付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細

Study No.: ME98008	Subject ID: 65
Sex/ Age/ Race:	Male/ 34/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	19 Nov 1998 – 05 Mar 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Human immunodeficiency virus infection
Concomitant Medication:	Zidovudine, Lamivudine, Indinavir, Cotrimoxazol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Lab test abnorm 臨床検査異常	Moderate	Unlikely	No	19 Feb 1999 / 15 Apr 1999
2	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	15 May 1999 / 15 Sep 1999
3	Lung dis 肺障害	Mild	Unlikely	No	18 Aug 1999 / 18 Feb 2000
4	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Unlikely	No	15 Aug 1999 / ---
5	Weight dec 体重減少	Moderate	No	No	15 Aug 1999 / 15 Sep 1999
6	Weight dec 体重減少	Moderate	No	No	15 Jan 2000 / ---
7	Lab test abnorm 臨床検査異常	Mild	Unlikely	No	18 Feb 2000 / ---
8	Death 死亡 NOS	Severe	No	Yes	05 Mar 2000 / 05 Mar 2000

Cause of death: Cardiac arrest (心停止)

Date of death : 05 Mar 2000 (about 15 months after start of iloprost treatment)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 249
Sex/ Age/ Race:	Male/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	No dose received
Therapy duration:	- (not started)
Medical history:	Pulmonary hypertension, Purulent bronchitis
Concomitant Medication:	Enalapril, Molsidomine, Lovastatin, Hydrochlorothiazide

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	Yes	08 Jan 1999 / 08 Jan 1999

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 08 Jan 1999 (this subject never received any study medication)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 250
Sex/ Age/ Race:	Female/ 49/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	-
Therapy duration:	22 Dec 1998 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Connective tissue disease
Concomitant Medication:	Hydrochlorothiazide, Furosemide, Warfarin, Spironolactone, Amlodipine, Prednison, Pantoprazole

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Syncope 失神	Moderate	No	No	15 Dec 1998 / 15 Dec 1998
2	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	22 Feb 1999 / ---
3	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	Yes	01 Mar 1999 / 01 Mar 1999

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 01 Mar 1999 (after receiving control therapy for 2 months)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 253
Sex/ Age/ Race:	Female/ 63/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	11 Mar 1999 – 04 Jun 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension, Diabetes mellitus
Concomitant Medication:	Glibenclamide, Nifedipine, Heparin, Phenprocoumon, Furosemide, Isosorbide dinitrate, Lactulose, Cefazolin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Nausea 悪心	Mild	Probable	No	13 Apr 1999 / 13 Apr 1999
2	Fever 発熱	Mild	Unlikely	No	11 Mar 1999 / 14 Mar 1999
3	No react 医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	Yes	14 Mar 1999 / 01 Apr 1999
4	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	Yes	04 Jun 1999 / 04 Jun 1999
5	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	08 May 1999 / 04 Jun 1999

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 04 Jun 1999 (about 2 months after start of iloprost treatment)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 302
Sex/ Age/ Race:	Male/ 42/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	30 Oct 1998 – 02 Feb 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Xipamide, Spironolactone, Torasemide, Potassium-citrate, Diltiazem

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	28 Sep 1998 / 05 Nov 1998
2	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	20 Nov 1998 / 15 Dec 1998
3	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	12 Jan 1999 / ---
4	Dyspnea 呼吸困難	Severe	No	Yes	12 Jan 1999 / 18 Feb 1999
5	Edema 浮腫	Moderate	No	No	19 Feb 1999 / ---
6	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	02 Mar 1999 / 15 Mar 1999
7	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	No	19 Feb 1999 / ---
8	Hyperthyr 甲状腺機能亢進症	Mild	No	No	15 Feb 1999 / ---
9	Surgery 外科手術	Severe	No	Yes	07 Apr 1999 / 10 Apr 1999
10	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	No	Yes	10 Apr 1999 / 10 Apr 1999
11	Hem 出血	Severe	No	Yes	08 Apr 1999 / 10 Apr 1999

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 10 Apr 1999 (about 2 months after end of iloprost treatment)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 541
Sex/ Age/ Race:	Female/ 32/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 - 150 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	Control therapy : 26 Jan 1999 - 10 Feb 1999 Iloprost aerosol: 10 Feb 1999 – 14 Feb 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension, Operated atrial septal defect
Concomitant Medication:	Diltiazem, Acetylsalicylic acid, Heparin, Lactulose, Bromacepam, Ceftriaxon-di-sodium, Pantoprazol-Na, Cilest

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Probable	No	22 Jan 1999 / 22 Jan 1999
2	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Probable	No	22 Jan 1999 / 22 Jan 1999
3	Nausea 悪心	Moderate	Probable	No	22 Jan 1999 / 22 Jan 1999
4	Vomit 嘔吐	Moderate	Probable	No	22 Jan 1999 / 22 Jan 1999
5	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	Yes	14 Feb 1999 / 14 Feb 1999

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 14 Feb 1999 (after 5 days iloprost treatment)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 602
Sex/ Age/ Race:	Male/ 57/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	150 µg/day, inhalation (9 inhalations/day)
Therapy duration:	Control therapy : 05 Nov 1998 - 17 Dec 1998 Iloprost aerosol: 17 Dec 1998 - 10 Jan 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension, Fibrosing alveolitis of unknown etiology
Concomitant Medication:	Felodipine, Phenprocoumon, Spironolactone, Furosemide, Prednisone, Omeprazole, Morphine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cardiomegaly 心拡大	Moderate	No	No	15 Nov 1998 / ---
2	Edema 浮腫	Moderate	No	No	15 Nov 1998 / ---
3	React aggrav 反応増悪	ND/UNK/NA	No	No	03 Dec 1998 / ---
4	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	11 Dec 1998 / 14 Dec 1998
5	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	Yes	14 Mar 1999 / 14 Mar 1999

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 14 Mar 1999 (after 3 weeks iloprost treatment)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-23 死亡例の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 604
Sex/ Age/ Race:	Female/ 47/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	150 µg/day, inhalation (9 inhalations/day)
Therapy duration:	03 Jun 1999 - 01 May 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Right heart decompensation, Suspected intraabdominal bleeding
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Felodipine, Osyrol- lasix, Trapidil, Potassium, Digitoxine, Allopurinole

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pain chest 胸痛 NEC	Mild	No	No	12 Mar 1999 / 20 Mar 1999
2	Skin dis 皮膚障害	Mild	No	No	20 Mar 1999 / 30 May 1999
3	Nocturia 夜間頻尿	Mild	Unlikely	No	15 Aug 1999 / ---
4	Nocturia 夜間頻尿	Mild	Unlikely	No	30 Sep 1999 / ---
5	Rhinitis 鼻炎	Mild	No	No	25 Oct 1999 / 02 Nov 1999
6	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	03 Dec 1999 / ---
7	Hypokalem 低カリウム血症	Mild	No	No	07 Mar 2000 / 08 Mar 2000
8	Ven press inc 静脈圧上昇	Moderate	Unlikely	No	08 Mar 2000 / ---
9	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	20 Apr 2000 / ---
10	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	01 May 2000 / ---
11	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	ND/UNK/NA	Yes	01 May 2000 / 01 May 2000
12	Somnolence 傾眠	Mild	ND/UNK/NA	No	01 May 2000 / ---

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 01 May 2000 (after 11 months iloprost treatment)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細

Study No.: ME98008	Subject ID: 61
Sex/ Age/ Race:	Male/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	90 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	29 Oct 1998 -
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Molsidomine, Phenprocoumon

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Definite	No	14 Jul 1998 / 14 Jul 1998
2	Hypotens 低血圧 NOS	Mild	Definite	No	14 Jul 1998 / 14 Jul 1998
3	Diarrhea 下痢	Moderate	No	No	12 Sep 1998 / 15 Sep 1998
4	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Definite	No	28 Oct 1998 / 28 Oct 1998
5	Vasodilat 血管拡張	Mild	Definite	No	28 Oct 1998 / 28 Oct 1998
6	Hypoventil 低換気	Mild	Possible	No	30 Oct 1998 / 12 Feb 1999
7	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	30 Oct 1998 / 29 Dec 1998
8	Nausea 悪心	Mild	Probable	No	30 Oct 1998 / 30 Dec 1998
9	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	30 Dec 1998 / 17 Mar 1999
10	Pain 疼痛	Mild	Possible	No	30 Dec 1998 / 12 Feb 1999
11	Taste loss 味覚消失	Moderate	Probable	No	30 Dec 1998 / 12 Feb 1999
12	Stomatitis 口内炎	Moderate	Possible	No	10 Jan 1999 / 10 Jan 1999
13	Amnesia 健忘	Mild	Probable	No	29 Dec 1998 / 12 Feb 1999
14	Pain back 背部痛	Moderate	Unlikely	No	10 Jan 1999 / 15 Jan 1999
15	Infect 感染	Severe	Possible	Yes	12 Feb 1999 / 08 Apr 1999
16	Gastroenteritis 胃腸炎	Mild	Unlikely	Yes	12 Feb 1999 / 08 Apr 1999
17	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	17 Feb 1999 / 08 Apr 1999
18	Edema periph 末梢性浮腫	Severe	Unlikely	Yes	19 Feb 1999 / 08 Apr 1999
19	Derm fung 真菌性皮膚炎	Mild	No	No	15 Mar 1999 / ---

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
20	Arthralgia 関節痛	Moderate	Unlikely	No	24 Feb 1999 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 63
Sex/ Age/ Race:	Female/ 34/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	28 Oct 1998 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Epilepsy
Concomitant Medication:	Orfiril, Marcumar, Furosemid, Novodigal, Adalat

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pain chest 胸痛 NEC	Mild	Possible	No	15 Nov 1998 / 15 Nov 1998
2	Dizziness 浮動性めまい	Mild	Possible	No	27 Nov 1998 / 15 Mar 1999
3	Lung dis 肺障害	Mild	Possible	No	15 Jan 1999 / ---
4	Flu synd インフルエンザ症候群	Mild	No	No	08 Mar 1999 / 15 Mar 1999
5	Pain abdo 腹痛	Mild	Unlikely	No	23 Jun 1999 / 15 Aug 1999
6	Voice alterat 音声変調	Mild	Unlikely	No	08 Jul 1999 / 15 Aug 1999
7	Tachycardia 頻脈	Moderate	Unlikely	Yes	03 Aug 1999 / 03 Aug 1999
8	Dizziness 浮動性めまい	Mild	Unlikely	No	02 Sep 1999 / ---
9	Hypotens 低血圧 NOS	Mild	Unlikely	No	15 Dec 1999 / 15 Feb 2000
10	Pain chest 胸痛 NEC	Mild	Unlikely	No	15 Dec 1999 / ---
11	Cholelith 胆石症	Moderate	Unlikely	No	15 Jun 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 64
Sex/ Age/ Race:	Male/ 37/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	100 μg/day, inhalation (8 inhalations/day)
Therapy duration:	15 Aug 1998 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Hyperuricemia
Concomitant Medication:	Allopurinol, Furosemide, Spironolactone, β-acetyl-digoxin, Phenprocoumon

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Rash 発疹	Mild	Probable	No	15 Aug 1998 / 15 Oct 1998
2	Liver func abnorm 肝機能検査異常	Mild	Possible	No	07 Oct 1998 / ---
3	Pain back 背部痛	Moderate	No	No	15 Nov 1998 / ---
4	Pain back 背部痛	Mild	No	No	01 Feb 1999 / ---
5	Liver func abnorm 肝機能検査異常	Moderate	No	No	15 Feb 1999 / ---
6	Edema 浮腫	Moderate	No	No	01 Feb 1999 / ---
7	Palpitat 動悸	Mild	Unlikely	No	01 Feb 1999 / 30 Jun 1999
8	Edema 浮腫	Mild	No	No	12 Mar 1999 / ---
9	Pain back 背部痛	Moderate	No	No	13 Apr 1999 / ---
10	Dizziness 浮動性めまい	Mild	Unlikely	No	01 May 1999 / 30 Jun 1999
11	Nausea 悪心	Mild	Unlikely	No	01 May 1999 / 30 Jun 1999
12	Lab test abnorm 臨床検査異常	Moderate	No	No	12 Aug 1999 / ---
13	Skin dis 皮膚障害	Mild	No	No	15 Aug 1999 / 15 Sep 1999
14	Hyperkalem 高カリウム血症	Moderate	No	Yes	11 Oct 1999 / 14 Oct 1999
15	Ascites 腹水	Moderate	No	No	15 Jan 2000 / ---
16	Pain back 背部痛	Severe	No	No	15 Aug 2000 / ---
17	Edema 浮腫	Moderate	Unlikely	No	15 Aug 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 68
Sex/ Age/ Race:	Male/ 69/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	01 Dec 1998 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Hyperuricemia
Concomitant Medication:	Lasix, Aldactone, Zyloric

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Syncope 失神	Moderate	No	No	18 Feb 1999 / 18 Feb 1999
2	Flu synd インフルエンザ症候群	Moderate	No	No	--- / ---
3	Surgery 外科手術	ND/UNK/NA	No	Yes	20 Apr 1999 / 11 May 1999
4	Infect 感染	Moderate	No	No	02 May 1999 / 11 May 1999
5	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	20 Jul 1999 / 12 Jan 2000
6	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	No	No	15 Jul 1999 / ---
7	Syncope 失神	Moderate	No	No	15 Aug 1999 / 15 Aug 1999
8	Headache 頭痛	Moderate	Unlikely	No	01 Nov 1999 / 09 Nov 1999
9	Anorexia 食欲不振	Moderate	No	No	01 Nov 1999 / ---
10	Nausea 悪心	Moderate	No	No	01 Nov 1999 / 12 Jan 2000
11	Vomit 嘔吐	Mild	No	No	01 Nov 1999 / 01 Nov 1999
12	Flu synd インフルエンザ症候群	Moderate	No	No	25 Jan 2000 / 15 Feb 2000
13	Cough inc 咳嗽増加	Mild	No	No	15 Apr 2000 / 15 May 2000
14	Sputum inc 喀痰増加	Moderate	No	No	15 Apr 2000 / 15 May 2000
15	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	01 Jun 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24　SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 70
Sex/ Age/ Race:	Female/ 29/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	90, 100, 135 µg/day, inhalation (6, 6, 9 inhalations/day)
Therapy duration:	30 Oct 1998 – 05 Jan 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Hypothyroidism
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Spironolactone/Furosemide, Longterm oxygen therapy, Lasix, Euthyrox, Torasemide, Metozalone, Potassium

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	30 Oct 1998 / 30 Oct 1998
2	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	30 Oct 1998 / 30 Oct 1998
3	Nausea 悪心	Moderate	Possible	No	03 Nov 1998 / 13 Nov 1998
4	Edema 浮腫	Moderate	Unlikely	No	04 Nov 1998 / 15 Nov 1998
5	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	No	04 Nov 1998 / 13 Nov 1998
6	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	30 Oct 1998 / 16 May 1999
7	Mens dis 月経障害	Moderate	Possible	No	11 Nov 1998 / 10 Jan 1999
8	Fever 発熱	Moderate	Unlikely	No	12 Dec 1998 / 13 Dec 1998
9	Fever 発熱	Moderate	Unlikely	No	26 Dec 1998 / 27 Dec 1998
10	No react 医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	Yes	08 Feb 1999 / 26 Feb 1999
11	Taste pervers 味覚倒錯	Mild	Probable	No	28 Jan 1999 / ---
12	Thyr dis 甲状腺障害	Mild	No	No	10 Feb 1999 / 03 Mar 1999
13	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Probable	No	17 May 1999 / 07 Jun 1999
14	Fever 発熱	Mild	Unlikely	No	14 May 1999 / 27 May 1999
15	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	08 Jun 1999 / ---
16	Vertigo 回転性めまい	Mild	Possible	No	26 Jun 1999 / ---
17	Sinusitis 副鼻腔炎	Mild	Unlikely	No	04 Jul 1999 / 16 Jul 1999
18	Hypothyr 甲状腺機能低下症	Mild	No	No	25 Jun 1999 / 25 Jun 1999

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
19	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	20 Jul 1999 / 24 Jul 1999
20	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	13 Sep 1999 / 24 Sep 1999
21	Pain thor 胸郭痛	Mild	Unlikely	No	13 Sep 1999 / 24 Sep 1999
22	Heart fail right うっ血性心不全	ND/UNK/NA	No	Yes	20 Sep 1999 / 30 Sep 1999
23	No react 医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	Yes	20 Oct 1999 / 21 Oct 1999
24	Hypokalem 低カリウム血症	Moderate	Unlikely	No	26 Oct 1999 / ---
25	Myopathy ミオパチー	Moderate	Unlikely	No	15 Oct 1999 / ---
26	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	26 Sep 1999 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 71
Sex/ Age/ Race:	Female/ 45/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	20 Nov 1998 – 30 Jun 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Spironolactone/Frusemide, Digitoxin, Furosemide, Nadroparin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hemoptysis 喀血	Mild	Possible	No	22 Jan 1999 / 23 Jan 1999
2	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	03 Jan 1999 / 10 Apr 1999
3	Cough inc 咳嗽増加	Severe	Possible	No	13 May 1999 / 15 Aug 1999
4	Infect 感染	Moderate	No	Yes	12 Jul 1999 / 15 Jul 1999
5	Fever 発熱	Moderate	No	No	07 Sep 1999 / 11 Sep 1999
6	Infect 感染	Moderate	No	Yes	08 Sep 1999 / 16 Sep 1999
7	Tooth dis 歯の障害	Mild	No	Yes	16 Dec 1999 / 23 Dec 1999
8	Surgery 外科手術	Severe	No	Yes	19 Jul 2000 / 19 Jul 2000
9	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	01 Apr 2000 / 10 Apr 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 73
Sex/ Age/ Race:	Female/ 24/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	150 µg/day, inhalation (9 inhalations/day)
Therapy duration:	28 Nov 1998 – 14 Jul 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Marcumar

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	23 Dec 1998 / ---
2	Vasodilat 血管拡張	Mild	Definite	No	23 Jan 1999 / ---
3	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	15 Feb 1999 / ---
4	React aggrav 反応増悪	Moderate	No	No	15 Mar 1999 / 01 Apr 1999
5	React aggrav 反応増悪	Mild	No	No	01 Apr 1999 / 13 Apr 1999
6	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	15 May 1999 / ---
7	React aggrav 反応増悪	Moderate	No	Yes	14 Jul 1999 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008		Subject ID: 75			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 32/ Caucasian			
Treatment group:		Control therapy			
Dose, Route (Regimen):		100, 150 µg/day, inhalation (6 inhalations/day, N/A)			
Therapy duration:		01 Apr 1999 – 15 Jul 1999			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		-			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Throm retinal vein 網膜静脈血栓症	Severe	No	Yes	04 Dec 1999 / 26 Sep 2000
2	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	13 Jul 1999 / 10 Aug 1999
3	Kidney fail 腎不全	Severe	No	Yes	13 Jul 1999 / 14 Jul 1999
4	Convuls grand mal 大発作痙攣	Moderate	No	Yes	20 Jul 1999 / 20 Jul 1999

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 77
Sex/ Age/ Race:	Female/ 47/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	50, 100 µg/day, inhalation (-, 6 inhalations/day)
Therapy duration:	03 Jun 1999 – 30 Jun 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension, Arterial hypertension, Allergy
Concomitant Medication:	Digitoxin, Furosemide, Isosorbide mononitrate, Verapamil, Phenprocoumon, Hydrochlorothiazide, Cetiricine, Valsartan

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	18 Feb 1999 / 18 Feb 1999
2	Pain back 背部痛	Moderate	Probable	Yes	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999
3	Headache 頭痛	Moderate	Probable	Yes	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999
4	Vertigo 回転性めまい	Moderate	Probable	Yes	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999
5	Asthenia 無力症	Moderate	Probable	Yes	08 Jun 1999 / 30 Jun 1999
6	Surgery 外科手術	Severe	No	Yes	22 Aug 1999 / 22 Aug 1999

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 80
Sex/ Age/ Race:	Female/ 45/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	07 Jul 1999 -
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Dytide, Pantoprazole

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Lab test abnorm 臨床検査異常	Mild	No	No	16 Apr 1999 / 28 May 1999
2	Pain abdo 腹痛	Mild	No	No	17 Apr 1999 / 15 May 1999
3	Pain abdo 腹痛	Moderate	Unlikely	No	15 Jul 1999 / 15 Jul 1999
4	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	15 Jul 1999 / 15 Oct 1999
5	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	07 Jul 1999 / ---
6	Surgery 外科手術	Moderate	No	Yes	03 Jan 2000 / 19 Jan 2000
7	Pneumonia 肺炎	Mild	No	No	12 Jan 2000 / 19 Jan 2000
8	Bronchitis 気管支炎	Mild	Unlikely	No	06 Mar 2000 / 13 Mar 2000
9	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	15 May 2000 / 13 Aug 2000
10	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	14 Aug 2000 / 24 Aug 2000
11	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Possible	Yes	14 Aug 2000 / 24 Aug 2000
12	Constip 便秘	Mild	No	No	15 Aug 2000 / ---
13	Epistaxis 鼻出血	Mild	Unlikely	No	25 Mar 2001 / ---
14	Hypokalem 低カリウム血症	Mild	No	No	27 Mar 2001 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 122
Sex/ Age/ Race:	Female/ 46/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	08 Oct 1998 –
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Marcoumar

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Tachycardia 頻脈	Mild	Possible	No	15 Oct 1998 / 10 Dec 1998
2	Melanoma skin 皮膚メラノーマ	Severe	No	Yes	08 Jan 1999 / 12 Jan 1999
3	Infect 感染	Mild	No	No	27 Jan 1999 / 02 Feb 1999
4	Bronchitis 気管支炎	Mild	Unlikely	No	20 May 1999 / 15 Jun 1999
5	Hem 出血	Mild	Unlikely	No	29 May 1999 / 15 Jun 1999
6	Skin dis 皮膚障害	Mild	No	No	15 Mar 2000 / 15 Mar 2000
7	Infect 感染	Mild	Unlikely	No	15 Aug 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 181
Sex/ Age/ Race:	Female/ 55/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	150 µg/day, inhalation (9 inhalations/day)
Therapy duration:	17 Jul 1998 –
Medical history:	Pulmonary hypertension, Hyperuricemia, Hyperlipoproteinemia, Osteoporosis, Struma, Asthma
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Felodipine, Fluticasone, Cetirizine, Salmeterol, Omeprazole, Clodronic acid, Cholecalciferol, Allopurinol, Simvastatin, Euthyrox

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	Yes	01 Aug 1998 / ---
2	Infect upper resp 上気道感染	Mild	No	No	29 Sep 1998 / ---
3	Diarrhea 下痢	Moderate	No	No	--- / 11 Nov 1998
4	No react 医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	Yes	15 Oct 1998 / 07 Dec 1998
5	Dry mouth 口内乾燥	Mild	Unlikely	No	10 Dec 1998 / ---
6	Headache 頭痛	Moderate	Possible	No	21 Nov 1998 / 07 Dec 1998
7	Insomnia 不眠症	Moderate	Unlikely	No	31 Dec 1998 / 12 Feb 1999
8	Insomnia 不眠症	Mild	Unlikely	No	12 Feb 1999 / ---
9	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Definite	No	14 Feb 1999 / 16 May 1999
10	Dizziness 浮動性めまい	Severe	Unlikely	No	07 Mar 1999 / 10 Mar 1999
11	Pain abdo 腹痛	Severe	No	No	04 Mar 1999 / 05 Mar 1999
12	Trismus 開口障害	Moderate	Probable	No	--- / 22 Apr 1999
13	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	No	No	17 May 1999 / ---
14	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	--- / ---
15	Cystitis 膀胱炎	Moderate	No	No	11 Jun 1999 / 19 Jun 1999
16	Visual field defect 視野欠損	ND/UNK/NA	Unlikely	No	--- / ---
17	Arthralgia 関節痛	Mild	Probable	No	--- / ---

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
18	Hem 出血	Moderate	No	No	27 Oct 1999 / ---
19	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	--- / ---
20	Sputum inc 喀痰増加	Mild	No	No	--- / ---
21	Insomnia 不眠症	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
22	Pain chest substern 胸骨下痛	Moderate	No	No	--- / ---
23	Pain back 背部痛	Moderate	No	No	--- / ---
24	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	25 Feb 2000 / 05 Mar 2000
25	Sleep dis 睡眠障害	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
26	Trismus 開口障害	Moderate	Probable	No	--- / ---
27	Arthralgia 関節痛	Moderate	Probable	No	--- / ---
28	Infect 感染	Moderate	No	No	25 May 2000 / 15 Jul 2000
29	Edema 浮腫	Moderate	No	No	25 May 2000 / ---
30	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	15 Jul 2000 / 15 Jul 2000
31	Nausea 悪心	Mild	Unlikely	No	--- / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 182
Sex/ Age/ Race:	Female/ 78/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100, 150, 200, 300 µg/day, inhalation (9, 9, 12, 12 inhalations/day)
Therapy duration:	11 Dec 1998 – 29 Jan 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension, CREST syndrome
Concomitant Medication:	Furosemide, Spironolactone, Xipamide, Metildigoxin, Diltiazem retard, Phenprocoumon, Acetylsalicylic acid, Levothyroxin, Potassium salts, Acetylcysteine, Multi-Vitamins, Mizolastine, Zolpidem, Ferrosanol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	React aggrav 反応増悪	Severe	No	No	17 Dec 1998 / 25 Feb 1999
2	Pain chest 胸痛 NEC	Moderate	Unlikely	No	17 Dec 1998 / 25 Feb 1999
3	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	17 Dec 1998 / 15 Mar 1999
4	Effus pleural 胸水	Moderate	No	No	--- / 25 Feb 1999
5	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	25 Jan 1999 / 11 Feb 1999
6	Asthenia 無力症	ND/UNK/NA	No	Yes	12 Feb 1999 / 15 Mar 1999
7	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	15 Mar 1999 / 21 Apr 1999
8	Anemia 貧血	Moderate	Unlikely	No	31 Mar 1999 / ---
9	Hair dis 毛髪障害	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
10	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	03 Jun 1999 / ---
11	Rash 発疹	Mild	Unlikely	No	--- / ---
12	Pharyngitis 咽頭炎	Moderate	Possible	No	--- / ---
13	Kidney func abnorm 腎機能異常	Mild	No	No	29 Jul 1999 / 12 Jan 2000
14	GGTP inc γ－GT増加	Mild	Unlikely	No	29 Jul 1999 / 12 Jan 2000
15	Hematemesis 吐血	Moderate	Unlikely	Yes	30 Dec 1999 / 31 Dec 1999
16	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	--- / ---
17	Voice alterat 音声変調	Moderate	Unlikely	No	01 Mar 2000 / ---
18	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	Unlikely	No	--- / 15 Apr 2000

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
19	Eczema 湿疹	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
20	Edema 浮腫	Severe	No	Yes	13 Apr 2000 / 20 Apr 2000
21	React aggrav 反応増悪	ND/UNK/NA	No	Yes	13 Apr 2000 / 20 Apr 2000
22	Eczema 湿疹	Moderate	No	No	15 Jun 2000 / 07 Sep 2000
23	Sputum inc 喀痰増加	Mild	Unlikely	No	--- / 15 Aug 2000
24	Hematemesis 吐血	Moderate	Unlikely	Yes	09 Jul 2000 / 09 Jul 2000
25	Nausea 悪心	Moderate	Unlikely	No	15 Jul 2000 / 15 Jul 2000
26	Eczema 湿疹	Moderate	No	No	15 Oct 2000 / ---
27	Skin dis 皮膚障害	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
28	Malaise 倦怠感	Moderate	Unlikely	No	15 Oct 2000 / 15 Oct 2000
29	Pain chest 胸痛 NEC	Moderate	Unlikely	No	15 Oct 2000 / ---

GGTP: Gamma-glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 183
Sex/ Age/ Race:	Female/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (5 inhalations/day)
Therapy duration:	Control therapy : 12 Fec 1999 - 14 Apr 1999 Iloprost aerosol: 15 Apr 1999 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Scleroderma
Concomitant Medication:	Amlodipine, Phenprocoumon, Spironolactone, Triamterene/ Hydrochlorothiazide, Dalteparin, Pantoprazole, Prednisolone, Methotrexate, Folic acid

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	13 Apr 1999 / 23 Apr 1999
2	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	12 May 1999 / 21 May 1999
3	Edema 浮腫	Mild	No	No	12 May 1999 / ---
4	Sleep dis 睡眠障害	Moderate	No	No	--- / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 241
Sex/ Age/ Race:	Female/ 28/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	100, 150 µg/day, inhalation (6, 9 inhalations/day)
Therapy duration:	18 Sep 1998 – 09 Apr 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Enoxaparin, Nifedipine, Furosemide

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hemoptysis 喀血	Mild	Possible	Yes	23 Dec 1998 / 24 Dec 1998
2	Hemoptysis 喀血	Moderate	Possible	Yes	13 Jan 1999 / 14 Jan 1999
3	Sinusitis 副鼻腔炎	Moderate	No	Yes	17 Jan 1999 / 09 Feb 1999
4	React aggrav 反応増悪	Moderate	No	No	26 Jan 1999 / 07 Apr 1999
5	React aggrav 反応増悪	Severe	Unlikely	Yes	07 Apr 1999 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 243
Sex/ Age/ Race:	Female/ 44/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	150 µg/day, inhalation (9 inhalations/day)
Therapy duration:	06 Oct 1998 –
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Xipamide, Spironolactone, Furosemide, Diltiazem, Falithrom, Magnesium, Dihydrocodeine, Iloprost

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	05 Oct 1998 / ---
2	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Probable	No	08 Nov 1998 / ---
3	Syncope 失神	Severe	No	No	17 Nov 1998 / 17 Nov 1998
4	Conjunctivitis 結膜炎	Mild	No	No	--- / ---
5	Cough inc 咳嗽増加	Mild	No	No	--- / ---
6	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	15 Feb 1999 / ---
7	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	Unlikely	No	15 Feb 1999 / ---
8	Syncope 失神	Moderate	No	No	10 Mar 1999 / 10 Mar 1999
9	Cramps muscle 筋痙攣	Moderate	No	No	--- / ---
10	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	20 Apr 1999 / 22 May 1999
11	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	22 Apr 1999 / ---
12	Pain throat 咽喉痛	Mild	Probable	No	25 Apr 1999 / ---
13	Taste loss 味覚消失	Mild	Probable	No	25 Apr 1999 / ---
14	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	15 Jun 1999 / 22 Nov 1999
15	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
16	Skin dis 皮膚障害	Mild	Unlikely	No	--- / ---
17	Taste loss 味覚消失	Mild	Probable	No	--- / ---
18	Cramps muscle 筋痙攣	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
19	Nausea 悪心	Severe	Unlikely	No	19 Aug 1999 / 01 Sep 1999

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
20	Vomit 嘔吐	Moderate	Unlikely	No	19 Aug 1999 / 01 Sep 1999
21	Syncope 失神	Severe	Unlikely	Yes	18 Nov 1999 / 18 Nov 1999
22	Occlus 閉塞症状 NOS	ND/UNK/NA	No	Yes	30 Sep 1999 / 01 Oct 1999
23	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	22 Nov 1999 / 14 Jan 2000
24	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Probable	No	--- / ---
25	Herpes zoster 帯状疱疹	Moderate	No	No	01 Jan 2000 / ---
26	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	14 Jan 2000 / ---
27	Trismus 開口障害	Moderate	Probable	No	--- / ---
28	Asthenia 無力症	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
29	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
30	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	--- / 31 May 2000
31	Infect 感染	Severe	No	Yes	02 May 2000 / 20 May 2000
32	Surgery 外科手術	ND/UNK/NA	No	Yes	31 May 2000 / 21 Jun 2000
33	Trismus 開口障害	Moderate	Probable	No	15 May 2000 / ---
34	Fever 発熱	Moderate	No	No	15 Apr 2000 / 01 Jun 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 248
Sex/ Age/ Race:	Female/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	15 µg/day, inhalation of a single dose (Single application)
Therapy duration:	08 Dec 1998 – 08 Dec 1998
Medical history:	Pulmonary hypertension, Cystitis
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Diltiazem, Furosemide, Enalapril, Long term oxygen therapy

