (10.0)	3 (5.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Ascites	腹水	0	1 (3.3)	1 (1.9)
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)	2 (6.7)	4 (7.7)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (4.5)	0	1 (1.9)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Sudden death	突然死	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Erysipelas	丹毒	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (3.3)	1 (1.9)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 4

付表 2.7.6.16-20　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：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term	Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Infections and infestations　感染症および寄生虫症	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Erysipelas　丹毒	0	1 (3.3)	1 (1.9)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 5

付表 2.7.6.16-21 重篤な有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		11 (50.0)	17 (56.7)	28 (53.8)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (13.6)	9 (30.0)	12 (23.1)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Right ventricular failure	右室不全	3 (13.6)	6 (20.0)	9 (17.3)
Tachycardia	頻脈	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.5)	2 (6.7)	3 (5.8)
Ascites	腹水	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Haematemesis	吐血	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Tooth disorder	歯の障害	1 (4.5)	0	1 (1.9)
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)	9 (30.0)	12 (23.1)
Asthenia	無力症	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Death	死亡	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	1 (4.5)	0	1 (1.9)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Oedema	浮腫	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	4 (13.3)	4 (7.7)
Sudden death	突然死	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (18.2)	3 (10.0)	7 (13.5)
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Device related infection	医療機器関連感染	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Erysipelas	丹毒	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Infection	感染	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Accident at home	家庭内事故	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Road traffic accident	交通事故	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Investigations	臨床検査	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Investigation	検査	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (4.5)	0	1 (1.9)

付表 2.7.6.16-21 重篤な有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Back pain	背部痛	0	1 (3.3)	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）	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Grand mal convulsion	大発作痙攣	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Headache	頭痛	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Syncope	失神	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Renal failure	腎不全	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.1)	2 (6.7)	4 (7.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Haemoptysis	喀血	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (22.7)	6 (20.0)	11 (21.2)
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Elective surgery	待期的手術	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Hospitalisation	入院	1 (4.5)	0	1 (1.9)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Lung transplant	肺移植	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Preoperative care	術前ケア	2 (9.1)	0	2 (3.8)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Therapy change	治療変更	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Tracheostomy	気管切開	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Urethral dilation procedure	尿道拡張術	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Haemorrhage	出血	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	1 (3.3)	1 (1.9)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2 ME98008_add/Table 6

付表 2.7.6.16-22　治験薬と関連のある重篤な有害事象：長期継続投与期〔MedDRA〕（ITT）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=22 n (%)	Control N=30 n (%)	Total N=52 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (4.5)	5 (16.7)	6 (11.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (3.3)	1 (1.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (13.3)	4 (7.7)
Asthenia	無力症	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Death	死亡	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (6.7)	2 (3.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Erysipelas	丹毒	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Back pain	背部痛	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Headache	頭痛	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5)	1 (3.3)	2 (3.8)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (3.3)	1 (1.9)
Haemoptysis	喀血	1 (4.5)	0	1 (1.9)

ITT: intent to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.2　ME98008_add/Table 7