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	08 Dec 1998 / 08 Dec 1998
2	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Probable	No	08 Dec 1998 / 08 Dec 1998
3	Pain back 背部痛	Moderate	No	No	08 Dec 1998 / 08 Dec 1998
4	Hematuria 血尿	Mild	Possible	Yes	08 Dec 1998 / 08 Dec 1998
5	Cystitis 膀胱炎	Mild	No	No	06 Dec 1998 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 251
Sex/ Age/ Race:	Female/ 67/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100, 150 µg/day, inhalation (6, - inhalations/day)
Therapy duration:	Control therapy : 03 Feb 1999 - Iloprost aerosol: 04 May 1999 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, CREST Syndrome
Concomitant Medication:	Spironolactone, Torasemide, Phenprocoumon, Verapamil, Oxygen therapy, ACC (acetylcysteine), Trommcardin forte, Prednisolone, Cortisone zinc paste, Nerisona paste, Heparin paste

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	02 Feb 1999 / 02 Feb 1999
2	Dry mouth 口内乾燥	Mild	Possible	No	02 Feb 1999 / 02 Feb 1999
3	Asthenia 無力症	Mild	No	No	04 Feb 1999 / 11 Feb 1999
4	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	No	No	15 Feb 1999 / 15 Feb 1999
5	Nausea 悪心	Mild	No	No	05 Feb 1999 / 08 Jun 1999
6	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	04 Mar 1999 / 27 Apr 1999
7	Fever 発熱	Moderate	No	No	01 Apr 1999 / 04 Apr 1999
8	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	21 Mar 1999 / 26 Mar 1999
9	Pain kidney 腎臓痛	Mild	No	No	04 Mar 1999 / 06 May 1999
10	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	04 May 1999 / 04 May 1999
11	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	28 Apr 1999 / 03 May 1999
12	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	04 May 1999 / 15 Apr 2000
13	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	05 May 1999 / 20 Nov 2000
14	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	05 May 1999 / ---
15	Diarrhea 下痢	Mild	Unlikely	No	10 May 1999 / 20 May 1999
16	Palpitat 動悸	Moderate	Unlikely	No	06 May 1999 / 03 Jul 1999
17	Cramps muscle 筋痙攣	Mild	Unlikely	No	08 Jun 1999 / 28 Oct 1999
18	Fever 発熱	Mild	Unlikely	No	29 Jun 1999 / 30 Jun 1999

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
19	Rash 発疹	Moderate	Possible	No	10 Jul 1999 / 28 Oct 1999
20	Palpitat 動悸	Mild	Unlikely	No	04 Jul 1999 / ---
21	Thrombophleb leg 脚の血栓性静脈炎	Moderate	No	No	01 Aug 1999 / 14 Aug 1999
22	Thrombophleb leg 脚の血栓性静脈炎	Moderate	No	No	18 Sep 1999 / 15 Jan 2000
23	Rash 発疹	Mild	Unlikely	No	29 Oct 1999 / 02 Dec 1999
24	Thrombophleb leg 脚の血栓性静脈炎	Moderate	Unlikely	No	16 Jan 2000 / 15 Jul 2000
25	Nausea 悪心	Mild	Unlikely	No	04 Jan 2000 / ---
26	Pain ear 耳痛	Mild	Unlikely	No	02 Mar 2000 / 10 Mar 2000
27	Pain back 背部痛	Moderate	Unlikely	No	04 Apr 2000 / 19 Jul 2000
28	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	04 May 2000 / 24 May 2000
29	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Unlikely	No	13 May 2000 / 20 Nov 2000
30	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	16 Apr 2000 / 10 May 2000
31	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	Unlikely	No	15 Apr 2000 / 10 May 2000
32	Sweat 多汗	Moderate	Unlikely	No	15 Apr 2000 / 12 Oct 2000
33	Thrombophleb leg 脚の血栓性静脈炎	Severe	Unlikely	Yes	15 Jul 2000 / 23 Jul 2000
34	No react 医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	Unlikely	Yes	02 Aug 2000 / 23 Aug 2000
35	Constip 便秘	Mild	Unlikely	No	19 Aug 2000 / ---
36	Anorexia 食欲不振	Mild	No	No	19 Aug 2000 / ---
37	Thrombophleb leg 脚の血栓性静脈炎	Severe	Unlikely	No	23 Aug 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 254
Sex/ Age/ Race:	Male/ 53/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	50 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	19 Mar 1999 –
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Tongue dis 舌障害	Mild	Possible	No	17 Mar 1999 / 17 Mar 1999
2	Tinnitus 耳鳴	Moderate	No	No	15 Feb 1999 / 15 Sep 1999
3	Tooth dis 歯の障害	Moderate	No	No	01 Apr 1999 / 03 Apr 1999
4	Bradycardia 徐脈	Moderate	Probable	No	29 Jun 1999 / 29 Jun 1999
5	Sweat 多汗	Mild	Probable	No	29 Jun 1999 / 29 Jun 1999
6	Pain back 背部痛	Moderate	No	No	29 Jun 1999 / 29 Jun 1999
7	Epistaxis 鼻出血	Moderate	No	No	07 Jun 1999 / 07 Jun 1999
8	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	30 Jul 1999 / ---
9	Tinnitus 耳鳴	Mild	Probable	No	15 Sep 1999 / ---
10	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	02 Nov 1999 / 20 Nov 1999
11	Headache 頭痛	Mild	Unlikely	No	01 Mar 2000 / 17 Mar 2000
12	Eczema 湿疹	Mild	Unlikely	No	16 Mar 2000 / 29 Jul 2000
13	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	03 Sep 2000 / 07 Sep 2000
14	Injury accid 事故による外傷	ND/UNK/NA	No	Yes	07 Nov 2000 / 11 Nov 2000
15	Bone fracture 骨折（自然骨折を除く）	ND/UNK/NA	No	No	07 Nov 2000 / 20 Dec 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 255
Sex/ Age/ Race:	Female/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	Control therapy : 03 May 1999 -
	Iloprost aerosol: 14 Jul 1999 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Gout, Bronchitis
Concomitant Medication:	Nifedipine SR, Digitoxin, Phenprocoumon, Furosemide, Xipamide, Allopurinol, Cisapride, Kalinor ret., Theophylline

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	22 Apr 1999 / 22 Apr 1999
2	Constip 便秘	Mild	Unlikely	No	21 Apr 1999 / 29 Apr 1999
3	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	No	11 May 1999 / 05 Jul 1999
4	Thrombophleb 血栓性静脈炎	Mild	Unlikely	Yes	01 May 1999 / 06 May 1999
5	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	Yes	24 Apr 1999 / 01 May 1999
6	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Possible	No	21 May 1999 / 24 Jul 1999
7	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Possible	No	14 Jul 1999 / 14 Jul 1999
8	Lung dis 肺障害	Moderate	Possible	No	14 Jul 1999 / 28 Jul 1999
9	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Possible	Yes	25 Jul 1999 / 02 Aug 1999
10	Lung dis 肺障害	Severe	Possible	Yes	29 Jul 1999 / 02 Aug 1999
11	Lung dis 肺障害	Mild	Possible	No	03 Aug 1999 / 15 Sep 1999
12	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Possible	No	20 Aug 1999 / ---
13	Hem subq 皮下血腫	Moderate	Unlikely	No	25 Aug 1999 / 14 Nov 1999
14	Bronchitis 気管支炎	Moderate	Possible	No	15 Sep 1999 / ---
15	Hem subq 皮下血腫	Mild	Unlikely	No	15 Nov 1999 / 10 Apr 2000
16	Pain bone 骨痛	Mild	Possible	No	02 Nov 1999 / ---
17	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	27 Jan 2000 / 05 Feb 2000
18	Hem rectal 直腸出血	Mild	Unlikely	No	20 Jan 2000 / 20 Jan 2000

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
19	Pharyngitis 咽頭炎	Moderate	Unlikely	No	18 Apr 2000 / 16 May 2000
20	Bronchitis 気管支炎	Moderate	Unlikely	No	08 Apr 2000 / 16 Apr 2000
21	Injury accid 事故による外傷	Moderate	Unlikely	Yes	19 May 2000 / 21 May 2000
22	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	20 Oct 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 301
Sex/ Age/ Race:	Female/ 29/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	28 Jul 1998 –
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Phenprocoumon, Diltiazem SR, Clomipramine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Lung dis 肺障害	Mild	Probable	No	27 Aug 1998 / 10 Oct 1998
2	Creatine pk inc クレアチンホスホキナーゼ増加	Moderate	Unlikely	No	26 Aug 1998 / 10 Sep 1998
3	Syncope 失神	Severe	Unlikely	No	03 Sep 1998 / 09 Sep 1998
4	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Probable	No	01 Sep 1998 / 04 Nov 1998
5	Syncope 失神	ND/UNK/NA	Unlikely	Yes	10 Sep 1998 / 17 Sep 1998
6	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	04 Nov 1998 / 04 Nov 1998
7	Vertigo 回転性めまい	Moderate	Possible	No	15 Nov 1998 / 02 Dec 1998
8	Anxiety 不安	Moderate	Unlikely	No	15 Nov 1998 / 02 Dec 1998
9	Nausea 悪心	Mild	Possible	No	15 Nov 1998 / 02 Dec 1998
10	Rash 発疹	Moderate	Probable	No	15 Nov 1998 / 02 Dec 1998
11	Depression うつ病	Moderate	Unlikely	No	10 Nov 1998 / 23 Jul 1999
12	Pain chest 胸痛 NEC	Moderate	Unlikely	No	04 Dec 1998 / 02 Jan 1999
13	Anxiety 不安	Mild	Unlikely	No	04 Dec 1998 / ---
14	Vertigo 回転性めまい	Mild	Possible	No	04 Dec 1998 / 24 Jul 1999
15	Nausea 悪心	Mild	Possible	No	04 Dec 1998 / 08 Jan 1999
16	Rash 発疹	Moderate	Possible	No	04 Dec 1998 / 08 Jan 1999
17	Syncope 失神	Moderate	Possible	No	05 Feb 1999 / 05 Feb 1999
18	Flu synd インフルエンザ症候群	Moderate	Unlikely	No	25 Jan 1999 / 01 Mar 1999

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
19	Tinnitus 耳鳴	Moderate	Unlikely	No	25 Jan 1999 / 09 Jun 1999
20	Pharyngitis 咽頭炎	Moderate	Unlikely	No	11 Apr 1999 / 16 Apr 1999
21	Paresthesia 錯感覚	Mild	Unlikely	No	14 May 1999 / 09 Jun 1999
22	Asthenia 無力症	Moderate	Unlikely	No	25 May 1999 / 25 May 1999
23	Tinnitus 耳鳴	Mild	Unlikely	No	10 Jun 1999 / 24 Jul 1999
24	Pain chest 胸痛 NEC	Moderate	Unlikely	No	05 Jul 1999 / 24 Jul 1999
25	Nausea 悪心	Mild	Unlikely	No	21 Jul 1999 / 21 Jul 1999
26	Bradycardia 徐脈	Moderate	Possible	No	21 Jul 1999 / 21 Jul 1999
27	Paresthesia 錯感覚	Mild	Unlikely	No	02 Jul 1999 / 24 Jul 1999
28	Depression うつ病	Mild	Unlikely	No	24 Jul 1999 / ---
29	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	24 Jul 1999 / 01 Oct 1999
30	Ear dis 耳の障害	Moderate	Unlikely	No	01 Sep 1999 / 07 Sep 1999
31	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	01 Oct 1999 / 07 Oct 1999
32	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	12 Dec 1999 / 19 Dec 1999
33	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	01 Jan 2000 / 07 Jan 2000
34	Ear dis 耳の障害	Mild	Unlikely	No	10 May 2000 / ---
35	Hypertens 高血圧	Moderate	Unlikely	No	10 May 2000 / ---
36	Rash 発疹	Moderate	No	No	21 May 2000 / 27 May 2000
37	Vertigo 回転性めまい	Moderate	No	No	21 May 2000 / 27 May 2000

pk: phosphokinase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 361
Sex/ Age/ Race:	Female/ 48/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	50 - 100 µg/day, inhalation (5, 6 inhalations/day)
Therapy duration:	09 Dec 1998 – 14 Jan 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Prednisone, Omeprazole, Enalapril, Desmopressin, Spironolactone

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Headache 頭痛	Moderate	Definite	No	07 Jan 1999 / ---
2	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Definite	No	07 Jan 1999 / ---
3	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	23 Dec 1998 / 05 Jan 1999

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 362
Sex/ Age/ Race:	Female/ 57/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100, 150 µg/day, inhalation (6, 7 inhalations/day)
Therapy duration:	Control therapy : 28 Jan 1999 - 02 Feb 1999 Iloprost aerosol: 03 Feb 1999 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Chronic obstructive pulmonary disease, Diabetes mellitus
Concomitant Medication:	Captopril, Oxygen therapy

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	26 Jan 1999 / 26 Jan 1999
2	Lung dis 肺障害	ND/UNK/NA	No	Yes	28 Jan 1999 / 09 Feb 1999
3	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	Yes	18 Feb 1999 / 08 Mar 1999
4	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	23 Feb 1999 / 25 Mar 1999
5	Depression うつ病	Mild	Unlikely	No	23 Feb 1999 / 01 Jul 1999
6	Nervousness 神経過敏	Mild	Possible	No	23 Feb 1999 / 02 Jun 1999
7	Pain eye 眼痛	Mild	Unlikely	No	23 Feb 1999 / 30 Apr 1999
8	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	No	19 Apr 1999 / 09 Jun 1999
9	Sleep dis 睡眠障害	Mild	Unlikely	No	27 May 1999 / 02 Jun 1999
10	Infect upper resp 上気道感染	Severe	Unlikely	No	10 Jun 1999 / 20 Jun 1999
11	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	No	01 Jul 1999 / 12 Jul 1999
12	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	No	05 Aug 1999 / 19 Aug 1999
13	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	10 Aug 1999 / 17 Sep 1999
14	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	Yes	09 Sep 1999 / 24 Sep 1999
15	Diabetes mell 糖尿病	Mild	Unlikely	No	10 Sep 1999 / ---
16	Infect upper resp 上気道感染	Mild	Unlikely	No	11 Nov 1999 / 28 Nov 1999
17	No react 医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	Yes	30 Sep 1999 / 17 Nov 1999
18	Infect upper resp 上気道感染	Mild	Unlikely	No	01 Feb 2000 / 16 Feb 2000
19	Herpes zoster 帯状疱疹	Mild	Unlikely	No	08 Feb 2000 / 15 Feb 2000

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
20	Pain back 背部痛	Moderate	Unlikely	No	26 Jan 2000 / 26 Jan 2000
21	Sinusitis 副鼻腔炎	Moderate	Unlikely	Yes	26 Jan 2000 / 01 Feb 2000
22	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	Yes	04 Apr 2000 / 27 Apr 2000
23	Infect 感染	Moderate	Unlikely	No	02 May 2000 / 08 Aug 2000
24	Edema 浮腫	Mild	Unlikely	No	02 May 2000 / ---
25	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	Yes	28 Jul 2000 / ---
26	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	Yes	28 Jul 2000 / ---
27	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	No	11 Aug 2000 / 10 Oct 2000
28	Palpitat 動悸	Mild	Unlikely	No	15 Aug 2000 / ---
29	Ulcer skin 皮膚潰瘍	Moderate	Unlikely	No	20 Aug 2000 / ---
30	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	No	20 Oct 2000 / 27 Oct 2000
31	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	Unlikely	Yes	27 Oct 2000 / 25 Nov 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 421
Sex/ Age/ Race:	Male/ 61/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	150 µg/day, inhalation (9 inhalations/day)
Therapy duration:	27 Oct 1998 –
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Isosorbide dinitrate, Spironolactone, Allopurinol, Digitoxin, Phenprocoumon

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Asthenia 無力症	Moderate	No	No	13 Sep 1998 / 13 Sep 1998
2	Twitch 攣縮	ND/UNK/NA	Unlikely	No	--- / ---
3	Gynecomastia 女性化乳房	Moderate	No	No	--- / ---
4	Vasodilat 血管拡張	Mild	Definite	No	28 Oct 1998 / ---
5	Infect 感染	Moderate	No	No	03 Dec 1998 / 10 Dec 1998
6	Depression うつ病	Mild	Unlikely	No	--- / ---
7	Pain throat 咽喉痛	Mild	Definite	No	16 Dec 1998 / ---
8	Asthenia 無力症	Mild	Possible	No	16 Dec 1998 / ---
9	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	No	No	--- / ---
10	Vision abnorm 視覚異常	Moderate	Unlikely	No	15 Jul 1999 / 15 Aug 1999
11	Headache 頭痛	Moderate	Unlikely	No	19 Jul 1999 / ---
12	Infect 感染	Moderate	No	No	15 Aug 1999 / 15 Sep 1999
13	Hernia ヘルニア	ND/UNK/NA	No	Yes	17 Nov 1999 / 23 Nov 1999
14	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	15 Oct 1999 / ---
15	Infect 感染	Mild	No	No	15 Mar 2000 / 15 Mar 2000
16	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	--- / ---
17	Anorexia 食欲不振	Mild	No	No	--- / ---
18	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	--- / ---

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

Study No.: ME98008	Subject ID: 422
Sex/ Age/ Race:	Female/ 24/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	150 µg/day, inhalation (9 inhalations/day)
Therapy duration:	06 Sep 1998 -
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Cyclosporine A, Magnesium oxid, Ursosan

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	28 Feb 1999 / 07 Mar 1999
2	No react 医薬品副作用なし	ND/UNK/NA	No	No	19 May 1999 / 20 May 1999
3	Pain throat 咽喉痛	Moderate	No	No	20 Aug 1999 / 24 Aug 1999
4	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Unlikely	No	22 Aug 1999 / 23 Aug 1999
5	Infect upper resp 上気道感染	Mild	No	No	16 Oct 1999 / 26 Oct 1999
6	Infect upper resp 上気道感染	Mild	No	No	30 Dec 1999 / 05 Jan 2000
7	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	01 Apr 2000 / 08 Apr 2000
8	Syncope 失神	Moderate	No	Yes	10 Jun 2000 / 10 Jun 2000
9	Infect upper resp 上気道感染	Mild	No	No	30 Apr 2000 / 04 May 2000
10	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	20 Sep 2000 / ---
11	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Probable	No	20 Sep 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

Study No.: ME98008	Subject ID: 424
Sex/ Age/ Race:	Male/ 45/ Caucasian
Treatment group:	Control therapy
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (5 inhalations/day)
Therapy duration:	17 Mar 1999 – 20 Sep 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension, Carcinoma
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Lymphadeno リンパ節症	Moderate	No	No	14 Apr 1999 / ---
2	Carcinoma 癌	Moderate	No	Yes	--- / 18 MAY 1999
3	Mucous mem dis 粘膜障害	Moderate	No	No	29 May 1999 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

Study No.: ME98008	Subject ID: 481
Sex/ Age/ Race:	Female/ 30/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	100 µg/day, inhalation (6 inhalations/day)
Therapy duration:	04 Sep 1998 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Vasculitis
Concomitant Medication:	Dytide H, Phenprocoumon, Methylprednisolone, Cilest

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Vasodilat 血管拡張	Mild	Definite	No	04 Sep 1998 / 15 Dec 1998
2	Headache 頭痛	Mild	Definite	No	04 Sep 1998 / 09 Mar 1999
3	Pain chest 胸痛 NEC	Mild	Definite	No	01 Oct 1998 / 09 Mar 1999
4	Dyspnea 呼吸困難	Mild	Definite	No	29 Oct 1998 / 28 Dec 1998
5	Diarrhea 下痢	Moderate	Possible	No	15 Oct 1998 / ---
6	Vaginitis 膣炎	ND/UNK/NA	Unlikely	No	06 Oct 1998 / 07 Oct 1998
7	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	Definite	No	28 Dec 1998 / 15 Feb 1999
8	React aggrav 反応増悪	Severe	No	Yes	27 Nov 1998 / 10 Dec 1998
9	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	No	No	25 Jan 1999 / 25 Jan 1999
10	Vision blurred 霧視	Mild	No	No	01 Jan 1999 / ---
11	Migraine 片頭痛	Moderate	No	No	19 Jan 1999 / 28 Feb 1999
12	Surgery 外科手術	ND/UNK/NA	No	Yes	08 Mar 1999 / 24 Mar 1999
13	Dyspnea 呼吸困難	Mild	Definite	No	15 Feb 1999 / 09 Mar 1999
14	Phleb 静脈炎	Moderate	No	No	--- / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

付表 2.7.6.16-24 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: ME98008	Subject ID: 605
Sex/ Age/ Race:	Female/ 28/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	75 µg/day, inhalation (6 x 12.5 µg/day)
Therapy duration:	05 Mar 1999 - 31 May 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Bronchopulmonary infection, Dyspnea, Cough, Double lung transplantation
Concomitant Medication:	Prednisolone, Phenprocoumon, Nadroparine-Ca s.c., Heparin, Piretanid, Amiloride, Felodipine, Losartan, Clarithromycin, Salbutamol, Calcium carbonate, Calimagon, Colecalciferol, Etambutol, Antifungal cream, Tazobactam, Amphotericin B

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hem subq 皮下血腫	Mild	No	No	16 Feb 1999 / 18 Feb 1999
2	Infect 感染	Mild	No	No	17 Feb 1999 / 20 Feb 1999
3	LE synd LE 症候群	Mild	No	No	04 Jan 1999 / 10 Jan 1999
4	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	30 Dec 1998 / 10 Jan 1999
5	Anemia 貧血	Mild	No	No	26 Feb 1999 / ---
6	Asthenia 無力症	Mild	Unlikely	No	08 Mar 1999 / 05 Sep 1999
7	Vertigo 回転性めまい	Moderate	Unlikely	No	01 Apr 1999 / 02 Apr 1999
8	Myalgia 筋肉痛	Mild	Possible	No	09 Mar 1999 / 26 Mar 1999
9	Cough inc 咳嗽増加	Mild	No	No	23 Mar 1999 / 08 Sep 1999
10	Fever 発熱	Mild	No	No	07 Apr 1999 / 08 Apr 1999
11	Vertigo 回転性めまい	Moderate	Unlikely	No	22 Apr 1999 / 23 Apr 1999
12	Pain chest 胸痛 NEC	Moderate	Possible	No	23 Apr 1999 / 03 May 1999
13	Epistaxis 鼻出血	Mild	No	No	06 May 1999 / 07 May 1999
14	Menorrhagia 月経過多	Mild	Unlikely	No	23 May 1999 / ---
15	Hypokalem 低カリウム血症	Mild	No	No	23 Jun 1999 / 28 Jun 1999
16	Pain chest 胸痛 NEC	Mild	Possible	No	28 Jun 1999 / 14 Oct 1999
17	Headache 頭痛	Mild	Unlikely	No	25 Jul 1999 / 29 Jul 1999

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
18	Injury accid 事故による外傷	Mild	No	No	25 Aug 1999 / 25 Aug 1999
19	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Unlikely	No	08 Sep 1999 / 01 Nov 1999
20	Vertigo 回転性めまい	Moderate	Unlikely	No	06 Sep 1999 / 22 Sep 1999
21	Cough inc 咳嗽増加	Mild	No	No	01 Nov 1999 / 28 Jan 2000
22	Bronchitis 気管支炎	Mild	Unlikely	No	25 Oct 1999 / 30 Oct 1999
23	Myalgia 筋肉痛	Mild	No	No	01 Jan 2000 / 09 Jan 2000
24	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	08 Dec 1999 / ---
25	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	No	No	28 Jan 2000 / ---
26	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	Unlikely	No	28 Jan 2000 / ---
27	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	29 Feb 2000 / 03 Mar 2000
28	Vertigo 回転性めまい	Mild	Unlikely	No	18 Mar 2000 / 19 Mar 2000
29	Pain throat 咽喉痛	Mild	Unlikely	No	18 Mar 2000 / 18 Mar 2000
30	Monilia oral 口腔モニリア症	Mild	No	No	16 Apr 2000 / ---
31	Pneumonia 肺炎	Moderate	Unlikely	Yes	19 Apr 2000 / 03 May 2000
32	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	13 Apr 2000 / 03 May 2000
33	Infect 感染	Moderate	No	Yes	--- / 03 May 2000
34	Infect 感染	Mild	No	No	03 May 2000 / ---
35	Vaginitis 腟炎	Mild	No	No	25 Apr 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, RP: Randomized phase, LT: Long-term phase, EOS: End of study, PEOT: Premature end of study medication, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available

All AEs are presented.

引用元：5.3.5.1.1 A02237/Section 14.3.4, Section 16.2.4.3 Report 3, Section 16.2.7.1 Report 24

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A02997］

参照項目： 5.3.5.1.5 A02997（試験ME97218：AIR試験）
5.3.5.1.6 ME97218_PAH（PAH部分集団）

2.7.6.17.1 試験計画

試験の標題：
原発性及び続発性肺高血圧症患者を対象にイロプロストの12週間吸入投与の有効性、安全性及び忍容性を評価した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験

治験調整医師：[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：37施設、11ヵ国（ドイツ、スイス、オランダ、フランス、イタリア、スペイン、ポルトガル、ベルギー、英国、スウェーデン及びポーランド）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日 ：[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Ⅲ相

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、イロプロストを12週間吸入投与したときの複合エンドポイントに基づいた有効性を主要評価項目として評価する。
- イロプロスト吸入投与の全般的な安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

本試験は、2群からなる前向き、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として計画された。電話での中央割付けにより、当時広く用いられていた分類に基づいた肺高血圧症（PH）の分類（PPH又はSPH）及びNYHA機能分類（クラスⅢ又はⅣ）による層別割付けを行った。各群の被験者数を100例と設定したが、各群でのクラスⅣの被験者の割合は25%以上とすることとした。

被験者は一般的治療に加えて、イロプロスト又はプラセボの12週間投与を受けた。本試験では、12週間の投与期（二重盲検）の後、4週間のフォローアップ期を設定した。

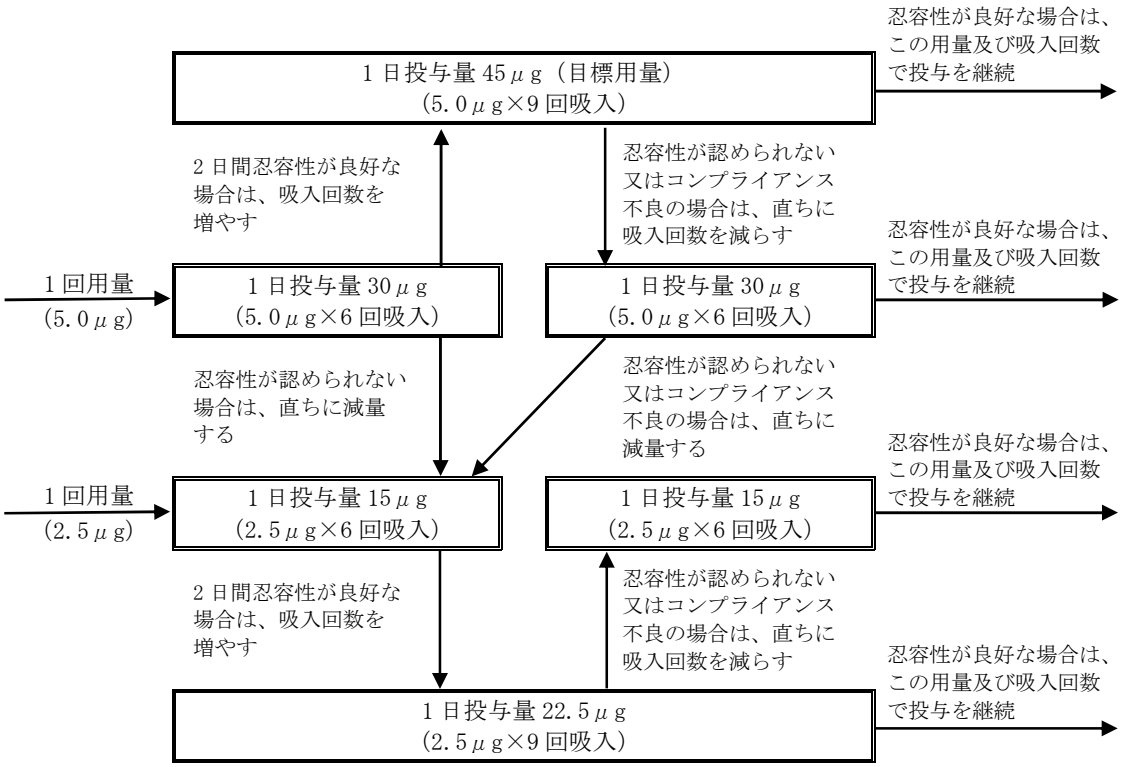
投与方法

イロプロスト群では、被験者ごとに設定された適切な1日投与量を6回又は9回に等分割し、ネブライザーを用いてイロプロストを吸入した。本試験では、ネブライザーとしてHaloLite™を使用した。プラセボ群では、イロプロスト群と同じ条件で同様の用法・用量により対応するプラセボをネブライザーを用いて吸入した。

被験者に、それまでの一般的治療に加えて、イロプロスト又はプラセボを12週間投与した。スクリーニング及びベースラインでの評価の後、投与期の最初の7日間は被験者をより注意深く観察した。この間、各被験者はネブライザーの使用方法のトレーニングを実施すると共に、各被験者での至適忍容用量及び1日あたりの吸入回数を決定した。各被験者のイロプロストの1日投与量は、投与期の最初の7日間の間に15、22.5、30又は45μgのいずれかに決定された。

本試験の第1日に、各被験者の忍容用量としてイロプロストの1回用量を2.5又は5.0μgのいずれかに設定することとした。すべての被験者において、1回用量2.5μgを約4.5分間かけて吸入することで本剤の投与を開始した。この用量で忍容性が良好であった場合、次回の1回用量を5.0μgとし、約9分間かけて吸入することとした。5.0μgで忍容性が認められなかった場合は、1回用量を2.5μgに減量することとした。2.5μgで再度忍容性が認められないと治験責任（分担）医師が判断した場合には、本剤の投与を中止した。

上記により決定された第1日の1回用量によって、全体的な用法・用量は以下のように計画した。



治験薬の初回吸入時及びいずれかの増量の際には、被験者は治験責任（分担）医師の前で吸入を行い、注意深く観察された。

- 吸入中の動脈血酸素飽和度（酸素測定）の連続測定
- 安全性評価項目の観察（有害事象が発現した場合にはCRFに記録）

また、次のいずれかの徴候がみられた場合には、直ちに吸入を中止する又は1回用量を減量する（5.0μgから2.5μg）こととした。

- 酸素療法を行っているにもかかわらず、酸素飽和度が85%未満に減少
- 収縮期血圧が吸入前2分以内の値と比較して20%減少又は85mmHg以下に減少
- 症候性低血圧
- 咳嗽、呼吸困難又は吸入を継続することができないその他の徴候

これらの場合、投与を直ちに中止し、低血圧に対する対症療法及び支持療法を行い、他の徴候についても考慮することとした。しかし、治験責任（分担）医師の判断により、同じ用量又は（可能であれば）減量した用量での治験薬投与を継続することを可能とした。

投与期の最初の7日間に決定された被験者ごとの用量及び吸入回数は、試験期間を通して維持することとした。ただし、適切な用量が決定された後の11週間では、忍容性が認められない場合に限り用量調整を可とし、予定来院日又は予定外の来院日に治験責任（分担）医師が行い、新たに設定された用量及び吸入を行う時間はCRFの該当箇所に記載することとした。吸入を行う時間は変更を可とした。

吸入間隔は2時間以上あけることとした。日中に吸入を行う被験者では、被験者の状態に応じて、吸入間隔の延長を可とした。

変更可能なより低い用量で忍容性が認められない場合、又は中止基準のいずれかに該当する場合は、随時、治験薬の投与を中止することとした。医学的に必要な場合、2 週間以内の一時的な投与中断は可とした。

診断と選択基準：
本試験の対象は PPH 患者又は SPH 患者である。

選択基準
(1)　PPH 又は SPH 患者：18～70 歳の男性又は女性で、一般的治療により組入れ時の NYHA 機能分類はクラスⅢ又はⅣ、また、安静時平均肺動脈圧（PAPmean）が 30mmHg 以上のもの
(2)　SPH 患者では、発症原因が次のいずれか 1 つに該当する場合のみ組入れ可とした
- 解剖学的に手術不能な慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
- 結合組織病患者のうち以下のいずれかを合併する場合
  - 肺高血圧症
  - 間質性肺疾患〔除外基準（3）及び（4）を参照〕
- 薬物誘発性肺高血圧症（例えば、フェンフルラミンに起因する場合）

(3)　文書により同意を取得したもの

除外基準
以下の基準に該当する患者は、本試験の対象から除外することとした。
(1)　臨床的に高度の PH 患者で、ベースライン前 2 週間以内に次の 3 つの基準の 2 つ以上に該当するもの：
- 中心静脈圧（CVP）が 20mmHg 以上
- 6 分間歩行距離が 50m 以下、又は寝たきりの患者
- （酸素療法を行っているにもかかわらず）混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）が 50%以下

肺疾患に関連する除外基準
(2)　肺活量が予測値の 50%未満に低下した間質性肺疾患を有するもの
(3)　高用量のコルチコステロイド（1 日あたり 20mg を超えるプレドニゾロン又はこれに相当する量）若しくは他の免疫抑制薬による治療が必要な活動性の肺線維症を有するもの
(4)　急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を有するもの
(5)　肺、胸部又は横隔膜に影響する先天性疾患を有するもの
(6)　高度なシャント（例えば、Eisenmenger 症候群）を有するもの
(7)　血行力学的指標としてカテーテル検査で得られる圧力差（右心室－肺動脈）が 10mmHg 以上の肺動脈狭窄症又は肺動脈弁狭窄症を有するもの
(8)　静脈閉塞性疾患を有するもの
(9)　高度な呼吸機能不全：動脈血 CO_2 分圧（$PaCO_2$）が 44mmHg 以上のもの
(10)　努力呼気肺活量に対する一秒率（FEV_1／FVC）が標準偏差（SD）の 2 倍超基準値を下回る閉塞性換気障害を有するもの
(11)　肺感染症を有するもの
(12)　高度の気管支喘息を有するもの
(13)　急性肺感染症又は他の熱性感染症を有するもの
(14)　鎌状赤血球貧血を有するもの

肺疾患に関連しない除外基準：
(15)　心エコー検査又は心臓カテーテル検査により左心不全と判定されるもの〔肺動脈楔入圧（PAWP）が 15mmHg 超〕
(16)　治療抵抗性の高血圧症（収縮期血圧が持続的に 180mmHg 以上、拡張期血圧が 110mmHg 以上）

(17)　ベースライン時に高心拍出量状態にあるもの（心係数：4L/min/m²以上）
(18)　ベースライン時にHIV陽性又はエイズ発症が確認されるもの
(19)　PHと関連のない心筋障害を有する先天的又は後天的な心臓弁欠損
(20)　重大な出血性障害が認められるもの
(21)　出血のおそれのある活動性疾患を有するもの（例えば、潰瘍性大腸炎）又は臨床的に重要な活動性出血が認められるもの
(22)　悪性疾患（5年を超えて以前に治療により治癒し、再発が認められない場合を除く）
(23)　肺又は縦隔への放射線照射の治療歴を有するもの
(24)　過去6ヵ月以内にアルコール依存症又は薬物依存症の病歴を有するもの
(25)　腎透析を受けている患者、又はCockcroft-Gaultの計算式により血清クレアチニン値から算出したクレアチニンクリアランスが30mL/min以下の患者
(26)　高度の肝不全（AST値又はALT値が基準値上限の3倍以上、若しくはビリルビン値が3mg/dL以上）を有するもの
(27)　ベースライン前6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
(28)　ベースライン前3ヵ月以内に脳血管イベント〔一過性脳虚血発作（TIA）、脳卒中など〕を発現したもの
(29)　不安定狭心症
(30)　生命を脅かす不整脈（例えば、不整脈に対し未治療の患者、不整脈治療に抵抗性の患者）
(31)　閉経前女性患者で望ましい避妊手段を用いることができないもの
(32)　妊婦又は授乳婦
(33)　本試験の結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある、又は本試験に参加することで被験者を著しい危険にさらす可能性があると考えられる医学的に高度の疾患又は状態を有すると治験責任（分担）医師が判断したもの
(34)　本試験開始前4週間以内に他の治験薬又は医療機器に関する臨床試験に参加したもの
(35)　過去に本試験に参加したもの
(36)　被験者向けの情報、試験実施内容等に関する説明を理解できないもの、又は同意書を提出する意思のないもの

前治療薬又は併用薬に関連する除外基準：
(37)　ベースライン前6ヵ月以内に、PGE_1／misoprostol（静脈注射剤のみ）、PGI_2（プロスタサイクリン及びその類縁物質）等のプロスタノイド又はプロスタグランジン製剤を投与されたもの〔治験実施計画書第1版では「ベースライン前3ヵ月以内」と規定していたが、治験実施計画書が改訂された（1999年5月18日付のAmendment 1）。〕
(38)　ベースライン前4週間以内にβ－ブロッカー製剤を投与されたもの
(39)　ベースライン前6週間以内にカルシウム拮抗薬を新規に投与されたもの、又はその投与用量が一定でないもの〔治験実施計画書第1版では「ベースライン前4週間以内」と規定していたが、治験実施計画書が改訂された（1999年5月18日付のAmendment 1）。〕

その他の除外基準：
〔以下の5項目については治験実施計画書第1版では規定していなかったが、可能な限り状態が安定した患者を組入れるため、治験実施計画書が改訂された（1999年5月18日付のAmendment 1）。〕
(40)　収縮期血圧85mmHg未満の低血圧が持続するもの
(41)　適切な標準治療を行ったにもかかわらず、ベースライン前2週間以内に心原性の浮腫、腹水又は胸水の発現により右心不全の悪化が示唆されたもの
(42)　ベースライン前2週間以内に、カテコールアミンの静脈内投与を行ったもの
(43)　6分間歩行距離が500m以上のもの
(44)　ネブライザーが適切に使用できないと判断されるもの

前治療薬及び併用薬

被験者は、一般的治療に加えて治験薬の投与を受けた。本試験に組入れられる前に、被験者は4週間の適切な一般的治療の下で臨床的に安定な状態である必要があった。PHに対する一般的治療には次のものが含まれた。

- 抗凝固療法
- 利尿薬
- ジギタリス製剤
- カルシウム拮抗薬
- 酸素療法

PHに対するいずれの併用薬も、次の制限の下で試験期間中は用量を一定に維持することとした。

- ベースライン前6ヵ月以内に、プロスタノイドによる治療を受けた患者は、本試験への組入れを不可とした。同様に、ベースライン前6ヵ月以内に、PGE_1/misoprostol（静脈内投与のみ）及びPGI_2（プロサイクリン及びその類縁物質）のようなプロスタグランジンをPH以外の治療で使用した患者の組入れを不可とし、試験期間中はすべての投与経路におけるプロスタノイドによる治療を禁止した（治験薬投与を中止した被験者を除く）。
- β遮断薬は、本試験への組入れの4週間前までに中止し、試験期間中の使用は禁止とした。
- 禁忌でない場合には、すべての被験者に経口の抗凝固薬を併用することが可能と考えられた。しかし、この場合は用量を一定に維持する必要があり〔国際標準比（INR）が1.5～2.5で安定している、既知の凝固障害又は血栓塞栓症の場合にはINRが3.0までを可とした〕、治験薬とヘパリン又はクマリン系抗凝固薬を併用投与する被験者は注意深く観察することとした。これらの被験者に対して、アセチルサリチル酸のような他の抗血小板薬の併用は禁止した。
- 血管拡張薬を新規に併用する、又は用量が一定でない場合には、用量は可能な限り一定に維持することとし、いかなる用量の変更も記録することとした。
- PHに対する薬剤の静脈内投与（例えば、カテコールアミンや利尿薬）を新規に併用する、又は併用を継続する場合には、規定された臨床的悪化及び中止基準に該当することがある。
- コルチコステロイド又は他の免疫抑制薬の新規の併用、又は用量が一定でない場合は、使用を禁止した。

本試験開始の前後に使用したすべての薬剤及び用法・用量の変更については、CRFに記載することとした。

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目

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

- 第12週の運動耐容能（6分間歩行距離）がベースラインと比較して10%以上改善
- 第12週のNYHA機能分類がベースラインと比較して1クラス以上改善
- 第12週までの間にPHの臨床的悪化*又は死亡が認められない

＊ 臨床的悪化の基準は以下のとおりとした。

1. 収縮期血圧85mmHg未満の低血圧が持続する場合
2. 適切な治療にもかかわらず、心原性の浮腫、腹水、胸水が発現し、右心不全が悪化した場合
3. 心原性の肝不全が急速に進行した場合〔例えば、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/GPT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST/GOT）の値が100U/L超に増加、若しくは総ビリルビン値が5mg/dL以上に増加〕
4. 心原性の腎不全が急速に進行した場合（例えば、クレアチニンクリアランスがベースライン値の

50%以下に減少。クレアチニンクリアランスは、Cockcroft-Gault の計算式により血清クレアチニン値から算出する）

5. PH に起因して、6 分間歩行距離がベースライン値から 30%以上減少した場合
6. 新たにカテコラミンの持続静脈内投与が必要になる場合（3 日間以上）
7. 適切な利尿薬による治療にもかかわらず、CVP が 22mmHg 以上の場合（留置カテーテルからの測定値）
8. 酸素療法にもかかわらず、右心カテーテルで SVO_2 が 45%以下の場合

有効性副次評価項目

- 運動耐容能（6 分間歩行距離）
- NYHA 機能分類
- 呼吸困難指標
- 血行力学的パラメータ〔肺血管抵抗（PVR）、平均肺動脈圧（PAPmean）、心拍出量〕及びガス交換〔混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）〕
- PH の臨床的悪化
- 死亡率
- 臓器移植の必要性
- QOL

血行力学的パラメータ
血行力学的パラメータ（PVR、PAPmean、心拍出量）及びガス交換（SVO_2）は、右心及び肺動脈カテーテル検査により測定、又は測定結果を基に算出され、ベースラインに対する変化量を解析した。
ベースラインでは、各被験者で治験薬が投与される前の血行力学的パラメータを評価した。治験薬の投与終了時（12 週間後）又は治験薬の投与を中止した場合には、血行力学的パラメータにおけるトラフ及びピークでの効果（急性効果）を検討するために、吸入前（トラフでの効果）及びイロプロストを 1 回吸入した後（ピークでの効果）に血行力学的パラメータを測定した（割付けられた投与群に関係なく、すべての被験者を対象とした）。治験薬を吸入した後の測定は、吸入直後、吸入後 15、30 及び 60 分に行った。

有害事象により治験薬の投与を中止した場合、第 12 週の最終のカテーテル検査は、治験薬を中止した時点又はスケジュールどおり第 12 週のいずれかで実施した。この場合、カテーテル検査ではイロプロストを投与しないこととした。
この検査は、治験薬投与終了時のすべての評価・検査が終了した後に行った。

なお、以下のいずれかの徴候が認められた場合には、直ちに吸入を終了した。
平均全身動脈圧が 65mmHg 未満に低下
平均全身動脈圧がベースラインと比較して 20%低下
動脈血酸素飽和度がベースラインと比較して 5%低下
吸入の継続ができない咳、呼吸困難又は他の徴候

中止後に動脈血酸素飽和が 90%以下である場合、酸素飽和度が 90%を超えて安定させることができるまで、十分な酸素療法を行うこととした。

安全性の評価項目：

有害事象（重篤／非重篤）、合併症の悪化、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、身体的所見、肺機能と血液ガス、心電図（ECG）、胸部X線像

被験者数：

計画時：200例

被験者数の設定根拠

イロプロストに関する過去の臨床使用の成績については、点滴製剤を用いた試験及び吸入剤の投与を受けた患者の症例報告の情報が利用可能である。この臨床データから、本試験のプラセボ群では、複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は10%以下と想定され、この値はプロスタサイクリンの点滴製剤に関する文献でも予想されたものである。イロプロスト吸入により、被験者の歩行距離が10%以上改善し、また、長期間の投与を受けた被験者で臨床状態が著明に改善した。少なくとも30%の被験者が両評価指標で改善を示すことが予想されたが、本試験を開始する時点では、このような想定を裏付ける利用可能な過去の参考データがなかったため、本試験は、さまざまな範囲の差を検出するようにデザインされた。

被験者数は有効性主要評価項目（複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合）に基づいて算出した。プラセボ群のレスポンダーの割合を10%、イロプロスト群のレスポンダーの割合を30%と仮定した場合、1群100例で検出力が90%を超える（α＝0.05の両側有意水準）。本試験では、PHの臨床的悪化に関する所定の基準を基に、治験薬の投与中止に至った被験者、許容されていないプロスタノイド薬の併用により治験薬の投与中止に至った被験者、更に、主要評価項目に関するデータが得られなかった被験者はいずれもノンレスポンダーとして扱うこととした。

解析時：

Intent to treat解析対象集団（ITT）：203例（イロプロスト群101例、プラセボ群102例）

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：192例（イロプロスト群98例、プラセボ群94例）

安全性解析対象集団（SAF）：203例（イロプロスト群101例、プラセボ群102例）

肺動脈性肺高血圧（PAH）集団を対象とした追加解析：

ITT：146例（イロプロスト群68例、プラセボ群78例）

解析方法：

有効性データ、安全性データ、並びに人口統計学的及びベースラインのデータを解析した。計量値は、要約統計量として測定数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値を要約した。計数値は、度数分布表を用いて各カテゴリーに該当する被験者数及び割合（%）を要約した。吸入開始前又はベースラインからの変化については、適宜、シフトテーブルを用いて示した。

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。

有効性主要評価項目の解析

本試験の有効性主要評価項目に関する仮説は以下のとおりであった。

帰無仮説：複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は2群間で等しい

対立仮説：複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は2群間で異なる

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

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

2.7.6.17.1.1　試験スケジュール

本試験は、以下のスクリーニング期、12 週間の投与期（二重盲検）及び 4 週間のフォローアップ期からなる試験であった。

スクリーニング期（スクリーニング及びベースライン）

スクリーニングでの評価が完了した後、被験者が本試験に必要なすべての条件を満たした場合には、ベースラインでの評価／検査を実施した。スクリーニングとベースラインの来院日の間隔は 4 週間以内であった。

ベースライン検査が完了した後、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者は、投与期に組入れられた。無作為割付け及び治験薬の投与開始はベースライン検査が完了した後 1 週間以内とした。

投与期

投与期間は 12 週間とした。来院日は第 1 日、第 8 日(±2 日)、第 4 週（±5 日）、第 8 週（±5 日）及び第 12 週（±5 日）とした。

中止基準に該当した場合には、治験薬の投与を中止することとした。治験薬の投与を中止した被験者では、中止時にすべての有効性評価を行うこととした。また、これらの被験者は第 12 週までの予定されたすべての来院日に継続して来院することとした。この期間内に中止 4 週後の来院日が含まれており、投与期終了後の 4 週間のフォローアップ期を省略し、第 12 週で本試験を終了することとした。

有害事象により治験薬の投与を中止した場合には、中止時又は予定どおり第 12 週に最終カテーテル検査を行うこととした。この場合、カテーテル検査はイロプロストの投与なしで実施することとした。

フォローアップ期（第 13 週～第 16 週）

フォローアップ期は、何らかの理由で投与期に治験薬の投与を中止した被験者を含めて、無作為割付けされたすべての被験者に対して予定され、投与期終了後の 4 週間のフォローアップ期の来院は第 16 週とした。なお、治験薬投与を早期に中止した被験者で、投与中止後に 4 週間の安全性のフォローアップが実施された場合には、第 12 週で本試験を終了とし、フォローアップ期は省略された。

試験スケジュールを表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1 試験スケジュール

	Screening	Baseline	Double-blind treatment phase					Follow-up
			Day 1	Day 8	Week 4	Week 8	Week 12[1)]	Week 16
Demographic data (incl. height, weight), medical/surgical history, medication history, history of PH	x							
Employment status		x			x	x	x	
Inclusion/exclusion criteria	x[2)]	x						
Hemodynamic catheter test		x					x[3)]	
Physical examination, pulmonary function, blood gas analyses, ECG, chest X-ray		x[4)]		x[5)]			x	
Weight		x		x	x	x	x	x
Vital signs (blood pressure, heart rate)		x	x	x	x	x	x	x
Clinical chemistry, hematology		x		x	x	x	x	x
Pregnancy test		x			x	x	x	x
Exercise capacity	x[6)]	x			x	x	x[7)]	
NYHA class	x	x[8)]			x	x	x	
Dyspnea index	x	x[8)]			x	x	x	
Defined criteria of deterioration				x	x	x	x	
Mortality				x	x	x	x	x
Need for transplantation	x	x		x	x	x	x	x
Quality of life assessments		x			x	x[9)]	x	
Randomization and start of treatment			x[10)]					
Adverse events/worsening of concomitant diseases		x	x	x	x	x	x	x
Documentation of dose and frequency of dosing of study medication (interruptions)			x	x	x	x	x	
Concomitant medication		x		x	x	x	x	x
Compliance check (ampoules count)				x	x	x	x	

ECG: electrocardiogram, NYHA: New York Heart Association, PH: pulmonary hypertension

1) In case of premature discontinuation of study medication a premature ‘end of treatment assessment’ was to be conducted at the time of discontinuation and the patient was to be followed as planned.

2) Preliminary check only.

3) Optional in case of premature discontinuation.

4) In case of clinically stable conditions, a chest x-ray performed within 4 weeks prior to start of the study may have served as baseline chest x-ray.

5) Blood gases only.

6) Performance of two familiarization tests.

7) Performance of two walking test (one before, the other after inhalation).

8) Assessment only if screening examination took place more than one week before baseline visit.

9) MLHF/PH only.

10) Randomization was to be performed after completion of all screening and baseline assessments.

2.7.6.17.2　　成績

本試験の成績における PH の部分集団は、本試験が実施された時点で用いられていた PH の分類（PPH 又は SPH）に従って結果を示した。

また、近年の病型分類では PAH とは別の病型である CTEPH 患者（57 例）を全体集団〔203 例、Intent to treat（ITT）〕から除くことにより、PAH 患者に相当する集団（146 例、PAH 部分集団）における解析を、本申請のための追加解析として実施した（2.7.6.17.2.1.4、疾患特性参照）。PAH 部分集団の追加解析の結果は、2.7.6.17.3 に示す。

2.7.6.17.2.1　　被験者の背景

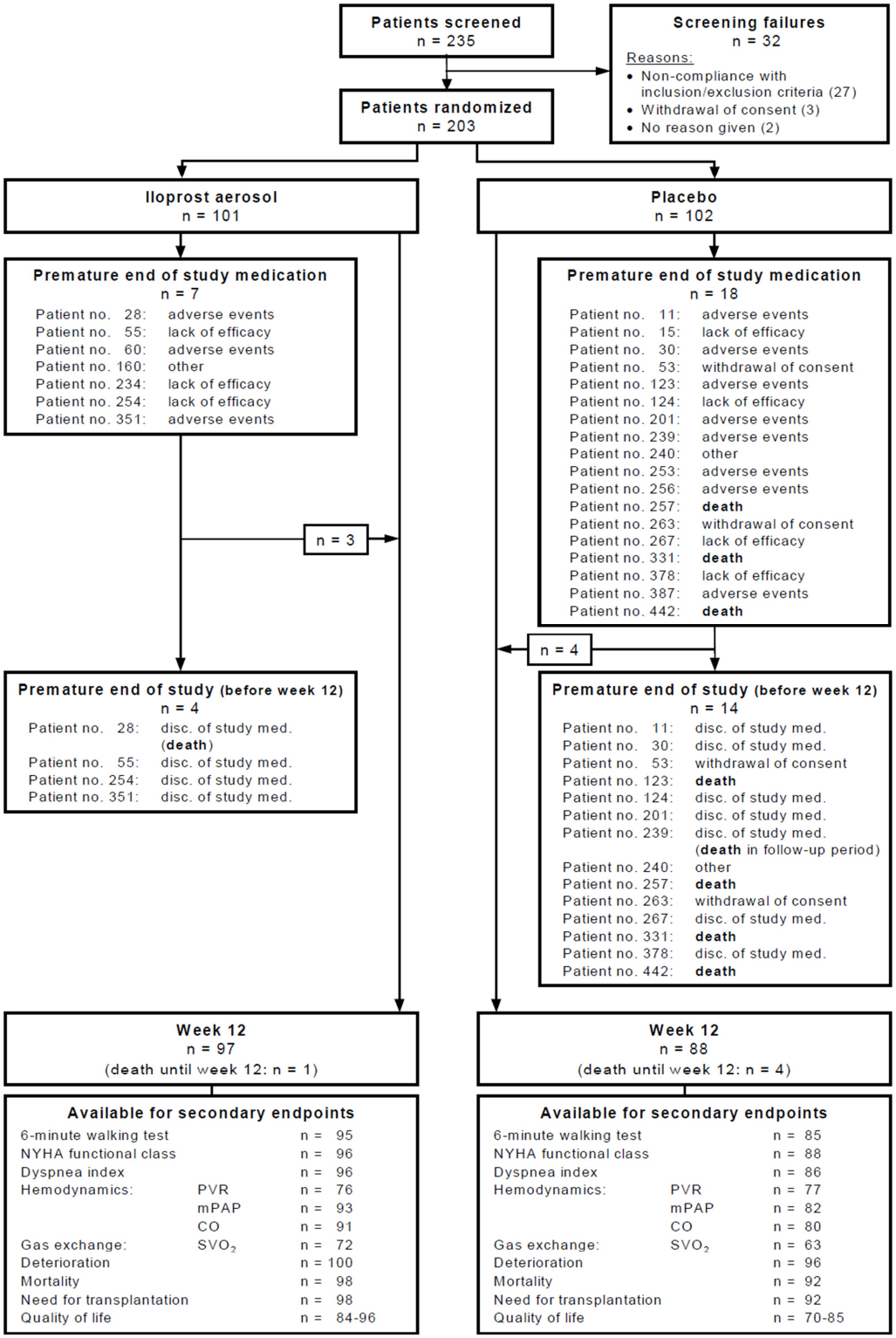
2.7.6.17.2.1.1　　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.17-1（投与期）及び図 2.7.6.17-2（フォローアップ期）に示す。

スクリーニングされた 235 例のうち 203 例（イロプロスト群 101 例、プラセボ群 102 例）が無作為割付けを受けた。スクリーニング不適格例は 32 例であり、主な理由は選択基準を満たさなかった、又は除外基準に抵触したためであった。

投与期において、イロプロスト群の 4 例及びプラセボ群の 14 例が試験を中止し、第 12 週を完了した被験者数はそれぞれ 97 例及び 88 例であった。フォローアップ期に移行した被験者はそれぞれ 97 例及び 88 例であった。

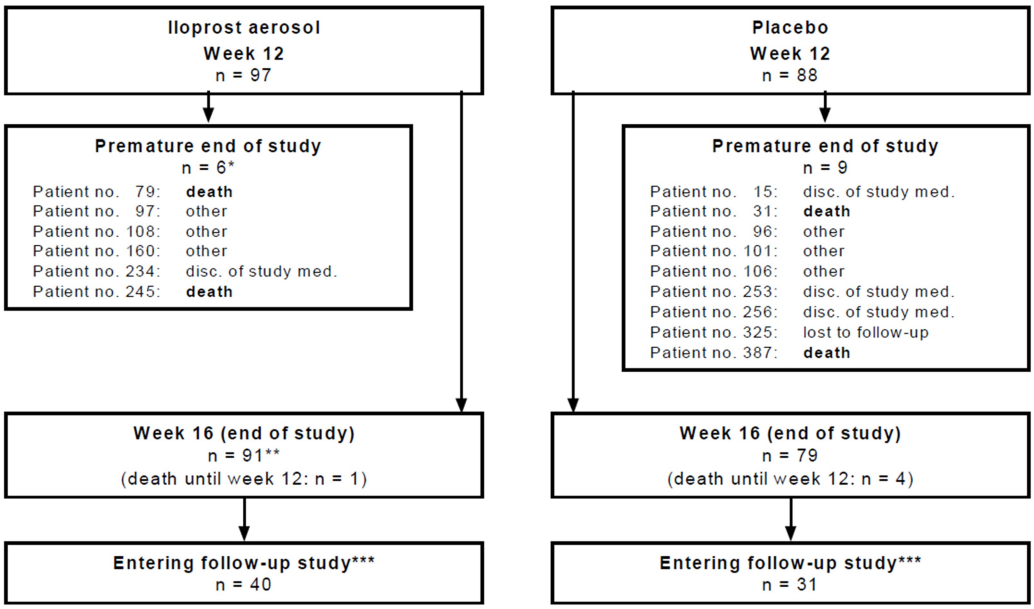
フォローアップ期において、イロプロスト群の 6 例及びプラセボ群の 9 例が試験を中止し、第 16 週を完了した被験者数はそれぞれ 91 例及び 79 例であった〔なお、イロプロスト群の 1 例（被験者番号 245）は投与期が終了した 3 週間後に SAE を発現し、予定されたフォローアップ来院日に来院せず、投与期が終了した約 6 週間後に SAE に起因して死亡したが、図 2.7.6.17-2 ではフォローアップ期の中止例として記載した〕。



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

引用元：5.3.5.1.5　A02997/TF2

図 2.7.6.17-1　被験者の内訳（ITT：全体集団）－投与期



ITT: intent to treat, SAE: serious adverse event

*　Including (** excluding) patient no. 245 who experienced an SAE three weeks after the end of the treatment period, missed his scheduled follow-up visit and died approx. six weeks after the end of the treatment period, with the cause of death being attributed to the SAE.

***Please note that only 7 of the 11 countries of the present study participate in the follow-up study; they are: Belgium, France, Italy, the Netherlands, Spain, Poland and Portugal.

引用元：5.3.5.1.5　A02997/TF3

図 2.7.6.17-2　被験者の内訳（ITT：全体集団）－フォローアップ期

2.7.6.17.2.1.2　　試験中止理由の内訳

試験を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.17-2 に示す。

本試験では、合計 32 例（イロプロスト群 9 例、プラセボ群 23 例）が試験を中止した。試験中止の理由は、治験薬の投与中止が 15 例（5 例、10 例）と最も多かった。

表 2.7.6.17-2 試験を中止した被験者の内訳（ITT：全体集団）

	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Premature discontinuation of study	9 (8.9)	23 (22.5)	32 (15.8)
due to: - discontinuation of study medication	5 (5.0)	10 (9.8)	15 (7.4)
- lost to follow up	0	1 (1.0)	1 (0.5)
- death	2 (2.0) [a]	6 (5.9)	8 (3.9) [a]
- withdrawal of consent	0	2 (2.0)	2 (1.0)
- other	3 (3.0) [b]	4 (3.9) [c]	7 (3.4)

ITT: intent to treat, SAE: serious adverse event

a: Including patient no. 245 who experienced an SAE three weeks after the end of the treatment period, missed his scheduled follow-up visit and died approx. six weeks after the end of the treatment period, with the cause of death being attributed to the SAE.

b: code broken (2), patient decision (1)

c: code broken (2), missing follow-up visit (1), funding approved by health authority (1)

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 1

治験薬の投与を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.17-3 に示す。

本試験では、合計 25 例（イロプロスト群 7 例、プラセボ群 18 例）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由は、有害事象が 11 例（イロプロスト群 3 例、プラセボ群 8 例）と最も多かった。

表 2.7.6.17-3 治験薬の投与を中止した被験者の内訳（ITT：全体集団）

	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Premature discontinuation of study medication	7 (6.9)	18 (17.6)	25 (12.3)
due to: - adverse events	3 (3.0)	8 (7.8)	11 (5.4)
- lack of efficacy	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
- withdrawal of consent	0	2 (2.0)	2 (1.0)
- death	0	3 (2.9)	3 (1.5)
- other	1 (1.0) [a]	1 (1.0) [b]	2 (1.0)

ITT: intent to treat

a: patient decision

b: funding approved by health authority

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 2

2.7.6.17.2.1.3　　被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を用いた。

ITT には、無作為割付けを受け、少なくとも 1 回以上治験薬投与を受け、ベースライン以降の有効性データを有するすべての被験者〔203 例（イロプロスト群 101 例、プラセボ群 102 例）〕が含まれた。ITT を有効性の主要解析に使用した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、投与期を完了した被験者、規定された臨床的悪化の基準により試験を中止した被験者及び死亡した被験者で構成され、PPS には 192 例（イロプロスト群 98 例、プラセボ群 94 例）が含まれた。11 例（被験者番号 11、30、53、55、124、160、234、240、253、256 及び 267）は PPS から除外された。

なお、本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

安全性解析対象集団（SAF）は、無作為割付けを受け、少なくとも 1 回以上治験薬投与を受け、ベースライン以降の安全性データを有する被験者が対象であり、SAF の被験者数は ITT と同一であった。

2.7.6.17.2.1.4　　人口統計学的及びベースライン特性

被験者は、無作為割付けの際に PH の分類（PPH 又は SPH）及び NYHA 機能分類（クラスⅢ又はⅣ）により層別された。層別の結果を表 2.7.6.17-4 に示す。

表 2.7.6.17-4　PH 及び NYHA 機能分類による層別（無作為割付け）の結果（ITT：全体集団）

	PPH		SPH	
NYHA functional class Ⅲ	n=70		n=50	
	Iloprost: 34	Placebo: 36	Iloprost: 26	Placebo: 24
NYHA functional class Ⅳ	n=38		n=45	
	Iloprost: 19	Placebo: 19	Iloprost: 22	Placebo: 23

ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 3

9 例（被験者番号 24、63、158、161、165、177、179、238 及び 474）では、無作為割付け時の PH の分類（PPH 又は SPH）及び NYHA 機能分類の情報が、CRF に入力された情報と異なっていた（表 2.7.6.17-5）。これらのほとんどの被験者（8/9 例）では、PH 分類の評価が異なっていた。これは、主に食欲抑制剤に伴う PH が PPH と評価されたことによるものであり、5 例が該当した。本試験において、食欲抑制剤に伴う PH は SPH に含まれると定義された。

表 2.7.6.17-5　無作為割付け時と CRF に入力された PH 及び NYHA 機能分類の情報が異なっていた被験者（ITT：全体集団）

		Randomization information			
		n=70	n=38	n=50	n=45
Patient No.	Treatment	PPH/Ⅲ	PPH/Ⅳ	SPH/Ⅲ	SPH/Ⅳ
24	Placebo	● →			
63	Placebo		● →		
158	Iloprost	● →			
161	Iloprost	● →			
165	Placebo			● →	
177	Placebo		● →		
179	Iloprost		← ●		
238	Iloprost		● →		
474	Placebo	● →			
		n=66	n=36	n=53	n=48
		CRF entry			

CRF: case report form, ITT: intent to treat, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

PPS を対象とした解析は CRF に入力された情報に基づいて実施したが、ITT を対象とした解析は無作為割付け時の情報（表 2.7.6.17-4）に基づいて実施した。

概して、NYHA 機能分類がクラスⅣの被験者は NYHA 機能分類がクラスⅢの被験者より、6 分間歩行距離、呼吸困難指標及び主観的運動強度〔Borg スコア（Borg scale）〕がより重症であったが、本試験の被験者では寝たきりのものはいなかった。

全体集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.17-6 に示す。

本試験に組入れられた被験者は、女性（イロプロスト群 68.3%、プラセボ群 66.7%）及び白人（99.0%、93.1%）の割合が高かった。平均年齢はイロプロスト群で 51.2 歳（範囲：20～70 歳）、プラセボ群で 52.8 歳（23～70 歳）であった。また、喫煙習慣がない被験者の割合が両群共に高かった（93.1%、97.1%）。平均体重及び平均身長は、両群間でほぼ同程度であった。

ベースラインの NYHA 機能分類は、クラスⅢの被験者が 119 例（イロプロスト群 60 例、プラセボ群 59 例）及びクラスⅣの被験者が 84 例（41 例、43 例）であった。また、ベースラインの 6 分間歩行距離の平均値±SD はイロプロスト群で 332.386±92.755m、プラセボ群で 315.199±96.235m であった。

表 2.7.6.17-6 人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT：全体集団）

		Iloprost	Placebo	Overall
Age	N	101	102	203
(years)	Mean	51.2	52.8	52.0
	SD	13.2	12.0	12.6
	Min	20	23	20
	Median	55.0	56.0	55.0
	Max	70	70	70
Weight	N	101	102	203
(kg)	Mean	71.26	72.56	71.91
	SD	14.57	13.85	14.19
	Min	44.0	47.0	44.0
	Median	70.00	72.50	70.60
	Max	116.5	122.0	122.0
Height	N	101	102	203
(cm)	Mean	166.07	165.63	165.85
	SD	9.25	8.96	9.09
	Min	145.0	143.0	143.0
	Median	165.00	165.00	165.00
	Max	188.0	188.0	188.0
Sex n (%)	N	101 (100.0)	102 (100.0)	203 (100.0)
	Male	32 (31.7)	34 (33.3)	66 (32.5)
	Female	69 (68.3)	68 (66.7)	137 (67.5)
	UNK	0	0	0
Ethnic group n (%)	N	101 (100.0)	102 (100.0)	203 (100.0)
	Caucasian	100 (99.0)	95 (93.1)	195 (96.1)
	Black	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
	Hispanic	0	3 (2.9)	3 (1.5)
	Asian	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	Other	0	1 (1.0)	1 (0.5)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Smoking habit n (%)	N	101 (100.0)	102 (100.0)	203 (100.0)
(at baseline)	No	94 (93.1)	99 (97.1)	193 (95.1)
	Yes	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
	ND/UNK/NA	0	0	0
NYHA class n (%)	N	101 (100.0)	102 (100.0)	203 (100.0)
	Ⅰ	0	0	0
	Ⅱ	0	0	0
	Ⅲ	60 (59.4)	59 (57.8)	119 (58.6)
	Ⅳ	41 (40.6)	43 (42.2)	84 (41.4)

表 2.7.6.17-6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT：全体集団）（続き）

		Iloprost	Placebo	Overall
6-min walk distance	N	101	102	203
(m)	Mean	332.386	315.199	323.750
	SD	92.755	96.235	94.678
	Min	110.00	84.00	84.00
	Median	340.000	320.500	330.000
	Max	490.00	502.00	502.00
PVR	N	91	96	187
(dyn･sec･cm^{-5})	Mean	1029.143	1041.073	1035.267
	SD	389.912	493.435	444.923
	Min	211.00	309.00	211.00
	Median	977.000	971.500	977.000
	Max	2031.00	3692.00	3692.00
PVRI	N	91	96	187
(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	Mean	1819.198	1831.750	1825.642
	SD	665.691	774.774	721.843
	Min	383.00	596.00	383.00
	Median	1852.000	1761.000	1787.000
	Max	3806.00	5411.00	5411.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum. ND/UNK/NA: not determined / unknown / not available, NYHA: New York Heart Association, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation, UNK: unknown

PVRI=PVR x Body surface area

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 3, 4, 5, 26, 43, 62, 5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/87

疾患特性

本試験に組入れられたPPH被験者の内訳は、孤発性PH 89例(82.4%)、産後のPH 2例(1.9%)、家族性PH 5例（4.6%）、食欲抑制剤によるPH 5例（4.6%）、その他のPPH 5例（4.6%）、クレスト症候群に伴う PH 1 例（0.9%）及び血栓塞栓性 PH 1 例（0.9%）であった（5.3.5.1.5 A02997/Table 13, 14）。

SPH被験者の基礎疾患を表 2.7.6.17-7に示す。

SPH被験者全体では、CTEPHが最も多く、イロプロスト群で32例（66.7%）及びプラセボ群で24例（51.1%）であった。次いで、結合組織病に伴うPH〔クレスト症候群、強皮症（SSc）又は全身エリテマトーデス（SLE）に伴うPH〕が多く、それぞれ13例（27.1%）及び21例（44.6%）であった（表 2.7.6.17-7）。

PHの罹患期間の平均値は22.2ヵ月（範囲：0～258ヵ月）であった。大半の被験者（60.1%）は、本試験に参加する前1年以内にPHと診断された。次いで、罹患期間が1年以上3年未満であった被験者が21.7%と多かった（5.3.5.1.5　A02997/Table 15, 17）。

表 2.7.6.17-7　SPH被験者の基礎疾患（ITT：全体集団）

		NYHA Ⅲ		NYHA Ⅳ		All SPH patients	
	Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CTEPH	Iloprost	26	19 (73.1)	22	13 (59.1)	48	32 (66.7)
	Placebo	24	13 (54.2)	23	11 (47.8)	47	24 (51.1)
Connectivetissue disease [a]	Iloprost	26	6 (23.0)	22	7 (31.8)	48	13 (27.1)
	Placebo	24	9 (37.5)	23	12 (52.2)	47	21 (44.6)
Appetite suppressants	Iloprost	26	1 (3.8)	22	1 (4.5)	48	2 (4.2)
	Placebo	24	2 (8.3)	23	0	47	2 (4.3)

CREST: calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal dysfunction, sclerodactyly, telangiectasis, CTEPH: chronic thrombembolic pulmonary hypertension, ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SLE: systemic lupus erythematosus, SPH: secondary pulmonary hypertension, SSc: systemic sclerosis

a: including CREST, SSc, SLE and overlap

Please note that this table does not include the 9 patients for whom the stratification information on the PH diagnosis or the NYHA class differed from the respective CRF entry. Seven of these patients were diagnosed with SPH according to the CRF entry (CTEPH: PPH/III: 1 iloprost patient; CREST: PPH/III: 1 placebo patient; appetite suppressants: PPH/III: 1 iloprost patient and 1 placebo patient, PPH/IV: 1 iloprost patient and 2 placebo patients.

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 13, 14

2.7.6.17.2.1.5　PHに対する前治療薬

スクリーニング時の前治療薬として抗凝固療法（83.7%）、利尿薬（64.5%）及びカルシウム拮抗薬（37.9%）が多く使用されていた（表 2.7.6.17-8）。

表 2.7.6.17-8 スクリーニング時における前治療薬（ITT：全体集団）

	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Number of concomitant medication	101 (100.0)	102 (100.0)	203 (100.0)
Anticoagulants	87 (86.1)	83 (81.4)	170 (83.7)
Ca blocker	37 (36.6)	40 (39.2)	77 (37.9)
Diuretics	61 (60.4)	70 (68.6)	131 (64.5)
Digitalis	22 (21.8)	18 (17.6)	40 (19.7)

ITT: intent to treat

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 8

2.7.6.17.2.1.6 服薬状況

第8日から第12週における1日投与量を表 2.7.6.17-9に、1回用量を表 2.7.6.17-10に示す。

イロプロスト群では、イロプロストの 1 日投与量の中央値はすべての評価時点（中止時来院を除く）において30μgであり、プラセボ群の1日投与量の中央値は各評価時点で30～45μgであった（表 2.7.6.17-9）。

投与期の第8日から第12週において、イロプロスト群でのイロプロストの1回用量は、被験者の89.0～93.0%において5.0μgであった（表 2.7.6.17-10）。

また、イロプロスト群での24時間あたりの吸入回数の中央値はすべての評価時点で6回であり、その範囲は5～9回であった。プラセボ群での24時間あたりの吸入回数の中央値は各評価時点で6～9回であった。第12週における24時間あたりの吸入回数の平均値は、イロプロスト群で7.3回、プラセボ群で 7.5 回であり、中央値はそれぞれ 6.0 回、7.0 回であった（5.3.5.1.5 A02997/Table 20）。

表 2.7.6.17-9 第8日から第12週における1日投与量（μg）（ITT：全体集団）

	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Day 8	Iloprost	100	35.18	8.67	15.0	30.00	45.0
	Placebo	100	37.43	7.85	15.0	40.00	45.0
	Overall	200	36.30	8.32	15.0	30.00	45.0
Week 4	Iloprost	99	34.70	9.20	15.0	30.00	45.0
	Placebo	98	37.60	8.03	15.0	45.00	45.0
	Overall	197	36.14	8.74	15.0	30.00	45.0
Week 8	Iloprost	98	34.92	8.83	15.0	30.00	45.0
	Placebo	90	37.03	8.22	15.0	35.00	45.0
	Overall	188	35.93	8.59	15.0	30.00	45.0
Week 12	Iloprost	96	34.97	9.14	12.5	30.00	45.0
	Placebo	85	36.91	7.88	15.0	30.00	45.0
	Overall	181	35.88	8.61	12.5	30.00	45.0

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 21

表 2.7.6.17-10　第 8 日から第 12 週における 1 回用量（ITT：全体集団）

		Iloprost	Placebo	Overall
Day 8	Number of patients	100 (100.0)	100 (100.0)	200 (100.0)
	Dose			
	2.5μg	7 (7.0)	2 (2.0)	9 (4.5)
	5.0μg	93 (93.0)	98 (98.0)	191 (95.5)
Week 4	Number of patients	100 (100.0)	99 (100.0)	199 (100.0)
	Dose			
	missing	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	2.5μg	10 (10.0)	3 (3.0)	13 (6.5)
	5.0μg	89 (89.0)	95 (96.0)	184 (92.5)
Week 8	Number of patients	100 (100.0)	91 (100.0)	191 (100.0)
	Dose			
	missing	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (1.6)
	2.5μg	8 (8.0)	3 (3.3)	11 (5.8)
	5.0μg	90 (90.0)	87 (95.6)	177 (92.7)
Week 12	Number of patients	97 (100.0)	88 (100.0)	185 (100.0)
	Dose			
	missing	1 (1.0)	3 (3.4)	4 (2.2)
	2.5μg	8 (8.2)	2 (2.3)	10 (5.4)
	5.0μg	88 (90.7)	83 (94.3)	171 (92.4)

ITT: intent to treat

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 19

2.7.6.17.2.1.7　　服薬コンプライアンス

服薬コンプライアンス（第 8 日～第 12 週）について、イロプロスト群の 85.0～91.8%の被験者及びプラセボ群の 80.8～91.0%の被験者に治験実施計画書の規定どおりの 1 日投与量が投与された（表 2.7.6.17-11）。

表 2.7.6.17-11　服薬コンプライアンス（ITT：全体集団）

	Iloprost		Placebo		Overall	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Day 8	100	91 (91.0)	100	91 (91.0)	200	182 (91.0)
Week 4	100	85 (85.0)	99	80 (80.8)	199	165 (82.9)
Week 8	100	86 (86.0)	91	78 (85.7)	191	164 (85.9)
Week 12	97	89 (91.8)	88	77 (87.5)	185	166 (89.7)

ITT: intent to treat

Patients who discontinued the study medication are not included in this table.

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 22

2.7.6.17.2.2　有効性の結果

2.7.6.17.2.2.1　有効性主要評価項目

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

- 第 12 週の運動耐容能（6 分間歩行距離）がベースラインと比較して 10%以上改善
- 第 12 週の NYHA 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善
- 第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められない

複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合を表 2.7.6.17-12 に示す。

複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合（第 12 週）は、イロプロスト群で 16.8%、プラセボ群で 4.9%であった。イロプロスト群ではプラセボ群と比較してレスポンダーの割合が高く、統計学的に有意であった〔p＝0.007、PH の分類及び NYHA 機能分類を層とした Mantel-Haenszel 検定、Mantel-Haenszel 法のオッズ比 3.970（95%信頼区間 1.466～10.750）〕。PPS においても同様の結果が得られた〔p=0.016、Mantel-Haenszel 法のオッズ比 3.487（95%信頼区間 1.261～9.646）〕。

表 2.7.6.17-12　複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合（ITT：全体集団）

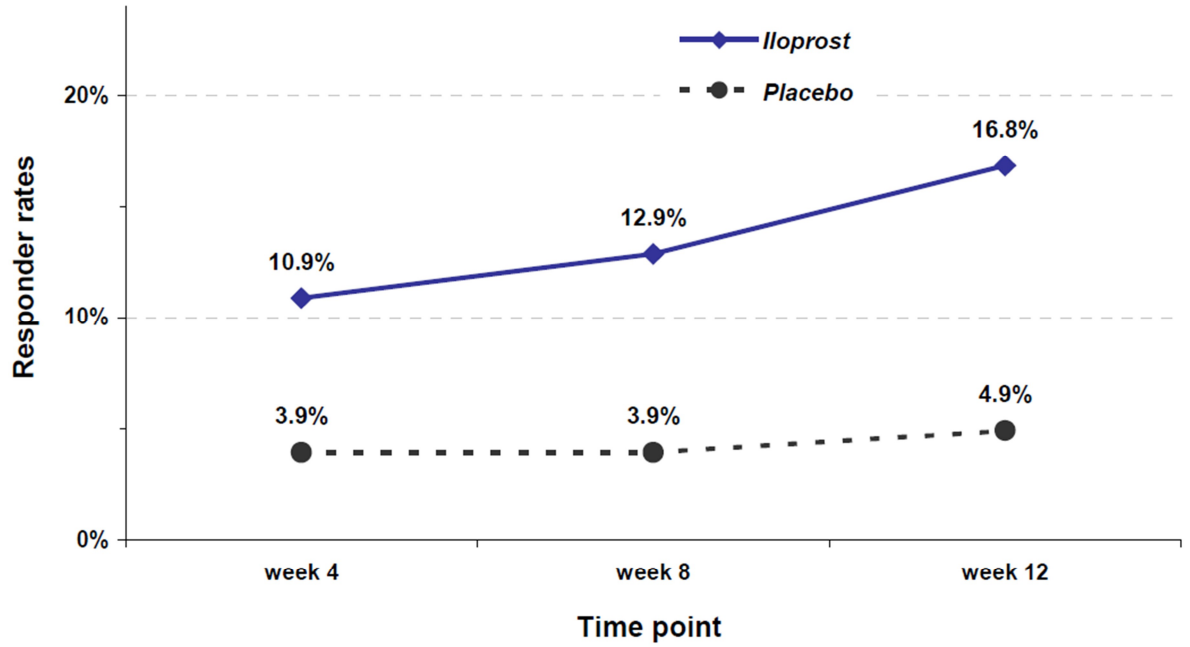
Iloprost N=101 n（%）	Placebo N=102 n（%）
17（16.8）	5（ 4.9）

ITT: intent to treat

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 34

複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合の経時的変化を図 2.7.6.17-3 及び表 2.7.6.17-13 に示す。

第 12 週までの複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は、イロプロスト群では時間と共に上昇したが、プラセボ群ではほとんど変化がなかった。



ITT: intent to treat
Iloprost: N=101, Placebo: N=102
引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 40, Table 41

図 2.7.6.17-3　複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合の経時的変化（ITT：全体集団）

表 2.7.6.17-13　複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合の経時的変化（ITT：全体集団）

Responder	Week 4 n/N (%)	Week 8 n/N (%)	Week 12 n/N (%)
Iloprost	11/101 (10.9)	13/101 (12.9)	17/101 (16.8)
Placebo	4/102 (3.9)	4/102 (3.9)	5/102 (4.9)

ITT: intent to treat
引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 40, Table 41

複合エンドポイントを構成する各基準に該当した被験者数（%）を表 2.7.6.17-14 に示す。

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

表 2.7.6.17-14 複合エンドポイントに関する各項目の要約（ITT：全体集団）

	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
6-min walk distance ≧10% improvement	38 (37.6)	26 (25.5)	64 (31.5)
Improvement in NYHA class	25 (24.8)	13 (12.7)	38 (18.7)
Deterioration until Week 12	5 (5.0)	9 (8.8)	14 (6.9)
Death until Week 12	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Responder	17 (16.8)	5 (4.9)	22 (10.8)

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

Responder definition: Improvement of exercise capacity (6-minute walking test) at 12 weeks by at least 10% versus baseline, and improvement by at least one NYHA class versus baseline at 12 weeks, and no deterioration of PHT or death at any time before 12 weeks.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 38

複合エンドポイントを構成する各基準に該当した被験者数（%）を、PH の分類（PPH 又は SPH）及び NYHA 機能分類（クラスⅢ又はⅣ）別に表 2.7.6.17-15 に示す。

複合エンドポイントを構成する各基準について、6 分間歩行距離が 10%以上改善した被験者の割合は、イロプロスト群ではいずれの部分集団でもプラセボ群よりも高かった。NYHA 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者の割合は、SPH/Ⅳの部分集団を除き、イロプロスト群でプラセボ群よりも高かった。

PPH/Ⅲ、PPH/Ⅳ及び SPH/Ⅲの部分集団では、イロプロスト群のレスポンダーの割合が高く、それぞれ 14.7%、31.6%及び 19.2%であった。イロプロスト群の SPH/Ⅳの部分集団では、レスポンダーは 1 例（4.5%）のみであった。

表 2.7.6.17-15　複合エンドポイントに関する各項目の要約（PH の分類及び NYHA 機能分類別）（ITT：全体集団）

	Iloprost				Placebo			
	PPH/Ⅲ N=34 n (%)	PPH/Ⅳ N=19 n (%)	SPH/Ⅲ N=26 n (%)	SPH/Ⅳ N=22 n (%)	PPH/Ⅲ N=36 n (%)	PPH/Ⅳ N=19 n (%)	SPH/Ⅲ N=24 n (%)	SPH/Ⅳ N=23 n (%)
6-min walk distance ≧10% improvement	16 (47.1)	10 (52.6)	9 (34.6)	3 (13.6)	10 (27.8)	7 (36.8)	7 (29.2)	2 (8.7)
Improvement in NYHA class	7 (20.6)	6 (31.6)	8 (30.8)	4 (18.2)	2 (5.6)	2 (10.5)	4 (16.7)	5 (21.7)
Deterioration until Week 12	1 (2.9)	2 (10.5)	2 (7.7)	0	4 (11.1)	1 (5.3)	0	4 (17.4)
Death until Week 12	0	1 (5.3)	0	0	1 (2.8)	1 (5.3)	1 (4.2)	1 (4.3)
Responder	5 (14.7)	6 (31.6)	5 (19.2)	1 (4.5)	2 (5.6)	1 (5.3)	2 (8.3)	0

ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

Responder definition: Improvement of exercise capacity (6-minute walking test) at 12 weeks by at least 10% versus baseline, and improvement by at least one NYHA class versus baseline at 12 weeks, and no deterioration of PHT or death at any time before 12 weeks.

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 39

2.7.6.17.2.2.2　有効性副次評価項目

2.7.6.17.2.2.2.1　運動耐容能（6 分間歩行距離）

本試験では、6 分間歩行距離により運動耐容能を測定した。6 分間歩行距離は、試験期間を通して同じ時間帯に測定することとした。

各評価時点における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-16 に示す。

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

表 2.7.6.17-16　6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び各評価時点における ベースラインからの変化量（ITT：全体集団）

Time point*	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute values							
Baseline	Iloprost	101	332.386	92.755	110.00	340.000	490.00
	Placebo	102	315.199	96.235	84.00	320.500	502.00
Absolute change to baseline							
Week 4 after	Iloprost	99	24.435	51.194	-103.00	20.000	161.00
	Placebo	99	6.125	63.235	-198.00	2.000	267.00
Week 8 after	Iloprost	99	24.056	68.155	-187.00	20.000	270.00
	Placebo	90	4.081	63.928	-225.00	4.000	164.00
Week 12 before	Iloprost	91	14.588	67.759	-190.00	16.000	188.80
	Placebo	82	0.177	67.298	-200.00	0.500	159.00
Week 12 after	Iloprost	95	22.202	71.441	-169.00	20.000	229.30
	Placebo	85	-3.319	74.204	-250.00	0	172.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD; standard deviation

* "after" means that the walking test was performed after inhalation. At week 12, another walking test was performed at the end of an interval between inhalations, i.e. "before" inhalation.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 43, Table 45

第 12 週（吸入後）における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は、PPH/Ⅲの部分集団では、イロプロスト群で 31.430m、プラセボ群で－20.316m であり、イロプロスト群で 6 分間歩行距離の改善が認められ、プラセボ群では歩行距離が短縮した。PPH/Ⅳの部分集団では、イロプロスト群、プラセボ群共に 6 分間歩行距離の改善が認められたが、イロプロスト群(72.169m)ではプラセボ群（22.107m）よりも大きく改善した。SPH/Ⅲ及び SPH/Ⅳの部分集団では、イロプロスト群、プラセボ群共に 6 分間歩行距離の改善は認められなかった（表 2.7.6.17-17）。

表 2.7.6.17-17 6分間歩行距離（m）のベースライン値及び第12週（吸入後）におけるベースラインからの変化量（PHの分類及びNYHA機能分類別）（ITT：全体集団）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute values at beseline							
PPH/Ⅲ	Iloprost	34	356.553	91.018	130.00	351.500	485.00
	Placebo	36	356.708	69.943	202.00	364.000	502.00
PPH/Ⅳ	Iloprost	19	281.395	104.993	110.00	281.000	448.00
	Placebo	19	262.026	65.561	117.50	260.000	403.00
SPH/Ⅲ	Iloprost	26	354.981	83.413	155.00	357.500	490.00
	Placebo	24	353.688	87.414	140.00	366.500	491.00
SPH/Ⅳ	Iloprost	22	312.370	76.611	150.00	329.500	488.00
	Placebo	23	253.991	111.513	84.00	237.000	477.00
Absolute change from baseline to Week 12							
PPH/Ⅲ	Iloprost	33	31.430	66.867	-148.00	30.000	170.00
	Placebo	32	-20.316	95.689	-250.00	1.000	172.00
PPH/Ⅳ	Iloprost	16	72.169	82.283	-69.00	65.000	229.30
	Placebo	14	22.107	69.796	-62.00	18.500	155.00
SPH/Ⅲ	Iloprost	25	-5.064	67.103	-169.00	11.000	94.00
	Placebo	22	3.750	54.140	-110.00	1.000	95.00
SPH/Ⅳ	Iloprost	21	2.088	53.487	-85.40	10.000	160.00
	Placebo	17	-1.412	46.329	-82.00	0	100.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, PPH: primary pulmonary hypertension, SD; standard deviation, SPH: secondary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 44, Table 46

2.7.6.17.2.2.2.2 主観的運動強度〔Borgスコア（Borg scale）〕

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

各評価時点における主観的運動強度（Borg スコア）のベースラインからの変化量を表2.7.6.17-18に示す。

イロプロスト群における主観的運動強度(Borgスコア)の変化量の平均値は、第4週に－0.818、第8週に－0.747、第12週（吸入後）に－0.379とわずかに低下したが、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。イロプロスト群における主観的運動強度（Borg スコア）の低下は、第4週において最初に認められ、第12週までわずかに低下したのに対して、プラセボ群では、第12週までに変化が認められなかった。

表 2.7.6.17-18　主観的運動強度（Borg スコア）のベースライン値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量（ITT：全体集団）

Time point*	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute values							
Baseline	Iloprost	101	13.57	2.67	6.0	13.00	20.0
	Placebo	101	13.71	2.79	6.0	13.00	19.0
Absolute change to baseline							
Week 4 after	Iloprost	99	-0.818	2.525	-9.00	0	5.00
	Placebo	98	0.235	2.896	-7.00	0	10.00
Week 8 after	Iloprost	99	-0.747	2.793	-11.00	0	5.00
	Placebo	89	-0.006	2.995	-12.00	0	9.00
Week 12 before	Iloprost	91	0.220	2.304	-4.00	0	8.00
	Placebo	82	0	2.685	-7.00	0	6.00
Week 12 after	Iloprost	95	-0.379	2.659	-9.00	0	8.00
	Placebo	84	0.036	2.868	-7.00	0	10.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD; standard deviation
* "after" means that the walking test was performed after inhalation. At week 12, another walking test was performed at the end of an interval between inhalations, i.e. "before" inhalation.
引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 50, Table 52

第 12 週（吸入後）における主観的運動強度（Borg スコア）のベースラインからの変化量は、PPH/Ⅲ、PPH/Ⅳ、SPH/Ⅲ及び SPH/Ⅳのいずれの部分集団でも、イロプロスト群で低下が認められた。また、SPH/Ⅳの部分集団ではプラセボ群でも低下が認められた（5.3.5.1.5 A02997/Table 51, 53）。

2.7.6.17.2.2.2.3　NYHA 機能分類

本試験では、ベースライン、第 4 週、第 8 週及び第 12 週に NYHA 機能分類を評価した。

ベースラインの NYHA 機能分類は、クラスⅢの被験者が 119 例（イロプロスト群 60 例、プラセボ群 59 例）及びクラスⅣの被験者が 84 例（41 例、43 例）であった。

第 12 週における NYHA 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、イロプロスト群（26.0%）でプラセボ群（14.8%）よりも高かった。第 12 週の評価において、イロプロスト群ではプラセボ群と比較してより多くの被験者が改善を示し、NYHA 機能分類が悪化した被験者はより少なかった。

NYHA 機能分類の変化を経時的に評価した結果、イロプロスト群では 1 クラス以上改善した被験者の割合は第 12 週において最も高かった（表 2.7.6.17-19）。

表 2.7.6.17-19 各評価時点における NYHA 機能分類の変化（ITT：全体集団）

Change in NYHA class	Iloprost Week 4 n (%)	Iloprost Week 8 N (%)	Iloprost Week 12 N (%)
improved 2 [a]	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
improved 1 [b]	14 (14.0)	15 (15.2)	24 (25.0)
unchanged	83 (83.0)	75 (75.8)	65 (67.7)
deteriorated	2 (2.0)	6 (6.1)	6 (6.3)
sum	100 (100.0)	99 (100.0)	96 (100.0)
Change in NYHA class	Placebo Week 4 n (%)	Placebo Week 8 n (%)	Placebo Week 12 n (%)
improved 2 [a]	1 (1.0)	1 (1.0)	0
improved 1 [b]	24 (25.0)	24 (25.0)	13 (14.8)
unchanged	65 (67.7)	65 (67.7)	67 (76.1)
deteriorated	6 (6.3)	6 (6.3)	8 (9.1)
sum	96 (100.0)	96 (100.0)	88 (100.0)

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

a: two-class improvement.

b: one-class improvement.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 54

2.7.6.17.2.2.2.4 呼吸困難指標

本試験では、呼吸困難指標はMahlerらのBaseline Dyspnea Index及びTransition Dyspnea Indexを用いて評価した。Baseline Dyspnea Index は各評価時点における呼吸困難の指標であり、3 つのカテゴリー（機能障害、作業の程度、労作の程度）から構成される。各カテゴリーではグレード 0（非常に高度）～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。Transition Dyspnea 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）から構成された。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。

各評価時点における focal スコアの変化量及び transition スコアをそれぞれ表 2.7.6.17-20 及び表 2.7.6.17-21 に示す。

第 12 週におけるイロプロスト群の focal スコアの平均値は、4.625 であった。第 12 週における transition スコアは、イロプロスト群で 1.417、プラセボ群で 0.302 であった。

表 2.7.6.17-20 各評価時点における focal スコア（ITT：全体集団）

Examination	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Baseline	Iloprost	101	4.139	1.828	0	4.000	11.00
	Placebo	102	4.265	1.791	0	4.000	8.00
Week 4	Iloprost	99	4.444	1.774	0	4.000	9.00
	Placebo	98	4.357	1.731	0	4.000	7.00
Week 8	Iloprost	99	4.495	1.758	0	4.000	9.00
	Placebo	91	4.418	1.795	0	5.000	9.00
Week 12	Iloprost	96	4.625	1.854	0	5.000	9.00
	Placebo	86	4.512	1.963	0	5.000	9.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 56

表 2.7.6.17-21 各評価時点における transition スコア（ITT：全体集団）

Examination	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 4	Iloprost	98	0.888	2.355	-6.00	0.000	9.00
	Placebo	99	0.576	1.796	-6.00	0.000	6.00
Week 8	Iloprost	99	0.960	2.725	-7.00	0.000	9.00
	Placebo	90	0.367	2.349	-6.00	0.000	6.00
Week 12	Iloprost	96	1.417	2.594	-6.00	0.000	6.00
	Placebo	86	0.302	2.450	-9.00	0.000	6.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Transition スコアは、ベースラインからの変化量を表す。

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 60

PPH グループ、SPH グループ共に各評価時点における transition スコアは、イロプロスト群ではプラセボ群を上回っており、全体集団と同様の傾向が認められた（5.3.5.1.3 A02997/Table 60）。

2.7.6.17.2.2.2.5 血行力学的パラメータ

本試験では、血行力学的パラメータとして PVR、PAPmean 及び心拍出量（CO）を測定し、PVRI を算出した。また、ガス交換として SVO_2 を測定した。

血行力学的パラメータの第 12 週（吸入前）におけるベースラインからの変化量及び変化率（トラフでの効果）、並びに第 12 週（吸入直後）におけるベースラインからの変化量及び変化率（ピークでの効果）を表 2.7.6.17-22 に示す。

各パラメータについて、第 12 週（吸入前）の変化量及び変化率を評価した結果、イロプロスト群では PVR の改善傾向が認められ、その他のパラメータについてもベースライン値を比較的安定して維持していた。プラセボ群では PVR、心拍出量及び SVO_2 の悪化傾向が認められた。

第12週において、予測されたイロプロストのピーク（吸入直後）における変化は、ベースラインとは異なり、イロプロスト群ではPVR及びPAPmeanの低下、並びに心拍出量の増加が認められ、血行力学的パラメータでベネフィットが示された。

表 2.7.6.17-22 血行力学的パラメータの第 12 週（吸入前）におけるベースラインからの変化量及び変化率（トラフでの効果）並びに第 12 週（吸入直後）におけるベースラインからの変化量及び変化率（ピークでの効果）（ITT：全体集団）

Item	上段：変化量 下段：変化率	Iloprost (trough [a]) N	Iloprost (trough [a]) Mean (SD)	Iloprost (peak [b]) N	Iloprost (peak [b]) Mean (SD)	Placebo (trough [a]) N	Placebo (trough [a]) Mean (SD)	Placebo (peak [b]) N	Placebo (peak [b]) Mean (SD)
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	76	-9.171 (274.936)	70	-238.743 (278.568)	77	96.169 (322.631)	72	-110.597 (277.684)
	(%)	76	2.386 (26.462)	70	-22.652 (21.248)	77	8.734(29.569)	72	-10.607 (28.008)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^{2})	76	-17.855 (491.007)	70	-426.343 (503.574)	75	169.827 (531.611)	70	-194.900 (491.967)
	(%)	76	2.440 (26.301)	70	-22.583 (21.307)	75	9.107 (29.458)	70	-10.521 (28.025)
PAPmean	(mmHg)	93	-0.165 (7.275)	90	-4.626 (9.327)	82	-0.146 (6.943)	80	-5.125 (7.423)
	(%)	93	0.575 (13.935)	90	-8.613 (17.163)	82	0.607 (14.053)	80	-9.081 (13.641)
CO	(L/min)	91	0.052 (0.861)	89	0.546 (1.075)	80	-0.188 (0.805)	78	0.149 (0.952)
	(%)	91	3.387 (25.245)	89	17.324 (30.825)	80	-4.352 (19.367)	78	4.774 (23.608)
SVO_2	(%)	72	-1.140 (7.551)	70	1.814 (8.278)	63	-3.200 (6.673)	61	0.468 (6.376)
	(%)	72	-1.212 (13.110)	70	3.920 (14.573)	63	-5.181 (11.289)	61	1.092 (11.002)

CO: cardiac output, ITT: intent to treat, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation, SVO_2: mixed venous oxygen saturation

PVRI=PVRxBody surface area

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

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

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

2.7.6.17.2.2.2.6　第12週における血行力学的パラメータ及びガス交換に対するイロプロストの急性効果

第12週のカテーテル検査中、イロプロストの急性効果を評価するためにすべての被験者（割付けられた投与群に関係なく）にイロプロストを投与した。ベースラインのカテーテル検査では、このようなイロプロストによる曝露は行わなかった。第12週における吸入直後の血行力学的パラメータに対する急性効果（ピークでの効果）はベースラインの値と比較した。血行力学的パラメータに対する急性効果はイロプロストを 12 週間投与されていた被験者において減弱は認められなかった。

PVR の低下（変化量の平均値はイロプロスト群で－211.819dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で－204.712dyn･sec･cm^{-5}）、PVR/全身血管抵抗（SVR）比の低下（変化量の平均値はイロプロスト群で－0.050、プラセボ群で－0.051）、及び PAPmean の低下（変化量の平均値はイロプロスト群で－4.489mmHg、プラセボ群で－4.926mmHg）が示すように、肺血管に対しては著しく作用した。一方で、SVR の低下（変化量の平均値はイロプロスト群で－228.743dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で－210.451dyn･sec･cm^{-5}）及び全身血圧（平均血圧）の低下（変化量の平均値はイロプロスト群で－2.307mmHg、プラセボ群で－2.934mmHg）がみられ、全身への影響も認められた（表 2.7.6.17-23）。

表 2.7.6.17-23　血行力学的パラメータの第 12 週（吸入直後）における第 12 週（吸入前）からの変化量及び変化率（急性効果）（ITT：全体集団）

Item	上段：変化量 下段：変化率	N	Iloprost Mean (SD)	N	Placebo Mean (SD)
PVR	(dyn･sec･cm^{-5}) (%)	72	-211.819 (187.104) -20.048 (16.832)	73	-204.712 (235.019) -18.024 (13.430)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^{2}) (%)	72	-376.514 (332.415) -22.032 (16.838)	71	-360.282 (380.714) -18.211 (13.558)
PAPmean	(mmHg) (%)	90	-4.489 (6.885) -8.887 (13.005)	81	-4.926 (5.079) -9.346 (9.478)
CO	(L/min) (%)	89	0.495 (0.543) 13.620 (13.280)	80	0.339 (0.479) 10.090 (13.503)
SVO_2	(%) (%)	75	3.028 (5.509) 5.992 (10.877)	64	3.791 (5.092) 7.454 (10.957)
SVR	(dyn･sec･cm^{-5}) (%)	74	-228.743 (290.598) -11.947 (14.953)	71	-210.451 (299.581) -9.923 (14.346)
PVR/SVR ratio	— (%)	64	-0.050 (0.080) -9.834 (17.088)	65	-0.051 (0.084) -8.565 (12.265)
BP mean	(mmHg) (%)	87	-2.307 (9.228) -2.387 (10.590)	76	-2.934 (7.801) -2.788 (8.549)
Heart rate	(Beats/min) (%)	92	-0.500 (6.662) -0.232 (8.171)	80	-0.988 (6.099) -0.726 (7.776)

BP: blood pressure, CO: cardiac output, ITT: intent to treat, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation, SVO_2: mixed venous oxygen saturation

PVRI=PVR x Body surface area

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 68, 5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/93, 14.2/94

また、血行力学的パラメータに対する急性効果と疾患の重症度（無作為化割付けの際の NYHA 機能分類）との関連は認められなかった（5.3.5.1.5　A02997/Table 63, 65, 67）。

2.7.6.17.2.2.2.7　臨床的悪化

14 例（6.9%）で PH の臨床的悪化が認められた。内訳はイロプロスト群で 5 例（5.0%）、プラセボ群で 9 例（8.8%）であった（5.3.5.1.5　A02997/Table 70）。

2.7.6.17.2.2.2.8　死亡

第 12 週までに 5 例（2.5%）が死亡した。内訳はイロプロスト群で 1 例（1.0%）、プラセボ群で 4 例（3.9%）であった。

第12週の後の4週間のフォローアップ期が終了するまでに、更に5例が死亡した。この5例のうちの2例は第12週までに臨床的悪化が認められていた被験者であった。

試験全体では第16週までにイロプロスト群の3例（3.0%）及びプラセボ群の7例（6.9%）が死亡した（5.3.5.1.5　A02997/Table 71, Table 72）。

2.7.6.17.2.2.2.9　　臓器移植の必要性

試験期間中に移植を受けた被験者はいなかった。第12週までに新たに移植が予定された被験者は、イロプロスト群で2例（2.0%）及びプラセボ群で4例（3.9%）であった。

2.7.6.17.2.2.2.10　QOL

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

MLHF/PHは21項目の質問からなり、心不全に伴う日常生活での機能障害を3つのカテゴリー（total score、physical score及びemotional score）に分けて評価する。それぞれの質問に対して0から5の6段階で回答し、スコアが低いほどQOLが良好となる。

SF-12はSF-36の短縮版であり、8つのカテゴリー〔身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会機能、日常役割機能（精神）、心の健康〕で構成された12項目の質問からなる。それぞれのカテゴリーは1から100の範囲で評価し、8つのカテゴリーを基にphysical score及びmental scoreを算出することができる。スコアが高いほどQOLが良好となる。

EuroQOL EQ-5Dは健康状態分類（health state）及びvisual analog scale（VAS）で構成され、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、若しくは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（最もよい状態）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。

本試験で得られたQOLデータの要約を表 2.7.6.17-24に示す。

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

表 2.7.6.17-24　ベースライン及び第 12 週の QOL データの要約（ITT：全体集団）

Scale	Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
MLHF/PH [a] total score	Baseline	Iloprost	100	36.0518	16.8979	3.818	34.6818	97.364
		Placebo	100	36.8627	17.8860	0	35.0000	106.91
	Week 12	Iloprost	96	34.7225	20.7231	0	32.0000	110.73
		Placebo	85	33.8791	16.9597	0	35.0000	97.364
MLHF/PH [a] physical score	Baseline	Iloprost	100	26.9600	8.7973	8.000	27.5000	42.000
		Placebo	100	26.8700	10.8764	1.000	27.5000	60.000
	Week 12	Iloprost	96	23.6250	10.6724	4.000	23.0000	56.000
		Placebo	85	24.5176	10.4535	0	26.0000	56.000
MLHF/PH [a] emotional score	Baseline	Iloprost	99	14.8418	7.4817	0	15.0000	33.333
		Placebo	99	14.9293	7.7277	0	14.0000	41.667
	Week 12	Iloprost	95	13.8947	7.8367	0	14.0000	28.000
		Placebo	84	13.6587	7.9577	0	14.0000	29.000
SF-12 [b] physical score	Baseline	Iloprost	88	30.639722	8.458762	12.61595	30.540375	54.01196
		Placebo	81	29.543282	7.660210	14.09208	28.748760	50.39502
	Week 12	Iloprost	84	31.883454	8.897049	12.61595	31.265950	54.58046
		Placebo	70	32.300954	8.525424	16.83499	31.522440	55.92348
SF-12 [b] mental score	Baseline	Iloprost	88	43.8942	12.3501	19.345	43.2394	71.363
		Placebo	81	45.6775	12.0328	17.578	48.2233	66.999
	Week 12	Iloprost	84	46.4559	11.6932	19.072	47.7820	65.234
		Placebo	70	44.3359	12.3140	19.729	44.0924	63.601

表 2.7.6.17-24　ベースライン及び第 12 週の QOL データの要約（ITT：全体集団）（続き）

Scale	Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
EQ-5D health state [c]	Baseline	Iloprost	98	0.493	0.276	-0.24	0.587	0.88
		Placebo	99	0.556	0.285	-0.18	0.620	1.00
	Week 12	Iloprost	93	0.576	0.270	-0.22	0.620	1.00
		Placebo	83	0.560	0.314	-0.29	0.620	1.00
EQ-5D visual analog scale [d]	Baseline	Iloprost	100	46.880	15.948	0	49.500	85.00
		Placebo	100	48.570	16.940	5.00	50.000	95.00
	Week 12	Iloprost	96	52.792	19.112	10.00	50.000	90.00
		Placebo	83	47.386	21.122	5.00	50.000	99.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, MLHF/PH: minnesota living with heart failure questionnaire adapted for PH, PH: pulmonary hypertension, QOL: quality of life, SD: standard deviation, SF-12: medical outcomes trust short form-12

a: Each item of MLHF/PH is rated on a 6-point scale (0-5; a lower score reflects a better QOL).

b: Each category of SF-12 is rated from 1 to 100 (a higher score reflects a better QOL).

c: 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).

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

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 76, Table 78, Table 79, Table 82

2.7.6.17.2.3　安全性の結果

2.7.6.17.2.3.1　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2.7.6.17-1～付表2.7.6.17-6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2.7.6.17-7～付表2.7.6.17-14に示す。

ベースラインから第12週までに発現した有害事象の解析を行った。また、4週間のフォローアップ期を加えた第16週までに発現した有害事象の解析も行った。

2.7.6.17.2.3.2　有害事象の要約

第12週及び第16週までの有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現割合を表 2.7.6.17-25に示す。

有害事象の発現割合は、本疾患が重症であることから予測されたとおり、第12週まで(投与期)及び第16週まで（試験全体）のいずれにおいても高く、第16週までの有害事象の発現割合は、第12週までと比較してわずかに高かった。有害事象の発現割合は、両投与群でほぼ同程度であった。

高度の有害事象の発現割合は、第12週までがイロプロスト群21.8%(22例)、プラセボ群25.5%（26例）、第16週までがそれぞれ24.8%（25例）、30.4%（31例）であった。SAEの発現割合は、第12週までがイロプロスト群27.7%（28例）、プラセボ群24.5%（25例）、第16週までがそれぞれ28.7%（29例）、25.5%（26例）であった。

第12週までにイロプロスト群1例（1.0%）、プラセボ群4例（3.9%）が、第16週までにイロプロスト群3例（3.0%）及びプラセボ群7例（6.9%）が死亡した。

表 2.7.6.17-25　有害事象の概要－第12週まで（投与期）及び第16週まで（試験全体）（SAF）

	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Treatment period			
Subject with any AEs until Week 12	91 (90.1)	90 (88.2)	181 (89.2)
Subject with severe AEs until Week 12	22 (21.8)	26 (25.5)	48 (23.6)
Subject with serious AEs until Week 12	28 (27.7)	25 (24.5)	53 (26.1)
Deaths until Week 12	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Study period			
Subject with any AEs at any time point	95 (94.1)	93 (91.2)	188 (92.6)
Subject with severe AEs at any time point	25 (24.8)	31 (30.4)	56 (27.6)
Subject with serious AEs at any time point	29 (28.7)	26 (25.5)	55 (27.1)
Deaths at any time point	3 (3.0)	7 (6.9)	10 (4.9)

AE: adverse event, SAF: safety population

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 149, 150, 153, 154, 156, 168, 5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/5

2.7.6.17.2.3.3　有害事象（第 12 週までに発現）

比較的よくみられる有害事象として、第 12 週までにいずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象を表 2.7.6.17-26 に示す。第 12 週までに発現したすべての有害事象を付表 2.7.6.17-1 に、重症度別の有害事象を付表 2.7.6.17-3 に示す。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽増加（イロプロスト群 38.6%、プラセボ群 25.5%）、頭痛（29.7%、19.6%）、血管拡張（26.7%、8.8%）、インフルエンザ症候群（13.9%、9.8%）、末梢性浮腫（12.9%、15.7%）、悪心（12.9%、7.8%）、開口障害（11.9%、2.9%）、低血圧 NOS（10.9%、5.9%）、下痢（8.9%、10.8%）及び回転性めまい（6.9%、10.8%）であり、末梢性浮腫、下痢及び回転性めまいを除いていずれもイロプロスト群での発現割合が高かった。イロプロスト群とプラセボ群との発現割合の差が 10%以上であった有害事象は、咳嗽増加（イロプロスト群 38.6%、プラセボ群 25.5%）、頭痛（29.7%、19.6%）及び血管拡張（26.7%、8.8%）であった。

これらの事象のうち、咳嗽増加、頭痛及び血管拡張のほとんどは断続的に発現した。イロプロスト群では、各回の投与（吸入）の後に咳嗽増加が 11 例、頭痛が 8 例、及び血管拡張が 10 例に報告された（プラセボ群ではそれぞれ 2 例、3 例及び 4 例）。末梢性浮腫が認められた被験者のうち、イロプロスト群の 6 例及びプラセボ群の 4 例では継続的であったが、イロプロスト群の 6 例及びプラセボ群の 5 例では断続的であった。インフルエンザ症候群が認められた被験者のうち、イロプロスト群の 8 例及びプラセボ群の 5 例では継続的であった。ほとんどの悪心は断続的に発現した（イロプロスト群 6 例、プラセボ群 4 例）。

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。高度の有害事象のうち、イロプロスト群での発現割合がプラセボ群よりも高く、イロプロスト群で 2 例以上に発現した事象は、失神（イロプロスト群 5.9%、プラセボ群 1.0%）、低血圧 NOS（3.0%、0%）、悪心（2.0%、0%）及び下痢（2.0%、1.0%）であった（付表 2.7.6.17-3）。

表 2.7.6.17-26　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象－第 12 週まで(投与期)(SAF)

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Any event		91 (90.1)	90 (88.2)	181 (89.2)
BODY/ABDO		**9 (8.9)**	**8 (7.8)**	**17 (8.4)**
Abdominal pain	腹痛	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Ascites	腹水	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
BODY/BACK		**7 (6.9)**	**3 (2.9)**	**10 (4.9)**
Back pain	背部痛	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
BODY/GEN		**42 (41.6)**	**33 (32.4)**	**75 (36.9)**
Accidental injury	事故による外傷	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Aggravation reaction	反応増悪	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Asthenia	無力症	6 (5.9)	7 (6.9)	13 (6.4)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	14 (13.9)	10 (9.8)	24 (11.8)
Infection	感染	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Pain	疼痛	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Pain in extremity	四肢痛	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Surgery	外科手術	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
BODY/HEAD		**2 (2.0)**	**0**	**2 (1.0)**
Face edema	顔面浮腫	2 (2.0)	0	2 (1.0)
BODY/THOR		**3 (3.0)**	**2 (2.0)**	**5 (2.5)**
Thorax pain	胸郭痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
CV/CARD/ARR		**7 (6.9)**	**6 (5.9)**	**13 (6.4)**
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Tachycardia	頻脈	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
CV/CARD/GEN		**10 (9.9)**	**14 (13.7)**	**24 (11.8)**
Congestive heart failure	うっ血性心不全	4 (4.0)	9 (8.8)	13 (6.4)
Palpitation	動悸	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
CV/GEN		**11 (10.9)**	**10 (9.8)**	**21 (10.3)**
Chest pain	胸痛 NEC	8 (7.9)	9 (8.8)	17 (8.4)
Chest pain substernal	胸骨下痛	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
CV/VASC/BP		**14 (13.9)**	**11 (10.8)**	**25 (12.3)**
Hypertension	高血圧	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Hypotension	低血圧 NOS	11 (10.9)	6 (5.9)	17 (8.4)
Postural hypotension	体位性低血圧	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
CV/VASC/GEN		**36 (35.6)**	**19 (18.6)**	**55 (27.1)**
Hemorrhage	出血	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Syncope	失神	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Vasodilatation	血管拡張	27 (26.7)	9 (8.8)	36 (17.7)
DIG/BUC		**5 (5.0)**	**7 (6.9)**	**12 (5.9)**
Tongue pain	舌痛	4 (4.0)	0	4 (2.0)
Tooth disorder	歯の障害	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
DIG/EC		**11 (10.9)**	**12 (11.8)**	**23 (11.3)**
Constipation	便秘	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Diarrhea	下痢	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)
DIG/GEN		**22 (21.8)**	**16 (15.7)**	**38 (18.7)**
Anorexia	食欲不振	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)

表 2.7.6.17-26　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象－第 12 週まで（投与期）（SAF）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Nausea	悪心	13 (12.9)	8 (7.8)	21 (10.3)
Vomiting	嘔吐	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
DIG/LIV		**8 (7.9)**	**10 (9.8)**	**18 (8.9)**
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Liver damage	肝損傷	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
DIG/OROP		**3 (3.0)**	**2 (2.0)**	**5 (2.5)**
Sore throat	咽喉痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
DIG/STOM		**1 (1.0)**	**3 (2.9)**	**4 (2.0)**
Gastritis	胃炎	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
HAL/WBC/GEN		**2 (2.0)**	**0**	**2 (1.0)**
WBC abnormal	WBC 異常	2 (2.0)	0	2 (1.0)
MAN/ENZ		**10 (9.9)**	**5 (4.9)**	**15 (7.4)**
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Gamma-GT increased	γ－GT 増加	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
MAN/ION/K		**3 (3.0)**	**5 (4.9)**	**8 (3.9)**
Hyperkalemia	高カリウム血症	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Hypokalemia	低カリウム血症	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
MAN/ION/O		**1 (1.0)**	**2 (2.0)**	**3 (1.5)**
Hypoxia	低酸素症	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
MAN/PIG		**3 (3.0)**	**3 (2.9)**	**6 (3.0)**
Bilirubinemia	ビリルビン血症	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
MAN/PUR		**2 (2.0)**	**4 (3.9)**	**6 (3.0)**
Gout	痛風	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hyperuricemia	高尿酸血症	0	3 (2.9)	3 (1.5)
MAN/WB		**19 (18.8)**	**22 (21.6)**	**41 (20.2)**
Edema	浮腫	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Peripheral edema	末梢性浮腫	13 (12.9)	16 (15.7)	29 (14.3)
MS/BON/GEN		**2 (2.0)**	**1 (1.0)**	**3 (1.5)**
Bone pain	骨痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)
MS/JNT		**3 (3.0)**	**5 (4.9)**	**8 (3.9)**
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
MS/MUS		**8 (7.9)**	**4 (3.9)**	**12 (5.9)**
Muscle cramps	筋痙攣	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)
NER/ANS/PSYM/L		**4 (4.0)**	**3 (2.9)**	**7 (3.4)**
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
NER/ANS/SYM/L		**4 (4.0)**	**4 (3.9)**	**8 (3.9)**
Sweating increased	多汗	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
NER/CNS/B		**32 (31.7)**	**27 (26.5)**	**59 (29.1)**
Anxiety	不安	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Depression	うつ病	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.0)	7 (6.9)	10 (4.9)
Insomnia	不眠症	8 (7.9)	2 (2.0)	10 (4.9)
Nervousness	神経過敏	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Trismus	開口障害	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Vertigo	回転性めまい	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)

表 2.7.6.17-26　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象－第 12 週まで（投与期）（SAF）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/GEN		**30 (29.7)**	**20 (19.6)**	**50 (24.6)**
Headache	頭痛	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
NER/PNS		**2 (2.0)**	**3 (2.9)**	**5 (2.5)**
Paresthesia	錯感覚	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
RES/GEN		46 (45.5)	34 (33.3)	80 (39.4)
Cough increased	**咳嗽増加**	**39 (38.6)**	**26 (25.5)**	**65 (32.0)**
Dyspnea	呼吸困難	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Hemoptysis	喀血	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
Upper respiratory infection	上気道感染	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
RES/LRNX		**2 (2.0)**	**3 (2.9)**	**5 (2.5)**
Voice alteration	音声変調	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
RES/LUNG		**9 (8.9)**	**8 (7.8)**	**17 (8.4)**
Bronchitis	気管支炎	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Pneumonia	肺炎	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
RES/NASP		**3 (3.0)**	**1 (1.0)**	**4 (2.0)**
Pharyngitis	咽頭炎	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
RES/NOSE		**8 (7.9)**	**5 (4.9)**	**13 (6.4)**
Epistaxis	鼻出血	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Rhinitis	鼻炎	2 (2.0)	0	2 (1.0)
RES/PLRA		**3 (3.0)**	**0**	**3 (1.5)**
Pleural effusion	胸水	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/BRST		**2 (2.0)**	**1 (1.0)**	**3 (1.5)**
Gynecomastia	女性化乳房	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/DERM/ERY		**8 (7.9)**	**6 (5.9)**	**14 (6.9)**
Rash	発疹	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
SKIN/DERM/GEN		**3 (3.0)**	**0**	**3 (1.5)**
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/GEN		**6 (5.9)**	**5 (4.9)**	**11 (5.4)**
Dry skin	皮膚乾燥	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Pruritus	そう痒症 NOS	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
SKIN/HAIR		**2 (2.0)**	**0**	**2 (1.0)**
Hair disorder	毛髪障害	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SS/EYE/CON		**2 (2.0)**	**1 (1.0)**	**3 (1.5)**
Conjunctivitis	結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
SS/EYE/GEN		**4 (4.0)**	**1 (1.0)**	**5 (2.5)**
Eye pain	眼痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)
UG/UT/GEN		**0**	**3 (2.9)**	**3 (1.5)**
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (2.9)	3 (1.5)

GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SAF: safety population, WBC: white blood cell

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

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 150

2.7.6.17.2.3.4　　治験薬と関連のある有害事象（第 12 週までに発現）

本試験では、治験薬との因果関係について、「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。第 12 週までに発現したすべての有害事象を治験薬との因果関係別に付表 2.7.6.17-2 に示す。また、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」の有害事象を以下に示す。

第 12 週までに発現した有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の「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」の有害事象を表 2.7.6.17-27 に示す。

これらの有害事象の発現割合は、プラセボ群よりもイロプロスト群で高く、「関連なし」又は「関連性は考えにくい」の事象の発現割合は、イロプロスト群よりもプラセボ群で高かった。

「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」の有害事象について、咳嗽増加（イロプロスト群 32.7%、プラセボ群 17.6%）、血管拡張（25.7%、8.8%）、頭痛（27.7%、13.7%）及び開口障害（11.9%、2.9%）の発現割合が高かった。

表 2.7.6.17-27 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（発現割合 2%以上）ー第 12 週まで（投与期）（SAF）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Any event		possible	27 (26.7)	28 (27.5)	55 (27.1)
		probable	35 (34.7)	19 (18.6)	54 (26.6)
		definite	9 (8.9)	7 (6.9)	16 (7.9)
BODY/GEN					
Aggravation reaction	反応増悪	possible	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		probable	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Asthenia	無力症	possible	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
CV/CARD/ARR					
Tachycardia	頻脈	possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
CV/CARD/GEN					
Palpitation	動悸	possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		definite	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/VASC/BP					
Hypertension	高血圧	possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hypotension	低血圧 NOS	possible	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		probable	**2 (2.0)**	**2 (2.0)**	**4 (2.0)**
CV/VASC/GEN					
Syncope	失神	possible	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Vasodilatation	血管拡張	possible	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
		probable	16 (15.8)	5 (4.9)	21 (10.3)
		definite	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
DIG/BUC					
Tongue pain	舌痛	possible	3 (3.0)	0	3 (1.5)
DIG/EC					
Diarrhea	下痢	possible	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		probable	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
DIG/GEN					
Nausea	悪心	possible	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		probable	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
MAN/WB					
Peripheral edema	末梢性浮腫	possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
NER/ANS/PSYM/L					
Dry mouth	口内乾燥	possible	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		definite	1 (1.0)	0	1 (0.5)
NER/ANS/SYM/L					
Sweating increased	多汗	possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)

表 2.7.6.17-27 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（発現割合 2%以上）ー第 12 週まで（投与期）（SAF）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/CNS/B					
Dizziness	浮動性めまい	possible	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Insomnia	不眠症	possible	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Trismus	開口障害	possible	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		probable	8 (7.9)	0	8 (3.9)
		definite	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Vertigo	回転性めまい	possible	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		probable	0	1 (1.0)	1 (0.5)
NER/GEN					
Headache	頭痛	possible	11 (10.9)	7 (6.9)	18 (8.9)
		probable	14 (13.9)	5 (4.9)	19 (9.4)
		definite	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
RES/GEN					
Cough increased	咳嗽増加	possible	19 (18.8)	7 (6.9)	26 (12.8)
		probable	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.9)
		definite	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
RES/LRNX					
Voice alteration	音声変調	possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
RES/LUNG					
Bronchitis	気管支炎	possible	2 (2.0)	0	2 (1.0)
RES/NOSE					
Epistaxis	鼻出血	possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/DERM/ERY					
Rash	発疹	possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/GEN					
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/GEN					
Pruritus	そう痒症 NOS	possible	2 (2.0)	0	2 (1.0)

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SAF: safety population

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

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 158

2.7.6.17.2.3.5　死亡

試験中及び試験終了後に死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.17-28 に示す。また、死亡した被験者の詳細を付表 2.7.6.17-15 に示す。

第 12 週までにイロプロスト群の 1 例及びプラセボ群の 4 例が死亡した。また、第 16 週までにイロプロスト群で合計 3 例、プラセボ群で合計 7 例が死亡した。更に、試験終了後に 3 例（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 2 例）が死亡した。いずれの死亡も治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連性は考えにくい」とされた。

死亡の割合は、試験全体を通してプラセボ群よりもイロプロスト群で低かった。

膠原病に伴う PH を有する 2 例を除き、死因はすべて心血管系のイベントによるものであった。膠原病に伴う PH を有する 2 例のうちの 1 例は、イロプロスト群の被験者であり、フォローアップ期に気管支肺炎及び肺線維症により死亡した。別の 1 例は、プラセボ群の被験者であり、呼吸不全、肺炎の疑い及び心停止により死亡した。

表 2.7.6.17-28 死亡例一覧

Subject No.	Age (years) / Gender	Cause of death		Time point of death since randomization	Relationship to study medication*
Iloprost treated					
28	27 /male	Acute decompensated cor pulmonale	急性非代償性肺性心	3 days	not related
79	59 /male	Cor pulmonale	肺性心	> 3 months	not related
245	58 /male	Bronchopneumonia, Pulmonary fibrosis	気管支肺炎 肺線維症	4 months	not related
Placebo treated					
31	62 /female	Acute right heart failure	急性右心不全	> 3 months	not related
123	23 /female	Cardiogenic shock	心原性ショック	2 months	not related
239	68 /female	Cardiac arrest	心停止	3 months	not related
257	47 /male	Coronary thrombosis	冠動脈血栓症	4 days	unlikely
331	52 /male	Recurrence of acute pulmonary embolism in chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症に伴う急性肺塞栓症の再発	3 months	not related
387	70 /male	Right heart failure subsequent to hemorrhagic shock	出血性ショック後の右心不全	3 months	unlikely
442	60 /female	Respiratory failure, suspected pneumonia, cardiac arrest	呼吸不全 肺炎の疑い 心停止	2 months	not related
Reports on 3 further deaths after the end of the study					
Iloprost treated					
19	55 /female	Kidney failure and right heart failure	腎不全及び右心不全	> 3 months	not related
Placebo treated					
106	63 /female	Right heart failure	右心不全	5 months	not related
124	50 /female	Progressive impairment of pulmonary hypertension with right ventricular failure and hypoxemia plus urinary bacteremia by enterobacter.	右室不全及び低酸素血症に伴う肺高血圧症の進行性障害、エンテロバクターによる菌血症	3 months	not related

* as judged by the reporting investigator

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 168, Appendix 16.2.4/1 Report 1

2.7.6.17.2.3.6　　重篤な有害事象（第 12 週までに発現）

第 12 週までの SAE の発現割合を表 2.7.6.17-29 に示す。SAE を発現した被験者の詳細を付表 2.7.6.17-16 に示す。

第 12 週までに、SAE がイロプロスト群の 28 例（27.7%）、プラセボ群の 25 例（24.5%）に発現した。イロプロスト群で発現割合が最も高かった SAE は失神であり、第 12 週までに 5 例(5.0%)に発現した（プラセボ群では報告されなかった）。

失神を含めたすべての SAE の発現割合について、イロプロスト群とプラセボ群で 5%を超える差は認められなかった。

反応増悪はイロプロスト群の 4.0%（4 例）及びプラセボ群の 4.9%（5 例）に発現した。うっ血性心不全はイロプロスト群の 3.0%（3 例）及びプラセボ群の 7.8%（8 例）に発現し、イロプロスト群での発現割合はプラセボ群よりも低かった。低血圧 NOS 及び頻脈はそれぞれイロプロスト群の 2.0%（2 例）及びプラセボ群の 1.0%（1 例）に発現した。また、肺炎及び臨床検査異常はそれぞれイロプロスト群の 2.0%（2 例）で報告され、プラセボ群では報告されなかった。胸痛 NEC 及び呼吸困難はそれぞれイロプロスト群の 2.0%（2 例）及びプラセボ群の 2.0%（2 例）に発現した。

第 12 週までに、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」とされた SAE は、イロプロスト群 5 例（被験者番号 14、20、48、104、351）、プラセボ群 5 例（被験者番号 11、30、57、177、256）に認められた。みられた事象は、イロプロスト群では失神（3 例）、低血圧 NOS、気管支炎及び悪心（各 1 例）、プラセボ群では反応増悪（3 例）、低血圧 NOS、頻脈、上室性頻脈及び低酸素症（各 1 例）であった（5.3.5.1.5 A02997/Table 164）。

表 2.7.6.17-29　重篤な有害事象－第 12 週まで（投与期）（SAF）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Any event		28 (27.7)	25 (24.5)	53 (26.1)
BODY/ABDO		**1 (1.0)**	**0**	**1 (0.5)**
Abdominal pain	腹痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)
BODY/BACK		**1 (1.0)**	**0**	**1 (0.5)**
Back pain	背部痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)
BODY/GEN		**7 (6.9)**	**8 (7.8)**	**15 (7.4)**
Aggravation reaction	反応増悪	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Infection	感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Shock	ショック	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Surgery	外科手術	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/CARD/ARR		**4 (4.0)**	**3 (2.9)**	**7 (3.4)**
Tachycardia	頻脈	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
CV/CARD/COND		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Heart arrest	心停止	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/CARD/COR		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Angina pectoris	狭心症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/CARD/GEN		**5 (5.0)**	**8 (7.8)**	**13 (6.4)**
Congestive heart failure	うっ血性心不全	3 (3.0)	8 (7.8)	11 (5.4)
Heart failure	心不全	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Palpitation	動悸	1 (1.0)	0	1 (0.5)
CV/GEN		**3 (3.0)**	**2 (2.0)**	**5 (2.5)**
Chest pain	胸痛 NEC	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)

表 2.7.6.17-29 重篤な有害事象－第12週まで（投与期）（SAF）（続き）

HARTS Body System Event	有害事象名	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/VASC/ART		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Pulmonary embolus	肺塞栓症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/VASC/BP		**3 (3.0)**	**1 (1.0)**	**4 (2.0)**
Hypotension	低血圧 NOS	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hypertension	高血圧	1 (1.0)	0	1 (0.5)
CV/VASC/GEN		**6 (5.9)**	**0**	**6 (3.0)**
Syncope	失神	5 (5.0)	0	5 (2.5)
Cerebral infarct	脳梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.5)
DIG/BUC		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Tooth disorder	歯の障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
DIG/EC		**1 (1.0)**	**0**	**1 (0.5)**
Diarrhea	下痢	1 (1.0)	0	1 (0.5)
DIG/GB		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
DIG/GEN		**2 (2.0)**	**3 (2.9)**	**5 (2.5)**
Nausea	悪心	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Vomiting	嘔吐	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hematemesis	吐血	0	1 (1.0)	1 (0.5)
DIG/STOM		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Gastritis	胃炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Electrolyte abnormality	電解質異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION/O		**0**	**2 (2.0)**	**2 (1.0)**
Hypoxia	低酸素症	0	2 (2.0)	2 (1.0)
MAN/WB		**0**	**2 (2.0)**	**2 (1.0)**
Edema	浮腫	0	2 (2.0)	2 (1.0)
NER/CNS/B		**0**	**2 (2.0)**	**2 (1.0)**
Convulsion	痙攣	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Psychotic depression	精神病性うつ病	0	1 (1.0)	1 (0.5)
RES/GEN		**3 (3.0)**	**4 (3.9)**	**7 (3.4)**
Dyspnea	呼吸困難	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Lung function decreased	肺機能低下	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hemoptysis	喀血	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
RES/LUNG		**3 (3.0)**	**1 (1.0)**	**4 (2.0)**
Pneumonia	肺炎	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Lung edema	肺水腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)
RES/NOSE		**1 (1.0)**	**0**	**1 (0.5)**
Epistaxis	鼻出血	1 (1.0)	0	1 (0.5)
RES/PLRA		**2 (2.0)**	**0**	**2 (1.0)**
Pleural disorder	胸膜障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleural effusion	胸水	1 (1.0)	0	1 (0.5)
UG/UT/K/F		**0**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
Acute kidney failure	急性腎不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SAF: safety population

Note: events are given as HARTS Body System 1 / HARTS Text English.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 154

2.7.6.17.2.3.7　　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.17-30 に示す。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.17-31 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者数は、イロプロスト群で 5 例（5.0%）、プラセボ群で 10 例（9.8%）であり、プラセボ群で多かった。

最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は反応増悪で、イロプロスト群の 3 例（3.0%）及びプラセボ群の 3 例（2.9%）に認められた。イロプロスト群のその他の 2 例について、1 例（被験者番号 351）は、失神、浮腫及びうっ血性心不全により、他の 1 例（被験者番号 60）は吸入後の咳嗽増加により治験薬の投与を中止した。なお、治験薬の投与中止の理由が死亡であった被験者数は、イロプロスト群 0 例、プラセボ群 3 例であった（表 2.7.6.17-3）。

表 2.7.6.17-30　治験薬の投与中止に至った有害事象（SAF）

HARTS Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)
Any event		5 (5.0)	10 (9.8)
Aggravation reaction	反応増悪	3 (3.0)	3 (2.9)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (1.0)	2 (2.0)
Syncope	失神	1 (1.0)	0
Hypotension	低血圧 NOS	1 (1.0)	0
Edema	浮腫	1 (1.0)	1 (1.0)
Cough increased	咳嗽増加	1 (1.0)	0
Sepsis	敗血症	0	1 (1.0)
Shock	ショック	0	1 (1.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (1.0)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.0)
Heart arrest	心停止	0	1 (1.0)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	0	1 (1.0)
Hematemesis	吐血	0	1 (1.0)
Nausea	悪心	0	1 (1.0)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (1.0)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.0)
Chest pain	胸痛 NEC	0	1 (1.0)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAF: safety population

Note: events are given as HARTS Text English.

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 162

表 2.7.6.17-31 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（SAF）

Subject No.	Age (years)	HARTS Events		Duration of medication (day)	Intensity of AE	Relationship to study medication*
Iloprost treated						
28	27	Hypotension	低血圧 NOS	0	moderate	unlikely
		Aggravation reaction	反応増悪	0	severe	unlikely
55	67	Aggravation reaction	反応増悪	68	severe	unlikely
60	46	Cough increased	咳嗽増加	87	moderate	possible
254	68	Aggravation reaction	反応増悪	57	moderate	unlikely
351	22	Syncope	失神	44	severe	possible
		Edema	浮腫		moderate	possible
		Congestive heart failure	うっ血性心不全		severe	unlikely
Placebo treated						
11	33	Aggravation reaction	反応増悪	45	severe	possible
30	34	Aggravation reaction	反応増悪	69	moderate	possible
		Tachycardia	頻脈		mild	possible
		Hypoxia	低酸素症		mild	possible
123	23	Congestive heart failure	うっ血性心不全	68	severe	not related
		Edema	浮腫		severe	not related
201	62	Pulmonary embolus	肺塞栓症	77	moderate	unlikely
239	68	Nausea	悪心	53	moderate	unlikely
		Congestive heart failure	うっ血性心不全		moderate	not related
253	38	Chest pain	胸痛 NEC	44	moderate	unlikely
256	54	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	4	severe	possible
267	52	Aggravation reaction	反応増悪	35	severe	unlikely
387	70	Hematemesis	吐血	91	severe	unlikely
		Sepsis	敗血症		ND/UNK/NA	not related
		Shock	ショック		ND/UNK/NA	not related
442	60	Heart arrest	心停止	71	severe	not related
		Respiratory disorder	呼吸障害		severe	not related

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined / unknown / not available, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, SAF: safety population

* as judged by the reporting investigator

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Appendix 16.2.1 Table DP.4, Appendix 16.2.7 Report 24b

2.7.6.17.2.3.8　特に注目する有害事象（第 12 週までに発現）

失神

第 12 週までに、イロプロスト群の 8 例（7.9%）、プラセボ群の 5 例（4.9%）で失神が認められた（5.3.5.1.5　A02997/Table 144）。このうち、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」の失神は、イロプロスト群の 4 例（4.0%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）に認められた（5.3.5.1.5　A02997/Table 158）。

重篤な失神はイロプロスト群の 5 例（5.0%）で発現し、プラセボ群での発現はなかった。5 例のうち 3 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。フォローアップ期において、重篤な失神がイロプロスト群及びプラセボ群の各 1 例に新たに発現した。プラセボ群の 1 例は、非盲検下でのイロプロスト吸入期間中の発現であった。計 7 例に 8 件の重篤な失神が発現したが、すべてイロプロスト投与下であり、血行力学的に急性効果のトラフが予想される吸入後の 2～9 時間後に発現した（5.3.5.1.5　A02997/Table 170）。

その他の特に注目する有害事象

その他の特に注目する有害事象として、局所での作用又は血小板阻害作用や血圧低下作用などの既知の薬理学的特性によるイロプロスト吸入剤のリスクの可能性を検討した。

呼吸器系の有害事象として、咳嗽増加（イロプロスト群 39 例、プラセボ群 26 例）の発現が最も多かった（表 2.7.6.17-32）。咳嗽増加は局所での刺激に起因する可能性があり、感染症とは明らかに一致しなかった。

イロプロスト群では SAE として肺炎が 2 例に発現したが、このうちの 1 例は再発性の胸部感染を合併しており、マイコバクテリウム陽性であった。別の 1 例は PH の悪化が認められた被験者であった。

表 2.7.6.17-32　注目する有害事象：呼吸器系の有害事象の発現被験者数 －第 12 週まで（投与期）（SAF）

Events (HARTS)		Treatment	N	AEs	Drug-related AEs [a]	SAEs
Cough increased	咳嗽増加	Iloprost	101	39	33	0
		Placebo	102	26	18	0
Bronchitis	気管支炎	Iloprost	101	6	2	1
		Placebo	102	5	0	0
Pneumonia	肺炎	Iloprost	101	4	1	2
		Placebo	102	1	0	0
Upper respiratory infection	上気道感染	Iloprost	101	3	0	0
		Placebo	102	6	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	Iloprost	101	3	0	0
		Placebo	102	1	0	0
Voice alteration	音声変調	Iloprost	101	2	2	0
		Placebo	102	2	1	0
Rhinitis	鼻炎	Iloprost	101	2	1	0
		Placebo	102	0	0	0
Asthma	喘息	Iloprost	101	1	1	0
		Placebo	102	0	0	0

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, SAF: safety population

a: This includes AEs rated as having a definite, probable and possible relationship to the study medication by the investigators

引用元：5.3.5.1.5　A02997/TT 72, Table 150, 154, 158

出血に関連する有害事象として、鼻出血（イロプロスト群 6 例、プラセボ群 5 例）の発現が最も多かった（表 2.7.6.17-33）。

本試験では被験者の 80%以上で抗凝固薬が併用されていたが、出血の全般的な発現割合は高くなかった。喀血が 7 例に発現したが、このうち抗凝固薬を併用していなかったのは 2 例（イロプロスト群及びプラセボ群で各 1 例）であった。SAE としてイロプロスト群で鼻出血（1 例）が報告された。

表 2.7.6.17-33　特に注目する有害事象：出血の発現被験者－第 12 週まで（投与期）（SAF）

Events (HARTS)		Treatment	N	AEs	Drug-related AEs [a]	SAEs
Epistaxis	鼻出血	Iloprost	101	6	3	1
		Placebo	102	5	1	0
Hemoptysis	喀血	Iloprost	101	5	2	0
		Placebo	102	2	1	1
Hemorrhage	出血	Iloprost	101	3	1	0
		Placebo	102	3	1	0
Eye hemorrhage	眼出血	Iloprost	101	1	0	0
		Placebo	102	1	0	0
Hematemesis	吐血	Iloprost	101	0	0	0
		Placebo	102	1	0	1

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, SAF: safety population

a: This includes AEs rated as having a definite, probable and possible relationship to the study medication by the investigators

引用元：5.3.5.1.5　A02997/TT 73, Table 150, 154, 158

心血管系の有害事象として、低血圧 NOS（イロプロスト群 11 例、プラセボ群 6 例）及び胸痛 NEC（8 例、9 例）の発現が最も多かった（表 2.7.6.17-34）。

反応増悪、呼吸困難、うっ血性心不全、心不全などの、疾患の進行を示す徴候の発現は、イロプロスト群とプラセボ群で同程度であった。イロプロスト群では 11 例で低血圧 NOS が報告され、このうちの 6 例では血管拡張薬及び利尿薬が併用されていた。イロプロスト群の 2 例では、SAE として低血圧 NOS が発現し、このうち 1 例ではカルシウム拮抗薬と房室ブロックに関連しており、他の 1 例では投与前のカテーテル検査中の発現であった。

表 2.7.6.17-34　特に注目する有害事象：心血管系の有害事象の発現被験者数 －第 12 週まで（投与期）（SAF）

Events (HARTS)		Treatment	N	AEs	Drug-related AEs [a]	SAEs
Hypotension	低血圧 NOS	Iloprost	101	11	5	2
		Placebo	102	6	4	1
Chest pain	胸痛 NEC	Iloprost	101	8	1	2
		Placebo	102	9	0	2
Aggravation reaction	反応増悪	Iloprost	101	8	0	4
		Placebo	102	6	3	5
Dyspnea	呼吸困難	Iloprost	101	6	1	2
		Placebo	102	6	0	2
Congestive heart failure	うっ血性心不全	Iloprost	101	4	0	3
		Placebo	102	9	0	8
Chest pain substernal	胸骨下痛	Iloprost	101	2	2	0
		Placebo	102	1	1	0
Heart failure	心不全	Iloprost	101	1	0	1
		Placebo	102	1	0	0

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event, SAF: safety population

a: This includes AEs rated as having a definite, probable and possible relationship to the study medication by the investigators

引用元：5.3.5.1.5　A02997/TT 74, Table 150, 154, 158

局所での有害事象として、舌痛（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 0 例）の発現が最も多かった（表 2.7.6.17-35）。

局所での作用として、イロプロストの吸入で局所刺激が発現する可能性があるが、これらの発現割合は高くなく、SAE として報告された事象はなかった。

表 2.7.6.17-35　特に注目する有害事象：局所での有害事象の発現被験者数 －第 12 週まで（投与期）（SAF）

Events (HARTS)		Treatment	N	AEs	Drug-related AEs [a]	SAEs
Tongue pain	舌痛	Iloprost	101	4	3	0
		Placebo	102	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	Iloprost	101	2	0	0
		Placebo	102	1	1	0
Taste perversion	味覚倒錯	Iloprost	101	1	1	0
		Placebo	102	1	1	0

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, SAF: safety population

a: This includes AEs rated as having a definite, probable and possible relationship to the study medication by the investigators

引用元：5.3.5.1.5　A02997/TT 75, Table 150, 154, 158

臨床検査値及び肝機能異常に関連する有害事象として、臨床検査異常（イロプロスト群 7 例、プラセボ群 3 例）の発現が最も多かった（表 2.7.6.17-36）。

肝損傷の被験者はすべて肝うっ血を来した被験者であった。イロプロスト群では SAE として臨床検査異常が 2 例で報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。このうち 1 例はクマリンにより INR が増加した。別の 1 例は、原因不明のクレアチニンキナーゼ及びクレアチニンキナーゼ心筋型の上昇が認められた。1 例で肝機能検査異常に関連する有害事象が治験薬と関連のある有害事象とされたが、基礎疾患に関連する可能性が考えられた。

表 2.7.6.17-36　特に注目する有害事象：臨床検査値及び肝機能異常に関連する有害事象の発現被験者数－第 12 週まで（投与期）（SAF）

Events (HARTS)		Treatment	N	AEs	Drug-related AEs [a]	SAEs
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	Iloprost	101	7	0	2
		Placebo	102	3	0	0
Gamma-GT increased	γ－GT 増加	Iloprost	101	6	0	0
		Placebo	102	3	0	0
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	Iloprost	101	6	0	0
		Placebo	102	1	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	Iloprost	101	4	0	0
		Placebo	102	5	1	0
Bilirubinemia	ビリルビン血症	Iloprost	101	3	0	0
		Placebo	102	3	1	0
Hepatomegaly	肝腫大	Iloprost	101	2	0	0
		Placebo	102	4	0	0
Liver damage	肝損傷	Iloprost	101	2	1	0
		Placebo	102	1	0	0
Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	Iloprost	101	1	0	0
		Placebo	102	1	0	0
SGOT increased	血清 GOT 増加	Iloprost	101	1	1	0
		Placebo	102	0	0	0

AE: adverse event, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, SAF: safety population, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase

a: This includes AEs rated as having a definite, probable and possible relationship to the study medication by the investigators

引用元：5.3.5.1.5　A02997/TT 76, Table 150, 154, 158

2.7.6.17.2.3.9　臨床検査値

ベースラインにおいていくつかの臨床検査値の平均値が基準値の範囲外であった。

臨床検査の各パラメータの平均値に関して、いずれの投与群においても、試験期間を通して特に変化の傾向は認められなかった。

第 12 週までにイロプロスト群でプラセボ群よりも多くみられた臨床検査値異常の有害事象は、アルカリホスファターゼ増加(イロプロスト群 5.9%、プラセボ群 1.0%)及びγ－GT 増加(5.9%、2.9%）であった。血清 GOT 増加はイロプロスト群の 1.0%で認められたが、プラセボ群では認められなかった。両投与群の 3%でビリルビン血症が、両投与群の 2%で高カリウム血症が有害事象として報告された。肝機能検査異常の有害事象（通常、数種類の肝機能パラメータ値の異常）の発現割合は、イロプロスト群（4.0%）ではプラセボ群（4.9%）よりもわずかに低かった。低カリウム血症は、イロプロスト群の 2.0%及びプラセボ群の 2.9%で報告された。高ナトリウム血症はプラセボ群でのみ報告された。

イロプロスト群において、血清 GOT 増加以外の臨床検査値異常の有害事象は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連性は考えにくい」又は「関連なし」と判定された。

2.7.6.17.2.3.10　バイタルサイン

有害事象として報告されたバイタルサインの異常で、最もよくみられたものは、低血圧 NOS、失神、動悸及び高血圧（イロプロスト群での発現割合は 3.0～10.9%）であり、プラセボ群よりもイロプロスト群で多く認められた。その他に第 12 週までに有害事象として報告されたバイタルサインの異常は、イロプロスト群で報告された不整脈、徐脈、上室性頻脈及び体重増加（各 1 例）、並びにプラセボ群で報告された心停止、ショック及び体重減少（各 1 例）であった。

低血圧 NOS はイロプロスト群で最もよくみられた有害事象であった（イロプロスト群 11 例、プラセボ群 6 例）。体位性低血圧はイロプロスト群の 1 例及びプラセボ群の 2 例に認められた。

各評価日における血圧（拡張期／収縮期）及び脈拍数を表 2.7.6.17-37 に示す。

ベースラインの収縮期血圧の平均値±SD は、イロプロスト群 117.0±16.0mmHg（範囲：88～160mmHg、中央値:115.0mmHg)、プラセボ群 115.5±16.5mmHg(範囲:85～160mmHg、中央値:113.0mmHg)であった。ベースラインの拡張期血圧の平均値±SD は、イロプロスト群 76.0±11.3mmHg（範囲：50～110mmHg、中央値：75.0mmHg）、プラセボ群 74.2±11.3mmHg（範囲：36～100mmHg、中央値：73.5mmHg)であった。また、ベースラインの脈拍数の平均値±SD は、イロプロスト群 82.8±11.4bpm（範囲：60～132bpm、中央値：80.0bpm）、プラセボ群 80.8±11.8bpm（範囲：59～120bpm、中央値：80.0bpm）であった。ベースラインの血圧（拡張期／収縮期）及び脈拍数はイロプロスト群とプラセボ群で同程度であった。

両投与群において、吸入前の血圧及び脈拍数の平均値に、試験期間を通して特に変化は認められなかった。吸入後、プラセボ群では血圧の平均値に特に変化は認められなかったが、イロプロスト群では収縮期及び拡張期血圧の平均値にわずかな低下が認められた。イロプロスト群で血圧の平均値の低下が最も顕著だったのは第 1 日であった。吸入後の脈拍数の平均値には、両投与群共に特に変化は認められなかった。

表 2.7.6.17-37 各評価日におけるバイタルサイン（SAF）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Baseline							
Diastolic BP (mmHg)	Iloprost	101	76.0	11.3	50	75.0	110
	Placebo	102	74.2	11.3	36	73.5	100
Systolic BP (mmHg)	Iloprost	101	117.0	16.0	88	115.0	160
	Placebo	102	115.5	16.5	85	113.0	160
Heart rate (bpm)	Iloprost	100	82.8	11.4	60	80.0	132
	Placebo	102	80.8	11.8	59	80.0	120
Day 1 Before							
Diastolic BP (mmHg)	Iloprost	101	73.7	11.0	50	73.0	100
	Placebo	102	74.3	12.6	50	71.0	112
Systolic BP (mmHg)	Iloprost	101	114.5	14.3	85	113.0	150
	Placebo	102	115.4	17.2	80	111.0	160
Heart rate (bpm)	Iloprost	100	84.0	12.4	57	84.0	135
	Placebo	102	82.4	14.3	52	80.0	125
Day 1 After							
Diastolic BP (mmHg)	Iloprost	101	71.8	10.7	45	70.0	96
	Placebo	102	74.9	14.0	53	75.0	157
Systolic BP (mmHg)	Iloprost	101	110.9	14.9	80	110.0	150
	Placebo	102	113.6	18.6	65	112.5	202
Heart rate (bpm)	Iloprost	100	83.6	13.6	51	83.0	127
	Placebo	102	82.3	13.7	56	81.5	123
Week 4 Before							
Diastolic BP (mmHg)	Iloprost	97	75.3	12.1	48	75.0	103
	Placebo	96	77.2	11.1	59	78.5	112
Systolic BP (mmHg)	Iloprost	97	115.1	15.3	80	115.0	170
	Placebo	97	117.2	16.1	86	115.0	164
Heart rate (bpm)	Iloprost	95	84.3	13.3	59	82.0	120
	Placebo	98	82.0	13.2	52	83.5	110
Week 4 After							
Diastolic BP (mmHg)	Iloprost	97	73.9	12.1	38	76.0	100
	Placebo	94	76.5	10.7	56	76.0	117
Systolic BP (mmHg)	Iloprost	97	114.4	15.5	75	114.0	154
	Placebo	94	115.1	16.1	85	113.0	172
Heart rate (bpm)	Iloprost	96	84.9	13.7	60	85.0	128
	Placebo	95	83.5	12.7	50	82.0	115

表 2.7.6.17-37　各評価日におけるバイタルサイン（SAF）（続き）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 8 Before							
Diastolic BP	Iloprost	99	78.1	11.8	55	80.0	120
(mmHg)	Placebo	87	77.6	11.4	55	76.0	114
Systolic BP	Iloprost	99	118.8	16.2	90	120.0	165
(mmHg)	Placebo	87	116.4	14.3	85	115.0	150
Heart rate	Iloprost	98	82.4	13.9	52	80.0	132
(bpm)	Placebo	87	83.6	11.8	58	84.0	117
Week 8 After							
Diastolic BP	Iloprost	96	75.2	10.9	50	75.0	115
(mmHg)	Placebo	87	77.1	9.9	57	78.0	101
Systolic BP	Iloprost	96	115.4	16.7	84	114.0	161
(mmHg)	Placebo	87	117.7	17.0	80	118.0	170
Heart rate	Iloprost	96	83.2	12.6	60	82.0	126
(bpm)	Placebo	88	83.7	12.2	53	84.0	115
Week 12 Before							
Diastolic BP	Iloprost	94	75.7	12.7	42	76.0	110
(mmHg)	Placebo	85	75.5	12.5	50	75.0	120
Systolic BP	Iloprost	94	116.6	18.1	70	112.0	176
(mmHg)	Placebo	86	114.7	18.0	75	110.0	170
Heart rate	Iloprost	91	82.1	12.3	51	80.0	128
(bpm)	Placebo	84	83.7	12.4	60	84.0	120
Week 12 After							
Diastolic BP	Iloprost	93	72.9	12.0	37	72.0	114
(mmHg)	Placebo	79	73.5	12.2	30	70.0	105
Systolic BP	Iloprost	93	114.2	15.4	55	115.0	154
(mmHg)	Placebo	79	113.8	18.2	70	110.0	195
Heart rate	Iloprost	92	82.9	13.6	43	84.0	124
(bpm)	Placebo	78	83.4	11.8	54	82.0	110

BP: blood pressure, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety population, SD: standard deviation

Note: before = before inhalation, after = after inhalation

引用元：5.3.5.1.5　A02997/Table 181

2.7.6.17.2.3.11　身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

ECG 所見について、ベースラインでイロプロスト群の 95／101 例及びプラセボ群の 98／102 例で異常がみられ、肺性 P 波はイロプロスト群の 53／101 例及びプラセボ群の 51／102 例で認められた。その他の異常は特定されなかった。第 12 週では、イロプロスト群の 84／101 例及びプラセボ群の 81／100 例で異常がみられ、肺性 P 波はイロプロスト群の 11／101 例及びプラセボ群の 8／100 例で認められた（5.3.5.1.5　A02997/Table 177, 178）。

胸部 X 線検査について、ベースラインでイロプロスト群の 95／101 例及びプラセボ群の 95／102 例に異常がみられた。主な異常として、両投与群で enlarged pulmonary segment（イロプロスト群 87／101 例、プラセボ群 85／102 例）が認められた。第 12 週では、イロプロスト群の 86／101 例及びプラセボ群の 79／100 例で異常がみられ、enlarged pulmonary segment はイロプロスト群の 11／101 例及びプラセボ群の 7／100 例で認められた（5.3.5.1.5　A02997/Table 179, 180）。

両投与群においてベースラインから第 12 週の吸入前までに、肺機能検査の平均値に特に変化は認められなかった。ベースライン値の不均衡も認められなかった。ベースラインにおいて、肺活量の平均値はイロプロスト群で 92.2%、プラセボ群で 88.6%、FEV_1 の平均値はイロプロスト群で 83.6%、プラセボ群で 82.1%、全肺気量の平均値はイロプロスト群で 95.9%、プラセボ群で 92.8%であった。第 12 週の吸入前では、肺活量の平均値はイロプロスト群で 91.1%、プラセボ群で 87.8%、FEV_1 の平均値はイロプロスト群で 81.4%、プラセボ群で 82.0%、全肺気量の平均値はイロプロスト群で 94.3%、プラセボ群で 92.6%であった。ベースラインのガス分圧に関しては、PO_2 の平均値はイロプロスト群で 68.22mmHg、プラセボ群で 65.75mmHg、PCO_2 の平均値はイロプロスト群で 31.65mmHg、プラセボ群で 32.11mmHg であった。第 12 週の吸入前では、PO_2 の平均値はイロプロスト群で 67.91mmHg、プラセボ群で 64.25mmHg、PCO_2 の平均値はイロプロスト群で 31.62mmHg、プラセボ群で 31.01mmHg であった（5.3.5.1.5　A02997/Table 183）。

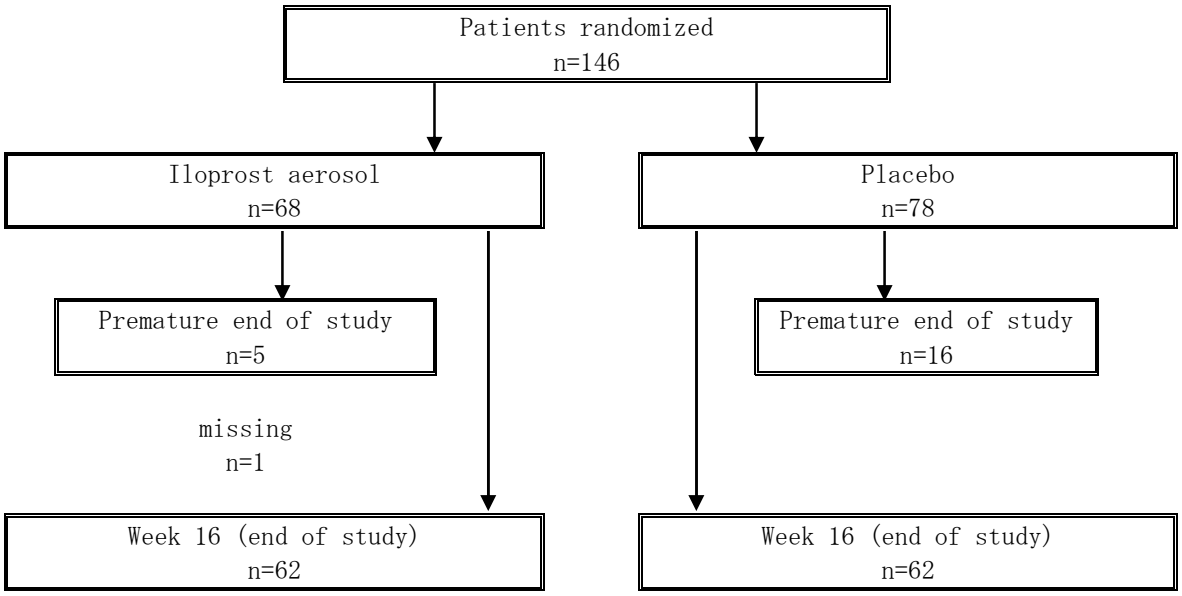
体重については、第 16 週までに特に変化は認められなかった。

2.7.6.17.3　PAH 部分集団（追加解析）の結果

2.7.6.17.3.1　被験者の背景

2.7.6.17.3.1.1　被験者の内訳

無作為割付けされた全被験者 203 例のうち、146 例（イロプロスト群 68 例、プラセボ群 78 例）が PAH の被験者であった。PAH 部分集団では、124 例（62 例、62 例）が試験を完了した（図 2.7.6.17-4）。



引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/26

図 2.7.6.17-4　被験者の内訳（ITT：PAH 部分集団）

2.7.6.17.3.1.2　　試験中止理由の内訳

試験を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.17-38 に示す。

PAH 部分集団では、合計 21 例（イロプロスト群 5 例、プラセボ群 16 例）が試験を中止した。試験中止の理由は、治験薬の投与中止が 10 例（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 6 例）と最も多かった。

表 2.7.6.17-38　試験を中止した被験者の内訳（ITT：PAH 部分集団）

	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Premature discontinuation of study	5 (7.4)	16 (20.5)	21 (14.4)
due to: - discontinuation of study medication	4 (5.9)	6 (7.7)	10 (6.8)
- lost to follow up	0	0	0
- death	0	4 (5.1)	4 (2.7)
- withdrawal of consent	0	2 (2.6)	2 (1.4)
- other	1 (1.5)	4 (5.1)	5 (3.4)

ITT: intent to treat, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/26

治験薬の投与を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.17-39 に示す。

PAH 部分集団では、合計 16 例（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 12 例）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由は、有害事象が 6 例（2 例、4 例）及び有効性の欠如が 5 例（2 例、3 例）と多かった。

表 2.7.6.17-39　治験薬の投与を中止した被験者の内訳（ITT：PAH 部分集団）

	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Premature discontinuation of study medication	4 (5.9)	12 (15.4)	16 (11.0)
due to: - adverse events	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
- lack of efficacy	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
- withdrawal of consent	0	2 (2.6)	2 (1.4)
- death	0	2 (2.6)	2 (1.4)
- other	0	1 (1.3)	1 (0.7)

ITT: intent to treat, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/6

2.7.6.17.3.1.3　　被験者の取扱い及び解析対象集団

PAH 部分集団の追加解析は ITT を対象に実施した。ITT には 146 例（イロプロスト群 68 例、プラセボ群 78 例）が含まれた。

2.7.6.17.3.1.4　　人口統計学的及びベースライン特性

PAH 部分集団の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.17-40 に示す。

PAH 部分集団では全体集団と同様に、女性（イロプロスト群 66.2%、プラセボ群 69.2%）、白人（100.0%、93.6%）の割合が高かった。平均年齢は、イロプロスト群で 48.7 歳（範囲：20～69 歳）、プラセボ群で 51.8 歳（23～70 歳）であった。また、喫煙習慣がない被験者の割合が両群共に高かった（89.7%、97.4%）。

PAH 部分集団でのベースラインの NYHA 機能分類は、クラスⅢの被験者が 86 例（イロプロスト群 40 例、プラセボ群 46 例）及びクラスⅣの被験者が 60 例（28 例、32 例）であった。また、ベースラインの 6 分間歩行距離の平均値±SD は 324.56±95.96m（イロプロスト群 335.51±98.02m、プラセボ群 314.89±93.69m）であった。

表 2.7.6.17-40　人口統計学的及びベースライン特性（ITT：PAH 部分集団）

		Iloprost	Placebo	Overall
Age	N	68	78	146
(years)	Mean	48.7	51.8	50.4
	SD	14.1	12.0	13.1
	Min	20	23	20
	Median	53.5	54.5	54.0
	Max	69	70	70
Weight	N	68	78	146
(kg)	Mean	71.62	72.27	71.97
	SD	15.61	14.57	15.02
	Min	44.0	47.0	44.0
	Median	70.30	70.65	70.45
	Max	116.5	122.0	122.0
Height	N	68	78	146
(cm)	Mean	166.33	165.16	165.71
	SD	9.39	9.31	9.33
	Min	148.0	143.0	143.0
	Median	165.50	164.00	165.00
	Max	188.0	188.0	188.0
Sex　n (%)	N	68 (100.0)	78 (100.0)	146 (100.0)
	Male	23 (33.8)	24 (30.8)	47 (32.2)
	Female	45 (66.2)	54 (69.2)	99 (67.8)
	UNK	0	0	0

表 2.7.6.17-40 人口統計学的及びベースライン特性（ITT：PAH 部分集団）（続き）

		Iloprost	Placebo	Overall
Ethnic group n (%)	N	68 (100.0)	78 (100.0)	146 (100.0)
	Caucasian	68 (100.0)	73 (93.6)	141 (96.6)
	Black	0	1 (1.3)	1 (0.7)
	Hispanic	0	3 (3.8)	3 (2.1)
	Asian	0	0	0
	Other	0	1 (1.3)	1 (0.7)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Smoking habit n (%)	N	68 (100.0)	78 (100.0)	146 (100.0)
	No	61 (89.7)	76 (97.4)	137 (93.8)
	Yes	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
	ND/UNK/NA	0	0	0
NYHA class n (%)	N	68 (100.0)	78 (100.0)	146 (100.0)
	Ⅰ	0	0	0
	Ⅱ	0	0	0
	Ⅲ	40 (58.8)	46 (59.0)	86 (58.9)
	Ⅳ	28 (41.2)	32 (41.0)	60 (41.1)
6-min walk distance (m)	N	68	77	145
	Mean	335.51	314.89	324.56
	SD	98.02	93.69	95.96
	Min	110.0	84.0	84.0
	Median	338.00	320.00	330.00
	Max	488.0	502.0	502.0
PVR ($dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$)	N	64	74	138
	Mean	1007.594	1048.041	1029.283
	SD	393.132	522.664	465.879
	Min	211.00	330.00	211.00
	Median	973.000	976.500	973.000
	Max	2031.00	3692.00	3692.00
PVRI ($dyn \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^2$)	N	64	74	138
	Mean	1787.406	1831.473	1811.036
	SD	686.894	810.018	753.042
	Min	383.00	599.00	383.00
	Median	1807.500	1761.000	1782.000
	Max	3806.00	5411.00	5411.00

ITT: intent to treat, ND/UNK/NA: not determined / unknown / not available, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation, UNK: unknown

PVRI=PVR x Body surface area

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.1/22, 14.1/24, 14.1/32, 14.1/36, 14.1/133, 14.2/88

2.7.6.17.3.1.5　　PHに対する前治療薬及び併用薬

PAH部分集団では、スクリーニング来院前3年以内に行ったPHに対する治療として、抗凝固療法(76.0%)が最も多く、次いで利尿薬(62.3%)、カルシウム拮抗薬(46.6%)が多かった(5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.1/105)。

また、スクリーニング時の併用薬として抗凝固療法（77.4%）、利尿薬（61.0%）及びカルシウム拮抗薬（41.1%）が多く使用されていた（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/83）。

2.7.6.17.3.1.6　　服薬状況

PAH部分集団での第8日から第12週における1日投与量を表 2.7.6.17-41に示す。

イロプロスト群では、イロプロストの1日投与量の中央値はすべて評価時点（中止時来院を除く）において30.00μgであり、その範囲は12.5～45μgであった。プラセボ群の1日投与量の中央値は各評価時点で30.00μgであり、その範囲は15.0～45.0μgであった。

投与期の第8日から第12週において、イロプロスト群でのイロプロストの1回用量は、被験者の89.6～94.0%において5.0μgであった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/95）。24時間あたりの吸入回数の中央値はすべての評価時点で6回であり、その範囲は5～9回であった。プラセボ群での24時間あたりの吸入回数の中央値はすべての評価時点で6回であり、その範囲は6～9回であった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/97）。

表 2.7.6.17-41　第8日から第12週における1日投与量（μg）（ITT：PAH部分集団）

Examination	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Day 8	Iloprost	67	35.82	8.54	15.0	30.00	45.0
	Placebo	77	37.01	7.92	15.0	30.00	45.0
	Overall	144	36.46	8.21	15.0	30.00	45.0
Week 4	Iloprost	67	35.26	9.33	15.0	30.00	45.0
	Placebo	75	37.20	7.94	15.0	30.00	45.0
	Overall	142	36.29	8.64	15.0	30.00	45.0
Week 8	Iloprost	66	36.06	8.56	15.0	30.00	45.0
	Placebo	70	36.93	7.91	15.0	30.00	45.0
	Overall	136	36.51	8.21	15.0	30.00	45.0
Week 12	Iloprost	65	35.73	9.06	12.5	30.00	45.0
	Placebo	66	36.59	7.95	15.0	30.00	45.0
	Overall	131	36.16	8.50	12.5	30.00	45.0

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/99

2.7.6.17.3.1.7　　服薬コンプライアンス

PAH 部分集団での服薬コンプライアンス（第 8 日～第 12 週）は、全体で 84.6～92.4%と高く、イロプロスト群の 85.1～95.4%及びプラセボ群の 84.2～94.8%で治験実施計画書の規定どおりの 1 日投与量が投与された（表 2.7.6.17-42）。

表 2.7.6.17-42　服薬コンプライアンス（ITT：PAH 部分集団）

	Iloprost N=68		Placebo N=78		Overall N=146	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Day 8	67	60 (89.6)	77	73 (94.8)	144	133 (92.4)
Week 4	67	57 (85.1)	76	64 (84.2)	143	121 (84.6)
Week 8	67	58 (86.6)	71	62 (87.3)	138	120 (87.0)
Week 12	65	62 (95.4)	67	60 (89.6)	132	122 (92.4)

ITT: intent to treat, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.1/101

2.7.6.17.3.2　　有効性の結果

2.7.6.17.3.2.1　　有効性主要評価項目

PAH 部分集団における複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合を表 2.7.6.17-43 に示す。

第 12 週における複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合は、イロプロスト群で 19.1%、プラセボ群で 3.8%であり、イロプロスト群ではプラセボ群と比較してレスポンダーの割合が高かった。ベースラインの NYHA 機能分類のクラス別のレスポンダーの割合は、クラスⅢで 10.5%（イロプロスト群 17.5%、プラセボ群 4.3%）、クラスⅣで 11.7%（21.4%、3.1%）であった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/2）。

表 2.7.6.17-43　複合エンドポイントに基づいたレスポンダーの割合（ITT：PAH 部分集団）

Responders	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Week 4	10 (14.7)	3 (3.8)	13 (8.9)
Week 8	12 (17.6)	2 (2.6)	14 (9.6)
Week 12	13 (19.1)	3 (3.8)	16 (11.0)

ITT: intent to treat, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/2, 14.2/21

複合エンドポイントを構成する各基準に該当した被験者数（%）を表 2.7.6.17-44 に示す。

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

表 2.7.6.17-44 複合エンドポイントに関する各項目の要約（ITT：PAH 部分集団）

	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
6-min walk distance ≧10% improvement	29 (42.6)	20 (25.6)	49 (33.6)
Improvement in NYHA class	17 (25.0)	6 (7.7)	23 (15.8)
Deterioration until Week 12	3 (4.4)	8 (10.3)	11 (7.5)
Death until Week 12	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Responder	13 (19.1)	3 (3.8)	16 (11.0)

ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/19

2.7.6.17.3.2.2 有効性副次評価項目

2.7.6.17.3.2.2.1 運動耐容能（6 分間歩行距離）

PAH 部分集団における各評価時点での 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-45 に示す。

各評価時点における 6 分間歩行距離の変化量は、イロプロスト群ではプラセボ群よりも大きかった。第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 31.258m、プラセボ群で－8.778m であり、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善した。

表 2.7.6.17-45 6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び各評価時点における ベースラインからの変化量（ITT：PAH 部分集団）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute values							
Baseline	Iloprost	68	335.510	98.018	110.00	338.000	488.00
	Placebo	78	315.279	93.138	84.00	320.500	502.00
Absolute change to baseline							
Week 4 after	Iloprost	67	27.050	57.825	-103.00	18.000	161.00
	Placebo	76	6.715	65.283	-198.00	4.830	267.00
Week 8 after	Iloprost	66	26.353	77.946	-187.00	19.050	270.00
	Placebo	70	-0.539	67.532	-225.00	1.000	164.00
Week 12 before	Iloprost	61	17.972	76.252	-190.00	20.000	188.80
	Placebo	65	-5.700	70.164	-200.00	0	159.00
Week 12 after	Iloprost	64	31.258	75.943	-165.00	25.000	229.30
	Placebo	65	-8.778	79.416	-250.00	0	172.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD: standard deviation

before = before inhalation, after = after inhalation, change to baseline = post - pre.

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/31, 14.2/33

第12週（吸入後）における6分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値をベースラインの NYHA 機能分類別に比較した場合、クラスⅢではイロプロスト群で 24.005m、プラセボ群で14.121mの延長が、クラスⅣではイロプロスト群で42.572m、プラセボ群で0.978mの延長が認められた（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/33）。

2.7.6.17.3.2.2.2　　主観的運動強度〔Borgスコア（Borg scale）〕

PAH集団における各評価時点での主観的運動強度（Borg スコア）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-46に示す。

イロプロスト群における主観的運動強度(Borgスコア)の変化量の平均値は、第4週に－0.836、第8週に－0.848、第12週（吸入後）に－0.531とわずかに低下したが、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。

表 2.7.6.17-46　主観的運動強度（Borgスコア）のベースライン値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量（ITT：PAH部分集団）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute values							
Baseline	Iloprost	68	13.6	2.6	8	13.0	20
	Placebo	77	13.7	2.8	6	13.0	19
Absolute change to baseline							
Week 4 after	Iloprost	67	-0.836	2.484	-9.00	0	4.00
	Placebo	75	0.293	2.912	-5.00	0	10.00
Week 8 after	Iloprost	66	-0.848	2.868	-11.00	0	5.00
	Placebo	69	0.058	2.999	-12.00	0	9.00
Week 12 before	Iloprost	61	0.180	2.342	-4.00	0	8.00
	Placebo	65	0.415	2.555	-7.00	0	6.00
Week 12 after	Iloprost	64	-0.531	2.417	-8.00	-1.000	6.00
	Placebo	64	0.172	2.920	-7.00	0	10.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD: standard deviation

before: before inhalation, after: after inhalation, change to baseline: post - pre.

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/58, 14.2/60

第12週（吸入後）における主観的運動強度（Borg スコア）のベースラインからの変化量の平均値をベースラインのNYHA機能分類別に比較した場合、クラスⅢではイロプロスト群で－0.513、プラセボ群で 0.171、クラスⅣではイロプロスト群で－0.560、プラセボ群で 0.174 であった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/60）。

2.7.6.17.3.2.2.3　　NYHA機能分類

PAH集団における各評価時点でのNYHA機能分類の変化を表 2.7.6.17-47に示す。

第 12 週における NYHA 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者の割合は、イロプロスト群 17 例（26.1%）でプラセボ群 6 例（9.0%）よりも高かった。第 12 週において、NYHA 機能分類が悪化した被験者は、イロプロスト群ではプラセボ群より少なかった。

表 2.7.6.17-47　第 12 週における NYHA 機能分類のベースラインからの変化（ITT：PAH 部分集団）

Change in NYHA class	Iloprost Week 4 n (%)	Iloprost Week 8 n (%)	Iloprost Week 12 n (%)
improved 2 [a]	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)
improved 1 [b]	11 (16.4)	12 (17.9)	16 (24.6)
unchanged	54 (80.6)	48 (71.6)	44 (67.7)
deteriorated	1 (1.5)	4 (6.0)	4 (6.2)
sum	67 (100.0)	67 (100.0)	65 (100.0)
Change in NYHA class	**Placebo Week 4 n (%)**	**Placebo Week 8 n (%)**	**Placebo Week 12 n (%)**
improved 2 [a]	1 (1.3)	0	0
improved 1 [b]	4 (5.3)	6 (8.5)	6 (9.0)
unchanged	69 (90.8)	59 (83.1)	53 (79.1)
deteriorated	2 (2.6)	6 (8.5)	8 (11.9)
sum	76 (100.0)	71 (100.0)	67 (100.0)

ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension

a: two-class improvement.

b: one-class improvement.

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/29

2.7.6.17.3.2.2.4　　呼吸困難指標

PAH 集団における各評価時点での focal スコア及び transition スコアをそれぞれ表 2.7.6.17-48 及び表 2.7.6.17-49 に示す。

第 12 週におけるイロプロスト群の focal スコアの平均値は 4.846 と高かった。第 12 週における transition スコアは、イロプロスト群で 1.446、プラセボ群で 0.197 であった。

表 2.7.6.17-48　各評価時点における focal スコア（ITT：PAH 部分集団）

Examination	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Baseline	Iloprost	68	4.294	1.901	0	4.000	11.00
	Placebo	78	4.167	1.769	0	4.000	7.00
Week 4	Iloprost	67	4.672	1.761	0	5.000	9.00
	Placebo	75	4.267	1.766	0	4.000	7.00
Week 8	Iloprost	67	4.701	1.801	0	5.000	9.00
	Placebo	71	4.380	1.743	0	5.000	7.00
Week 12	Iloprost	65	4.846	1.787	0	5.000	9.00
	Placebo	66	4.394	1.937	0	5.000	9.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/47

表 2.7.6.17-49　各評価時点における transition スコア（ITT：PAH 部分集団）

Examination	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 4	Iloprost	66	0.848	2.507	-6.00	0	9.00
	Placebo	76	0.434	1.652	-6.00	0	5.00
Week 8	Iloprost	67	0.851	2.856	-7.00	0	9.00
	Placebo	70	0.329	2.308	-6.00	0	6.00
Week 12	Iloprost	65	1.446	2.544	-6.00	0	6.00
	Placebo	66	0.197	2.579	-9.00	0	6.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/50

2.7.6.17.3.2.2.5　血行力学的パラメータ

PAH 部分集団における血行力学的パラメータのベースラインから第 12 週（吸入前）までの変化量及び変化率、並びに第 12 週（吸入直後）までの変化量及び変化率を表 2.7.6.17-50 に示す。

各パラメータについて、第 12 週（吸入前）の変化量及び変化率を評価した結果、イロプロスト群ではほとんどのパラメータでベースライン値を比較的安定して維持していた。プラセボ群では PVR、心拍出量及び SVO_2 の悪化傾向が認められた。

第 12 週（吸入終了時点）における変化は、イロプロスト群では PVR 及び心拍出量の増加が認められ、それぞれの変化の程度はイロプロスト群の方がプラセボ群よりも大きかった。PAPmean の低下は両群でほぼ同程度であった。

表 2.7.6.17-50 血行力学的パラメータの第 12 週（吸入前）におけるベースラインからの変化量及び変化率（トラフでの効果）、並びに第 12 週（吸入直後）におけるベースラインからの変化量及び変化率（ピークでの効果）（ITT：PAH 部分集団）

Item	上段：変化量 下段：変化率	Iloprost (trough [a]) N	Iloprost (trough [a]) Mean (SD)	Iloprost (peak [b]) N	Iloprost (peak [b]) Mean (SD)	Placebo (trough [a]) N	Placebo (trough [a]) Mean (SD)	Placebo (peak [b]) N	Placebo (peak [b]) Mean (SD)
PVR	(dyn･sec･cm^{-5})	54	12.167 (280.303)	50	-244.020 (291.832)	61	112.525 (353.561)	56	-100.964 (280.759)
	(%)	54	4.817 (27.620)	50	-23.219 (21.884)	61	9.401(32.197)	56	-10.484 (29.666)
PVRI	(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	54	21.759 (503.863)	50	-434.520 (537.346)	59	199.085 (580.793)	54	-176.481 (503.623)
	(%)	54	4.854 (27.215)	50	-23.105 (21.983)	59	9.901 (32.093)	54	-10.323 (29.850)
PAPmean	(mmHg)	62	0.205 (7.107)	62	-5.344 (9.274)	64	-0.266 (7.240)	62	-5.452 (7.684)
	(%)	62	1.438 (13.873)	62	-9.980 (17.341)	64	0.347 (14.617)	62	-9.655 (14.060)
CO	(L/min)	61	0.041 (0.858)	60	0.548 (1.125)	62	-0.191 (0.888)	60	0.171 (1.042)
	(%)	61	2.810 (23.605)	60	16.627 (28.875)	62	-4.488 (21.180)	60	5.130 (25.403)
SVO_2	(%)	46	-0.700 (7.921)	46	2.839 (8.543)	46	-3.976 (6.757)	45	0.648 (5.957)
	(%)	46	-0.181 (13.604)	46	5.945 (14.985)	46	-6.632 (11.395)	45	1.149 (10.158)

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

PVRI=PVRxBody surface area

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

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

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/90, 14.2/92

2.7.6.17.3.2.2.6　臨床的悪化

PAH 部分集団では、11 例（7.5%）で PH の臨床的悪化が認められた。内訳はイロプロスト群で 3 例（4.4%）、プラセボ群で 8 例（10.3%）であった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.2/76）。

2.7.6.17.3.2.2.7　死亡率

PAH部分集団では、第12週までに4例(2.7%)が死亡した。内訳はイロプロスト群で1例(1.5%)、プラセボ群で 3 例（3.8%）であった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/50）。

第 16 週までに合計 7 例（4.8%）が死亡した。内訳はイロプロスト群で 2 例（2.9%）、プラセボ群で 5 例（6.4%）であった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/48）。

2.7.6.17.3.2.2.8　臓器移植の必要性

試験期間中に移植を受けた被験者はいなかった。ベースライン時に移植が予定されていた被験者は、イロプロスト群で 6 例及びプラセボ群で 5 例であった。第 12 週の時点で移植が予定されていた被験者は、イロプロスト群の 7 例及びプラセボ群の 6 例であり、わずかに増加した（5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/78）。

2.7.6.17.3.2.2.9　QOL

本試験で得られた QOL データの要約を表 2.7.6.17-51 に示す。

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

表 2.7.6.17-51 ベースライン及び第12週のQOLデータの要約（ITT：PAH部分集団）

Scale	Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
MLHF/PH [a] total score	Baseline	Iloprost	67	56.2062	22.4729	15.000	57.0000	118.36
		Placebo	78	59.0897	28.7100	1.000	57.1364	160.36
	Week 12	Iloprost	65	53.3007	30.4982	5.000	50.0000	168.00
		Placebo	65	57.3706	26.0871	0	57.2727	135.55
MLHF/PH [a] physical score	Baseline	Iloprost	67	26.3582	9.2256	8.000	28.0000	42.000
		Placebo	78	26.0385	10.4477	1.000	26.5000	58.000
	Week 12	Iloprost	65	22.6308	10.4082	4.000	22.0000	46.000
		Placebo	65	24.9077	10.6562	0	27.0000	56.000
MLHF/PH [a] emotional score	Baseline	Iloprost	66	10.4545	6.3323	0	11.0000	24.000
		Placebo	78	11.4188	6.9350	0	10.5000	33.333
	Week 12	Iloprost	65	9.6154	6.4048	0	9.0000	24.000
		Placebo	64	10.8854	6.7897	0	11.0000	24.000
SF-12 [b] physical score	Baseline	Iloprost	59	29.777107	8.741827	12.61595	30.218410	54.01196
		Placebo	64	29.803262	7.879639	14.09208	28.801090	50.39502
	Week 12	Iloprost	55	32.154201	9.087495	12.61595	31.408600	54.58046
		Placebo	52	31.778236	8.450200	20.05054	30.584735	55.92348
SF-12 [b] mental score	Baseline	Iloprost	59	44.5946	12.5649	22.953	46.1378	71.363
		Placebo	64	45.5428	11.8342	17.578	47.9200	66.999
	Week 12	Iloprost	55	49.0690	11.5769	19.072	52.5574	64.915
		Placebo	52	44.3578	12.5110	19.729	44.0924	63.174

表 2.7.6.17-51 ベースライン及び第 12 週の QOL データの要約（ITT：PAH 部分集団）（続き）

Scale	Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
EQ-5D health state [c]	Baseline	Iloprost	65	0.492	0.278	-0.24	0.587	0.88
		Placebo	78	0.550	0.299	-0.18	0.620	1.00
	Week 12	Iloprost	63	0.602	0.266	-0.14	0.689	1.00
		Placebo	64	0.548	0.328	-0.29	0.620	1.00
EQ-5D visual analog scale [d]	Baseline	Iloprost	67	47.284	15.446	16.00	50.000	85.00
		Placebo	77	48.935	16.462	15.00	50.000	95.00
	Week 12	Iloprost	65	54.769	18.872	10.00	55.000	90.00
		Placebo	63	46.254	20.998	5.00	45.000	99.00

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, MLHF/PH: minnesota living with heart failure questionnaire adapted for PH, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD: standard deviation, SF-12: medical outcomes trust short form-12

a: Each item of MLHF/PH is rated on a 6-point scale (0-5; a lower score reflects a better QOL).

b: Each category of SF-12 is rated from 1 to 100 (a higher score reflects a better QOL).

c: 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).

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

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.2/64, 14.2/68, 14.3/108

2.7.6.17.3.3　安全性の結果

2.7.6.17.3.3.1　有害事象

PAH 部分集団における有害事象の集計結果を付表 2.7.6.17-4～付表 2.7.6.17-6 に示す。

2.7.6.17.3.3.2　有害事象の要約

PAH 部分集団における第 12 週及び第 16 週までの有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現割合を表 2.7.6.17-52 に示す。

有害事象の発現割合は、両投与群でほぼ同程度であった。高度の有害事象の発現割合は、第 12 週までがイロプロスト群 23.5%（16 例）、プラセボ群 23.1%（18 例）、第 16 週までがそれぞれ 27.9%（19 例）、28.2%（22 例）であった。SAE の発現割合は、第 12 週までがイロプロスト群 27.9%（19 例）、プラセボ群 21.8%（17 例）、第 16 週までがそれぞれ 29.4%（20 例）、23.1%（18 例）であった。

第 12 週までにイロプロスト群 1 例（1.5%）、プラセボ群 3 例（3.8%）が、第 16 週までにイロプロスト群 2 例（2.9%）、プラセボ群 5 例（6.4%）が死亡した。

表 2.7.6.17-52　有害事象の概要－第 12 週まで（投与期）及び第 16 週まで（試験全体）（ITT：PAH 部分集団）

	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Treatment period			
Subject with any AEs until Week 12	60 (88.2)	68 (87.2)	128 (87.7)
Subject with severe AEs until Week 12	16 (23.5)	18 (23.1)	34 (23.3)
Subject with serious AEs until Week 12	19 (27.9)	17 (21.8)	36 (24.7)
Deaths until Week 12	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Study period			
Subject with any AEs at any time point	63 (92.6)	71 (91.0)	134 (91.8)
Subject with severe AEs at any time point	19 (27.9)	22 (28.2)	41 (28.1)
Subject with serious AEs at any time point	20 (29.4)	18 (23.1)	38 (26.0)
Deaths at any time point	2 (2.9)	5 (6.4)	7 (4.8)

AE: adverse event, ITT: intent to treat, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/2, Table 14.3/4, Table 14.3/5, Table 14.3/18, Table 14.3/20, Table 14.3/22, Table 14.3/48, Table 14.3/50

2.7.6.17.3.3.3　有害事象（第 12 週までに発現）

比較的よくみられる有害事象として、第 12 週までにいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.17-53 に示す。第 12 週までに発現したすべての有害事象を付表 2.7.6.17-4 に、重症度別の有害事象を付表 2.7.6.17-6 に示す。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、咳嗽増加（イロプロスト群 36.8%、プラセボ群 28.2%）、頭痛（27.9%、23.1%）、血管拡張（25.0%、9.0%）、インフルエンザ症候群（19.1%、11.5%）、末梢性浮腫（16.2%、15.4%）、悪心（13.2%、10.3%）、低血圧 NOS（13.2%、6.4%）、下痢（11.8%、12.8%）、背部痛（10.3%、2.6%）、不眠症（10.3%、2.6%）、開口

障害（10.3%、3.8%）、発疹（10.3%、3.8%）及び回転性めまい（7.4%、11.5%）であり、下痢及び回転性めまいを除いていずれもイロプロスト群での発現割合が高かった。イロプロスト群とプラセボ群との発現割合の差が 10%以上であった有害事象は、血管拡張（25.0%、9.0%）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。高度の有害事象のうち、イロプロスト群での発現割合がプラセボ群よりも高く、イロプロスト群で 2 例以上に発現した事象は、失神（イロプロスト群 5.9%、プラセボ群 0%）、反応増悪（4.4%、3.8%）及び下痢（2.9%、1.3%）であった（付表 2.7.6.17-6）。

表 2.7.6.17-53 いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象－第 12 週まで(投与期)(ITT：PAH 部分集団)

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Any event		60 (88.2)	68 (87.2)	128 (87.7)
BODY/ABDO		**7 (10.3)**	**6 (7.7)**	**13 (8.9)**
Abdominal pain	腹痛	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Ascites	腹水	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
BODY/BACK		**7 (10.3)**	**2 (2.6)**	**9 (6.2)**
Back pain	背部痛	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
BODY/GEN		**26 (38.2)**	**28 (35.9)**	**54 (37.0)**
Accidental injury	事故による外傷	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Aggravation reaction	反応増悪	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Asthenia	無力症	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	13 (19.1)	9 (11.5)	22 (15.1)
Infection	感染	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Malaise	倦怠感	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Pain	疼痛	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Surgery	外科手術	0	2 (2.6)	2 (1.4)
BODY/HEAD		**2 (2.9)**	**0**	**2 (1.4)**
Face edema	顔面浮腫	2 (2.9)	0	2 (1.4)
BODY/THOR		**2 (2.9)**	**2 (2.6)**	**4 (2.7)**
Thorax pain	胸郭痛	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
CV/CARD/ARR		**5 (7.4)**	**5 (6.4)**	**10 (6.8)**
Tachycardia	頻脈	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)
CV/CARD/GEN		**3 (4.4)**	**10 (12.8)**	**13 (8.9)**
Congestive heart failure	うっ血性心不全	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Palpitation	動悸	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
CV/GEN		**5 (7.4)**	**7 (9.0)**	**12 (8.2)**
Chest pain	胸痛 NEC	4 (5.9)	6 (7.7)	10 (6.8)
CV/VASC/BP		**11 (16.2)**	**10 (12.8)**	**21 (14.4)**
Hypertension	高血圧	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Hypotension	低血圧 NOS	9 (13.2)	5 (6.4)	14 (9.6)
Postural hypotension	体位性低血圧	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
CV/VASC/GEN		**24 (35.3)**	**14 (17.9)**	**38 (26.0)**
Hemorrhage	出血	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	2 (2.6)	2 (1.4)
Syncope	失神	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Vasodilatation	血管拡張	17 (25.0)	7 (9.0)	24 (16.4)
DIG/BUC		**3 (4.4)**	**3 (3.8)**	**6 (4.1)**
Tongue pain	舌痛	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Tooth disorder	歯の障害	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
DIG/EC		**9 (13.2)**	**11 (14.1)**	**20 (13.7)**
Diarrhea	下痢	8 (11.8)	10 (12.8)	18 (12.3)
DIG/GEN		**17 (25.0)**	**13 (16.7)**	**30 (20.5)**
Anorexia	食欲不振	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Nausea	悪心	9 (13.2)	8 (10.3)	17 (11.6)
Vomiting	嘔吐	5 (7.4)	2 (2.6)	7 (4.8)

表 2.7.6.17-53 いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象－第 12 週まで(投与期)(ITT：PAH 部分集団)（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
DIG/LIV		**6 (8.8)**	**10 (12.8)**	**16 (11.0)**
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Liver damage	肝損傷	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (2.9)	5 (6.4)	7 (4.8)
DIG/OROP		**2 (2.9)**	**2 (2.6)**	**4 (2.7)**
Sore throat	咽喉痛	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
DIG/STOM		**1 (1.5)**	**3 (3.8)**	**4 (2.7)**
Gastritis	胃炎	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
MAN/ENZ		**6 (8.8)**	**3 (3.8)**	**9 (6.2)**
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	4 (5.9)	0	4 (2.7)
Gamma-GT increased	γ－GT 増加	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
MAN/ION/K		**2 (2.9)**	**3 (3.8)**	**5 (3.4)**
Hyperkalemia	高カリウム血症	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hypokalemia	低カリウム血症	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
MAN/ION/O		**1 (1.5)**	**2 (2.6)**	**3 (2.1)**
Hypoxia	低酸素症	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
MAN/PIG		**3 (4.4)**	**1 (1.3)**	**4 (2.7)**
Bilirubinemia	ビリルビン血症	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
MAN/PUR		**2 (2.9)**	**4 (5.1)**	**6 (4.1)**
Gout	痛風	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hyperuricemia	高尿酸血症	0	3 (3.8)	3 (2.1)
MAN/WB		**15 (22.1)**	**17 (21.8)**	**32 (21.9)**
Edema	浮腫	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Peripheral edema	末梢性浮腫	11 (16.2)	12 (15.4)	23 (15.8)
MS/JNT		**3 (4.4)**	**5 (6.4)**	**8 (5.5)**
Arthralgia	関節痛	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
MS/MUS		**7 (10.3)**	**3 (3.8)**	**10 (6.8)**
Muscle cramps	筋痙攣	6 (8.8)	2 (2.6)	8 (5.5)
NER/ANS/PSYM/L		**1 (1.5)**	**2 (2.6)**	**3 (2.1)**
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
NER/ANS/SYM/L		**2 (2.9)**	**4 (5.1)**	**6 (4.1)**
Sweating increased	多汗	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
NER/CNS/B		**21 (30.9)**	**22 (28.2)**	**43 (29.5)**
Depression	うつ病	0	2 (2.6)	2 (1.4)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Insomnia	不眠症	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
Nervousness	神経過敏	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Trismus	開口障害	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Vertigo	回転性めまい	5 (7.4)	9 (11.5)	14 (9.6)
NER/GEN		**19 (27.9)**	**18 (23.1)**	**37 (25.3)**
Headache	頭痛	19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
NER/PNS		**0**	**2 (2.6)**	**2 (1.4)**
Paresthesia	錯感覚	0	2 (2.6)	2 (1.4)
RES/GEN		**31 (45.6)**	**28 (35.9)**	**59 (40.4)**
Cough increased	咳嗽増加	25 (36.8)	22 (28.2)	47 (32.2)
Dyspnea	呼吸困難	6 (8.8)	5 (6.4)	11 (7.5)
Hemoptysis	喀血	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Upper respiratory infection	上気道感染	3 (4.4)	6 (7.7)	9 (6.2)

表 2.7.6.17-53　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象－第 12 週まで（投与期）（ITT：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
RES/LRNX		**1 (1.5)**	**2 (2.6)**	**3 (2.1)**
Voice alteration	音声変調	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
RES/LUNG		**6 (8.8)**	**4 (5.1)**	**10 (6.8)**
Bronchitis	気管支炎	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
Pneumonia	肺炎	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
RES/NASP		**2 (2.9)**	**0**	**2 (1.4)**
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.9)	0	2 (1.4)
RES/NOSE		**5 (7.4)**	**5 (6.4)**	**10 (6.8)**
Epistaxis	鼻出血	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
Rhinitis	鼻炎	2 (2.9)	0	2 (1.4)
SKIN/DERM/ERY		**7 (10.3)**	**3 (3.8)**	**10 (6.8)**
Rash	発疹	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
SKIN/GEN		**5 (7.4)**	**1 (1.3)**	**6 (4.1)**
Pruritus	そう痒症 NOS	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
SKIN/HAIR		**2 (2.9)**	**0**	**2 (1.4)**
Hair disorder	毛髪障害	2 (2.9)	0	2 (1.4)
UG/UT/GEN		**0**	**3 (3.8)**	**3 (2.1)**
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (3.8)	3 (2.1)

GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension

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

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/18

2.7.6.17.3.3.4　　治験薬と関連のある有害事象（第 12 週までに発現）

第 12 週までに発現した有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合 2%以上の「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」の有害事象を表 2.7.6.17-54 に示す。また、第 12 週までに発現したすべての有害事象を治験薬との因果関係別に付表 2.7.6.17-5 に示す。

「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」の有害事象について、咳嗽増加（イロプロスト群 32.4%、プラセボ群 17.9%）、頭痛（26.5%、15.4%）、血管拡張（23.5%、9.0%）、開口障害（10.3%、3.8%）及び悪心（8.8%、5.1%）の発現割合が高かった。

表 2.7.6.17-54 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（発現割合 2%以上）
－第 12 週まで（投与期）（ITT：PAH 部分集団）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Any event		possible	19 (27.9)	21 (26.9)	40 (27.4)
		probable	22 (32.4)	15 (19.2)	37 (25.3)
		definite	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
BODY/GEN					
Aggravation reaction	反応増悪	possible	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		probable	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Asthenia	無力症	possible	1 (1.5)	4 (5.1)	5 (3.4)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
CV/CARD/GEN					
Palpitation	動悸	possible	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		definite	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/VASC/BP					
Hypotension	低血圧 NOS	possible	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
CV/VASC/GEN					
Syncope	失神	possible	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Vasodilatation	血管拡張	possible	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		probable	10 (14.7)	4 (5.1)	14 (9.6)
		definite	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
DIG/BUC					
Tongue pain	舌痛	possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
DIG/EC					
Diarrhea	下痢	possible	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
DIG/GEN					
Nausea	悪心	possible	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
MAN/WB					
Peripheral edema	末梢性浮腫	possible	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
NER/CNS/B					
Dizziness	浮動性めまい	possible	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Insomnia	不眠症	possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Trismus	開口障害	possible	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		probable	4 (5.9)	0	4 (2.7)
		definite	0	2 (2.6)	2 (1.4)
Vertigo	回転性めまい	possible	1 (1.5)	4 (5.1)	5 (3.4)

表 2.7.6.17-54　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（発現割合 2%以上）－第 12 週まで（投与期）（ITT：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
NER/GEN					
Headache	頭痛	possible	9 (13.2)	6 (7.7)	15 (10.3)
		probable	8 (11.8)	4 (5.1)	12 (8.2)
		definite	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
RES/GEN					
Cough increased	咳嗽増加	possible	11 (16.2)	7 (9.0)	18 (12.3)
		probable	9 (13.2)	5 (6.4)	14 (9.6)
		definite	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
RES/LUNG					
Bronchitis	気管支炎	possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
SKIN/DERM/ERY					
Rash	発疹	possible	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/GEN					
Pruritus	そう痒症 NOS	possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension

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

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/27

2.7.6.17.3.3.5　　死亡

PAH 部分集団では、イロプロスト群の 2 例（被験者番号 28 及び 245）及びプラセボ群の 5 例（被験者番号 31、123、239、257 及び 442）の合計 7 例が試験中に死亡した（表 2.7.6.17-28）。

試験終了後に死亡した 3 例（被験者番号 19、106 及び 124）はいずれも PAH を有する被験者であった（表 2.7.6.17-28）。

2.7.6.17.3.3.6　　重篤な有害事象（第 12 週までに発現）

第 12 週までの SAE の発現割合を表 2.7.6.17-55 に示す。

第 12 週までに、SAE がイロプロスト群の 19 例（27.9%）及びプラセボ群の 17 例（21.8%）に発現した。イロプロスト群で発現割合が最も高かった SAE は、反応増悪〔イロプロスト群 5.9%（4 例）、プラセボ群 5.1%（4 例）〕及び失神〔イロプロスト群 5.9%（4 例）、プラセボ群（0 例）〕であった。これらの事象以外にイロプロスト群で発現割合が 5%を超える SAE はみられなかった。

第 12 週までに、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」とされた SAE は、イロプロスト群 4 例（被験者番号 14、20、104、351）、プラセボ群 3 例（被験者番号 11、30、177）に認められた（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 33）。

表 2.7.6.17-55 重篤な有害事象－第12週まで（投与期）（ITT：PAH部分集団）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Any event		19 (27.9)	17 (21.8)	36 (24.7)
BODY/ABDO		**1 (1.5)**	**0**	**1 (0.7)**
Abdominal pain	腹痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)
BODY/BACK		**1 (1.5)**	**0**	**1 (0.7)**
Back pain	背部痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)
BODY/GEN		**5 (7.4)**	**6 (7.7)**	**11 (7.5)**
Aggravation reaction	反応増悪	4 (5.9)	4 (5.1)	8 (5.5)
Infection	感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Surgery	外科手術	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/ARR		**3 (4.4)**	**2 (2.6)**	**5 (3.4)**
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Tachycardia	頻脈	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
CV/CARD/COND		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Heart arrest	心停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/COR		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Angina pectoris	狭心症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/GEN		**1 (1.5)**	**6 (7.7)**	**7 (4.8)**
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (1.5)	6 (7.7)	7 (4.8)
CV/GEN		**1 (1.5)**	**1 (1.3)**	**2 (1.4)**
Chest pain	胸痛 NEC	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
CV/VASC/BP		**2 (2.9)**	**0**	**2 (1.4)**
Hypertension	高血圧	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Hypotension	低血圧 NOS	1 (1.5)	0	1 (0.7)
CV/VASC/GEN		**5 (7.4)**	**0**	**5 (3.4)**
Cerebral infarct	脳梗塞	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Syncope	失神	4 (5.9)	0	4 (2.7)
DIG/BUC		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Tooth disorder	歯の障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)
DIG/EC		**1 (1.5)**	**0**	**1 (0.7)**
Diarrhea	下痢	1 (1.5)	0	1 (0.7)
DIG/GB		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
DIG/GEN		**2 (2.9)**	**1 (1.3)**	**3 (2.1)**
Nausea	悪心	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Vomiting	嘔吐	1 (1.5)	0	1 (0.7)
DIG/STOM		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Gastritis	胃炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ION		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Electrolyte abnormality	電解質異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ION/O		**0**	**2 (2.6)**	**2 (1.4)**
Hypoxia	低酸素症	0	2 (2.6)	2 (1.4)
MAN/WB		**0**	**2 (2.6)**	**2 (1.4)**
Edema	浮腫	0	2 (2.6)	2 (1.4)
NER/CNS/B		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Convulsion	痙攣	0	1 (1.3)	1 (0.7)
RES/GEN		**2 (2.9)**	**3 (3.8)**	**5 (3.4)**
Dyspnea	呼吸困難	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)

表 2.7.6.17-55 重篤な有害事象－第 12 週まで（投与期）（ITT：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Event		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
RES/LUNG		**3 (4.4)**	**1 (1.3)**	**4 (2.7)**
Bronchitis	気管支炎	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Lung edema	肺水腫	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	2 (2.9)	0	2 (1.4)
RES/NOSE		**1 (1.5)**	**0**	**1 (0.7)**
Epistaxis	鼻出血	1 (1.5)	0	1 (0.7)
RES/PLRA		**2 (2.9)**	**0**	**2 (1.4)**
Pleural disorder	胸膜障害	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Pleural effusion	胸水	1 (1.5)	0	1 (0.7)
UG/UT/K/F		**0**	**1 (1.3)**	**1 (0.7)**
Acute kidney failure	急性腎不全	0	1 (1.3)	1 (0.7)

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

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

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.3/20

2.7.6.17.3.3.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.17-56 に示す。

PAH 部分集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、イロプロスト群で 3 例（4.4%）及びプラセボ群で 5 例（6.4%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.17-57 に示す。

表 2.7.6.17-56 治験薬の投与中止に至った有害事象（ITT：PAH 部分集団）

HARTS Event	有害事象名	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)
Any event		3 (4.4)	5 (6.4)
Aggravation reaction	反応増悪	2 (2.9)	2 (2.6)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (1.5)	2 (2.6)
Syncope	失神	1 (1.5)	0
Hypotension	低血圧 NOS	1 (1.5)	0
Edema	浮腫	1 (1.5)	1 (1.3)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.3)
Heart arrest	心停止	0	1 (1.3)
Nausea	悪心	0	1 (1.3)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (1.3)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.3)

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

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.3/31

表 2.7.6.17-57 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ITT：PAH 部分集団）

Subject No.	Age (years)	HARTS Events		Duration of medication (day)	Intensity of AE	Relationship to study medication*
Iloprost treated						
28	27	Hypotension	低血圧 NOS	0	moderate	unlikely
		Aggravation reaction	反応増悪	0	severe	unlikely
55	67	Aggravation reaction	反応増悪	68	severe	unlikely
351	22	Syncope	失神	44	severe	possible
		Edema	浮腫		moderate	possible
		Congestive heart failure	うっ血性心不全		severe	unlikely
Placebo treated						
11	33	Aggravation reaction	反応増悪	45	severe	possible
30	34	Aggravation reaction	反応増悪	69	moderate	possible
		Tachycardia	頻脈		mild	possible
		Hypoxia	低酸素症		mild	possible
123	23	Congestive heart failure	うっ血性心不全	68	severe	not related
		Edema	浮腫		severe	not related
239	68	Nausea	悪心	53	moderate	unlikely
		Congestive heart failure	うっ血性心不全		moderate	not related
442	60	Heart arrest	心停止	71	severe	not related
		Respiratory disorder	呼吸障害		severe	not related

AE: adverse event, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension

* as judged by the reporting investigator

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Appendix 16.2.1 Table DP.4, Appendix 16.2.7 Report 24b
5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.1/8

2.7.6.17.3.3.8 特に注目する有害事象（第 12 週までに発現）

第 12 週までに、失神がイロプロスト群の 6 例（8.8%）、プラセボ群の 4 例（5.1%）に認められた（表 2.7.6.17-53）。このうち、イロプロスト群の 2 例（2.9%）及びプラセボ群の 1 例（1.3%）に発現した失神は、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」の有害事象であった（表 2.7.6.17-54）。

咳嗽増加はイロプロスト群の 25 例（36.8%）、プラセボ群の 22 例（28.2%）に、喀血はイロプロスト群の 3 例（4.4%）、プラセボ群の 1 例（1.3%）に認められた（表 2.7.6.17-53）。

2.7.6.17.3.3.9　　臨床検査値

臨床検査の各パラメータの平均値に関して、いずれの投与群においても、試験期間を通して特に変化の傾向は認められなかった。

臨床検査値異常の有害事象として、アルカリホスファターゼ増加がイロプロスト群の 5.9%で認められたが、プラセボ群では認められなかった。γ－GT 増加はイロプロスト群の 4.4%及びプラセボ群の 3.8%にみられた（表 2.7.6.17-53）。

イロプロスト群において、血清 GOT 増加以外の臨床検査値異常の有害事象は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連性は考えにくい」又は「関連なし」と判定された。

2.7.6.17.3.3.10　　バイタルサイン

低血圧 NOS はイロプロスト群で最もよくみられたバイタルサインに関連する有害事象であり、PAH 部分集団では 14 例（イロプロスト群 9 例、プラセボ群 5 例）で認められた（表 2.7.6.17-53）。

2.7.6.17.3.3.11　　身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

ECG 所見について、ベースラインでイロプロスト群の 64 例及びプラセボ群の 75 例で異常がみられ、第 12 週ではイロプロスト群の 56 例及びプラセボ群の 62 例で異常がみられた（5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.3/66）。

胸部 X 線検査について、ベースラインではイロプロスト群の 65 例及びプラセボ群の 73 例で異常がみられ、第 12 週ではイロプロスト群の 58 例及びプラセボ群の 61 例で異常がみられた（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/70）。

肺機能検査の平均値に特に変化は認められなかった（5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/94, 14.3/96, 14.3/98）。

2.7.6.17.4　　結論

有効性

イロプロスト吸入剤による治療は、PPH、食欲抑制剤による PH、結合組織病に伴う PH 及び手術が不可能な CTEPH 被験者からなる全体集団において効果を示した。

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

第 12 週の 6 分間歩行距離が投与開始前（ベースライン）と比較して 10%以上改善すること

第 12 週の NYHA 機能分類が投与開始前（ベースライン）と比較して 1 クラス以上改善すること

第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められないこと

第 12 週におけるレスポンダーの割合は、イロプロスト群及びプラセボ群でそれぞれ 16.8%及び 4.9%であり、イロプロスト群ではプラセボ群より高く、イロプロスト群でプラセボ群に対する優越性が示された（Mantel-Haenszel 検定、p＝0.007）。複合エンドポイントを構成する各項目においても有効性が認められた。PAH 部分集団でにおいても、第 12 週におけるレスポンダーの割合は、イロプロスト群及びプラセボ群でそれぞれ 19.1%及び 3.8%であり、同様の傾向であった。

有効性副次評価項目の結果は、全体的な試験の結果と一致していた。

運動耐容能：

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

PAH 部分集団での 6 分間歩行距離の第 12 週におけるベースラインからの変化量の平均値は、イロプロスト群で 31.258m、プラセボ群で－8.778m であり、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善した。

NYHA 機能分類：

全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群ではプラセボ群よりも多くの被験者で、第 12 週における NYHA 機能分類が 1 クラス以上改善した。

呼吸困難指標：

全体集団、PAH 部分集団共に、Mahler 呼吸困難指標の transition スコアは、イロプロスト群ではプラセボ群と比較して高かった。

血行力学的パラメータ：

血行力学的パラメータのベースライン値と第 12 週（吸入前）の値を比較（トラフ値での効果）したところ、全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群ではほとんどのパラメータでベースライン値を比較的安定して維持していた。一方、プラセボ群では PVR、心拍出量及び SVO_2 の悪化が認められた。

第 12 週において、イロプロスト群でのピーク時におけるベースラインからの変化では、PVR 及び PAPmean の低下、並びに心拍出量の増加が認められ、血行力学的パラメータでベネフィットが示された。12 週間イロプロスト投与を受けた被験者において、第 12 週に評価された血行力学的パラメータに対する急性効果の減弱は認められなかった。PVR、PVR/SVR 比及び PAPmean の低下が示すように、肺血管に対しては著しく作用した。なお、両投与群で全身血圧の低下が示しているとおり、全身への影響も認められたことから、臨床的に重要な低血圧への影響が個別症例で起こりうることは除外できない。

臨床的悪化：

全体集団、PAH 部分集団共に、臨床的悪化の基準に合致した被験者は数例認められたが、イロプロスト群ではプラセボ群よりも少なかった。

死亡率：

全体集団、PAH 部分集団共に、死亡は数例で報告されたが、イロプロスト群ではプラセボ群よりも少なかった。

臓器移植の必要性：

全体集団、PAH 部分集団共に、試験期間中に移植を受けた被験者はいなかった。第 12 週までに新たに移植が予定された被験者は、イロプロスト群で 2 例(2.0%)及びプラセボ群で 4 例(3.9%)であった。

QOL：

被験者の健康状態に関連する QOL を評価するために 3 つの方法を使用した。全体集団、PAH 部分集団共に、イロプロスト群では EuroQOL VAS に対してベネフィットが示された。その他の方法（MLHF/PH、SF-12 及び EQ-5D health state）では、両群共にベースラインと同程度であった。

以上、本試験では運動耐容能、血行力学的パラメータ、その他の臨床評価項目に基づいた評価によりイロプロスト投与のベネフィットが示された。これらは有効性主要評価項目の結果を支持するものであった。PAH 部分集団においても、同様の結果であった。

安全性

第12週までにイロプロスト群の101例中91例(90.1%)、プラセボ群の102例中90例(88.2%)に有害事象が認められた。イロプロスト群で発現割合が高かった有害事象は咳嗽増加（イロプロスト群 38.6%、プラセボ群 25.5%）、頭痛（29.7%、19.6%）、血管拡張（26.7%、8.8%）であった。イロプロスト群での発現割合がプラセボ群よりも10%以上高かった有害事象は、咳嗽増加、頭痛及び血管拡張であった。咳嗽増加により治験薬の投与中止に至った被験者はイロプロスト群の1例のみであった。

第16週までに、イロプロスト群で3例（3.0%）、プラセボ群で7例（6.9%）の死亡がみられた。第12週までに、SAEがイロプロスト群の28例（27.7%）、プラセボ群の25例（24.5%）に発現した。イロプロスト群で発現割合が最も高かったSAEは失神であり、第12週までに5例(5.0%)に発現した（プラセボ群では報告されなかった）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、イロプロスト群で5.0%、プラセボ群で9.8%であった。

第12週までに失神がイロプロスト群の7.9%（8例）及びプラセボ群の4.9%（5例）に認められた。計7例に8件の重篤な失神が発現したが、すべてイロプロスト投与下であり、血行力学的に急性効果のトラフが予想される吸入後の2～9時間後に発現した。

第12週までに低血圧NOSがイロプロスト群の10.9%（11例）及びプラセボ群の5.9%（6例）に認められ、低血圧NOSの発現割合はイロプロスト群で高かった。イロプロスト群の11例中6例では血管拡張薬及び利尿薬が併用されていた。また、イロプロスト群の2例では、SAEとして低血圧NOSが発現し、このうち1例ではカルシウム拮抗薬と房室ブロックに関連しており、他の1例では投与前のカテーテル検査中の発現であった。

第12週までに出血に関連する有害事象は数例で認められた。プラセボ群の1例に発現した吐血を除いて重大なものはなかった。本試験では多くの被験者が抗凝固薬を併用していた。

投与方法（ネブライザーを使用すること）によると考えられる咳嗽増加を除き、予測できない副作用は認められなかった。

低血圧NOS及び出血に関連する有害事象の全般的な発現割合は低かった。本剤の薬理作用に起因するこれらの事象については特別な注意が必要である。

PAH部分集団での結果は、全体集団での結果と同様であった。第12週までにイロプロスト群の68例中60例（88.2%）、プラセボ群の78例中68例（87.2%）に有害事象が認められた。発現割合が最も高かった有害事象は咳嗽増加(イロプロスト群36.8%、プラセボ群28.2%)であった。咳嗽増加により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。第16週までにイロプロスト群の2例（2.9%）及びプラセボ群の5例（6.4%）が死亡し、死亡の割合はイロプロスト群で低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、イロプロスト群で4.4%、プラセボ群で6.4%であった。第12週までに、失神はイロプロスト群の8.8%、プラセボ群の5.1%に認められ、低血圧NOSはそれぞれ13.2%、6.4%に認められた。

PH被験者におけるイロプロストの安全性プロファイルは全般的に良好で、本剤の薬理学的特性に関連した予測可能な有害事象プロファイルを有していた。本試験で用いた用量範囲では、この有害事象プロファイルが重大なリスクに至ることはなく、忍容可能であり、多くは投与を継続することが可能であった。PAH部分集団でも全体集団と同様の結果が得られた。

2.7.6.17　付録

付表 2.7.6.17-1　有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）..... 2

付表 2.7.6.17-2　治験薬との因果関係別の有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）..... 10

付表 2.7.6.17-3　重症度別の有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）..... 46

付表 2.7.6.17-4　有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：PAH 部分集団）..... 78

付表 2.7.6.17-5　治験薬との因果関係別の有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：PAH 部分集団）..... 85

付表 2.7.6.17-6　重症度別の有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：PAH 部分集団）..... 118

付表 2.7.6.17-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 146

付表 2.7.6.17-8　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 160

付表 2.7.6.17-9　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象 ：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 163

付表 2.7.6.17-10　重症度別の有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 164

付表 2.7.6.17-11　治験薬の投与中止に至った有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 195

付表 2.7.6.17-12　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：第 12 週まで 〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 196

付表 2.7.6.17-13　重篤な有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 197

付表 2.7.6.17-14　治験薬と関連のある重篤な有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）..... 200

付表 2.7.6.17-15　死亡例の詳細..... 201

付表 2.7.6.17-16　SAE 症例（死亡例を除く）の詳細..... 215

付表 2.7.6.17-1　有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Any event		91 (90.1)	90 (88.2)	181 (89.2)
BODY/ABDO				
Any event		9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)
Abdominal pain	腹痛	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Ascites	腹水	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
BODY/BACK				
Any event		7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Back pain	背部痛	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
BODY/GEN				
Any event		42 (41.6)	33 (32.4)	75 (36.9)
Abscess	膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Accidental injury	事故による外傷	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Aggravation reaction	反応増悪	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Allergic reaction	アレルギー反応	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Asthenia	無力症	6 (5.9)	7 (6.9)	13 (6.4)
Chills	悪寒	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Fever	発熱	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	14 (13.9)	10 (9.8)	24 (11.8)
Infection	感染	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Mucous membrane disorder	粘膜障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pain	疼痛	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Pain in extremity	四肢痛	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Shock	ショック	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Surgery	外科手術	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
BODY/HEAD				
Any event		2 (2.0)	0	2 (1.0)
Face edema	顔面浮腫	2 (2.0)	0	2 (1.0)
BODY/THOR				
Any event		3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Thorax pain	胸郭痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
CV/CARD/ARR				
Any event		7 (6.9)	6 (5.9)	13 (6.4)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Bradycardia	徐脈	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Tachycardia	頻脈	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
CV/CARD/COND				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Heart arrest	心停止	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-1 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/CARD/COR				
Any event		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
CV/CARD/GEN				
Any event		10 (9.9)	14 (13.7)	24 (11.8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	4 (4.0)	9 (8.8)	13 (6.4)
Heart failure	心不全	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Palpitation	動悸	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
CV/GEN				
Any event		11 (10.9)	10 (9.8)	21 (10.3)
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Chest pain	胸痛 NEC	8 (7.9)	9 (8.8)	17 (8.4)
Chest pain substernal	胸骨下痛	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
CV/VASC/ART				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/VASC/BP				
Any event		14 (13.9)	11 (10.8)	25 (12.3)
Hypertension	高血圧	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Hypotension	低血圧 NOS	11 (10.9)	6 (5.9)	17 (8.4)
Postural hypotension	体位性低血圧	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
CV/VASC/GEN				
Any event		36 (35.6)	19 (18.6)	55 (27.1)
Cerebral infarct	脳梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hemorrhage	出血	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Syncope	失神	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Vasodilatation	血管拡張	27 (26.7)	9 (8.8)	36 (17.7)
CV/VASC/VEN				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Varicose vein	静脈瘤	1 (1.0)	0	1 (0.5)
DIG/BUC				
Any event		5 (5.0)	7 (6.9)	12 (5.9)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tongue disorder	舌障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tongue pain	舌痛	4 (4.0)	0	4 (2.0)
Tooth disorder	歯の障害	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
DIG/EC				
Any event		11 (10.9)	12 (11.8)	23 (11.3)
Constipation	便秘	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Diarrhea	下痢	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)

付表 2.7.6.17-1　有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
DIG/GB				
Any event		0	2 (2.0)	2 (1.0)
Biliary pain	胆道痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
DIG/GEN				
Any event		22 (21.8)	16 (15.7)	38 (18.7)
Anorexia	食欲不振	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hematemesis	吐血	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nausea	悪心	13 (12.9)	8 (7.8)	21 (10.3)
Vomiting	嘔吐	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
DIG/LIV				
Any event		8 (7.9)	10 (9.8)	18 (8.9)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Liver damage	肝損傷	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
DIG/OROP				
Any event		3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Sore throat	咽喉痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
DIG/REC				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hemorrhoids	痔核	1 (1.0)	0	1 (0.5)
DIG/STOM				
Any event		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastritis	胃炎	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
HAL/PLAT/INC				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Thrombocythemia	血小板血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HAL/RBC/DEC				
Any event		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Anemia	貧血	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
HAL/RBC/GEN				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Erythrocytes abnormal	赤血球異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HAL/RBC/INC				
Any event		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Polycythemia	赤血球増加症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
HAL/WBC/DEC				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-1 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
HAL/WBC/GEN				
Any event		2 (2.0)	0	2 (1.0)
WBC abnormal	WBC異常	2 (2.0)	0	2 (1.0)
IJCN				
Any event		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
MAN/ENZ				
Any event		10 (9.9)	5 (4.9)	15 (7.4)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
SGOT increased	血清GOT増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)
MAN/ION				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrolyte abnormality	電解質異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION/K				
Any event		3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Hyperkalemia	高カリウム血症	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Hypokalemia	低カリウム血症	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
MAN/ION/N				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Creatinine increased	クレアチニン増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION/NA				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION/O				
Any event		1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Hypoxia	低酸素症	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
MAN/PIG				
Any event		3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
MAN/PRO				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Globulin decreased	グロブリン減少	1 (1.0)	0	1 (0.5)
MAN/PUR				
Any event		2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Gout	痛風	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hyperuricemia	高尿酸血症	0	3 (2.9)	3 (1.5)
MAN/WB				
Any event		19 (18.8)	22 (21.6)	41 (20.2)
Edema	浮腫	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Generalized edema	全身性浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Peripheral edema	末梢性浮腫	13 (12.9)	16 (15.7)	29 (14.3)

付表 2.7.6.17-1　有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/WT				
Any event		1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Weight gain	体重増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Weight loss	体重減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MS/BON/GEN				
Any event		2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Bone pain	骨痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)
MS/JNT				
Any event		3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Arthritis	関節炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Arthrosis	関節症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Joint disorder	関節障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
MS/MUS				
Any event		8 (7.9)	4 (3.9)	12 (5.9)
Muscle cramps	筋痙攣	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Myasthenia	筋無力症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MS/TEN				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)
NER/ANS/PSYM/L				
Any event		4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
NER/ANS/SYM/L				
Any event		4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
Sweating increased	多汗	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
NER/CNS/B				
Any event		32 (31.7)	27 (26.5)	59 (29.1)
Anxiety	不安	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Concentration ability impaired	集中力障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Convulsion	痙攣	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Depression	うつ病	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.0)	7 (6.9)	10 (4.9)
Hyperkinesia	運動過多	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Insomnia	不眠症	8 (7.9)	2 (2.0)	10 (4.9)
Nervousness	神経過敏	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Psychotic depression	精神病性うつ病	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Somnolence	傾眠	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tremor	振戦	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Trismus	開口障害	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Vertigo	回転性めまい	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)

付表 2.7.6.17-1 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/GEN				
Any event		30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Headache	頭痛	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Hyperesthesia	知覚過敏	1 (1.0)	0	1 (0.5)
NER/PNS				
Any event		2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Paresthesia	錯感覚	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
RES/BRON				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Asthma	喘息	1 (1.0)	0	1 (0.5)
RES/GEN				
Any event		46 (45.5)	34 (33.3)	80 (39.4)
Cough increased	咳嗽増加	39 (38.6)	26 (25.5)	65 (32.0)
Dyspnea	呼吸困難	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Hemoptysis	喀血	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
Hyperventilation	過換気	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lung function decreased	肺機能低下	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Upper respiratory infection	上気道感染	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
RES/LRNX				
Any event		2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Voice alteration	音声変調	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
RES/LUNG				
Any event		9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)
Bronchitis	気管支炎	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Lung disorder	肺障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lung edema	肺水腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
RES/NASP				
Any event		3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
RES/NOSE				
Any event		8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Epistaxis	鼻出血	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Rhinitis	鼻炎	2 (2.0)	0	2 (1.0)
RES/PLRA				
Any event		3 (3.0)	0	3 (1.5)
Pleural disorder	胸膜障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleural effusion	胸水	2 (2.0)	0	2 (1.0)
RES/SINS				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-1　有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SKIN/BRST				
Any event		2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Breast pain	乳房痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gynecomastia	女性化乳房	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/DERM/ACN				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pustular rash	膿疱性皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/ERY				
Any event		8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Rash	発疹	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
SKIN/DERM/GEN				
Any event		3 (3.0)	0	3 (1.5)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eczema	湿疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/UN				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/VB				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)
SKIN/GEN				
Any event		6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Pruritus	そう痒症 NOS	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Skin disorder	皮膚障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/HAIR				
Any event		2 (2.0)	0	2 (1.0)
Hair disorder	毛髪障害	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SS/EAR/GEN				
Any event		2 (2.0)	0	2 (1.0)
Ear disorder	耳の障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ear pain	耳痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SS/EYE/CON				
Any event		2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
SS/EYE/GEN				
Any event		4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Eye disorder	眼の障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Eye hemorrhage	眼出血	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Eye pain	眼痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SS/EYE/RET				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-1 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SS/EYE/VIS				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Abnormal vision	視覚異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)
SS/SML				
Any event		1 (1.0)	0	1 (0.5)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SS/TST				
Any event		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Taste perversion	味覚倒錯	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
UG/MG/GEN				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Impotence	インポテンス	0	1 (1.0)	1 (0.5)
UG/UT/B/F				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (1.0)	1 (0.5)
UG/UT/GEN				
Any event		0	3 (2.9)	3 (1.5)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (2.9)	3 (1.5)
UG/UT/K/F				
Any event		1 (1.0)	5 (4.9)	6 (3.0)
Acute kidney failure	急性腎不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Kidney failure	腎不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oliguria	乏尿	0	1 (1.0)	1 (0.5)
UG/UT/K/M				
Any event		0	1 (1.0)	1 (0.5)
Polycystic kidney	多発性嚢胞腎	0	1 (1.0)	1 (0.5)

GT: glutamyltransferase, HARTS：Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, WBC: white blood cell.

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

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 150

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		no	10 (9.9)	14 (13.7)	24 (11.8)
		unlikely	10 (9.9)	20 (19.6)	30 (14.8)
		possible	27 (26.7)	28 (27.5)	55 (27.1)
		probable	35 (34.7)	19 (18.6)	54 (26.6)
		definite	9 (8.9)	7 (6.9)	16 (7.9)
		Total	91 (90.1)	90 (88.2)	181 (89.2)
BODY/ABDO					
Any event		missing	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		no	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		unlikely	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)
Abdominal pain	腹痛	missing	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		no	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		unlikely	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Ascites	腹水	unlikely	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
BODY/BACK					
Any event		no	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		unlikely	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Back pain	背部痛	no	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		unlikely	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		no	20 (19.8)	9 (8.8)	29 (14.3)
		unlikely	14 (13.9)	12 (11.8)	26 (12.8)
		possible	5 (5.0)	9 (8.8)	14 (6.9)
		probable	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		Total	42 (41.6)	33 (32.4)	75 (36.9)
Abscess	膿瘍	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Accidental injury	事故による外傷	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Aggravation reaction	反応増悪	ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		unlikely	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		possible	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		probable	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Allergic reaction	アレルギー反応	missing	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Asthenia	無力症	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		possible	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	6 (5.9)	7 (6.9)	13 (6.4)
Chills	悪寒	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Fever	発熱	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	no	10 (9.9)	5 (4.9)	15 (7.4)
		unlikely	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	14 (13.9)	10 (9.8)	24 (11.8)
Infection	感染	no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	no	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		unlikely	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Malaise	倦怠感	ND/UNK/NA	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		probable	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Mucous membrane disorder	粘膜障害	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pain	疼痛	missing	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Pain in extremity	四肢痛	no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Sepsis	敗血症	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Shock	ショック	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Surgery	外科手術	no	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
BODY/HEAD					
Any event		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Face edema	顔面浮腫	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
BODY/THOR					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Thorax pain	胸郭痛	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
CV/CARD/ARR					
Any event		missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		possible	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	7 (6.9)	6 (5.9)	13 (6.4)
Arrhythmia	不整脈	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Bradycardia	徐脈	ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Tachycardia	頻脈	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
CV/CARD/COND					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Heart arrest	心停止	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/CARD/COR					
Any event		missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Angina pectoris	狭心症	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/CARD/GEN					
Any event		no	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		unlikely	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
		possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		definite	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	10 (9.9)	14 (13.7)	24 (11.8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	no	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (3.0)
		unlikely	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
		Total	4 (4.0)	9 (8.8)	13 (6.4)
Heart failure	心不全	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Palpitation	動悸	unlikely	4 (4.0)	0	4 (2.0)
		possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		definite	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
CV/GEN					
Any event		no	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		unlikely	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
		possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	11 (10.9)	10 (9.8)	21 (10.3)
Cardiovascular disorder	心血管障害	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Chest pain	胸痛 NEC	no	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		unlikely	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	8 (7.9)	9 (8.8)	17 (8.4)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Chest pain substernal	胸骨下痛	possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
CV/VASC/ART					
Any event		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/VASC/BP					
Any event		missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
		possible	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
		probable	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	14 (13.9)	11 (10.8)	25 (12.3)
Hypertension	高血圧	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Hypotension	低血圧 NOS	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		unlikely	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		possible	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		probable	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	11 (10.9)	6 (5.9)	17 (8.4)
Postural hypotension	体位性低血圧	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/VASC/GEN					
Any event		no	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
		unlikely	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		possible	8 (7.9)	3 (2.9)	11 (5.4)
		probable	16 (15.8)	5 (4.9)	21 (10.3)
		definite	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	36 (35.6)	19 (18.6)	55 (27.1)
Cerebral infarct	脳梗塞	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hemorrhage	出血	no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Syncope	失神	no	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		unlikely	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		possible	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		Total	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Vasodilatation	血管拡張	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
		probable	16 (15.8)	5 (4.9)	21 (10.3)
		definite	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	27 (26.7)	9 (8.8)	36 (17.7)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/VASC/VEN					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Varicose vein	静脈瘤	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
DIG/BUC					
Any event		no	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		unlikely	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		possible	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		Total	5 (5.0)	7 (6.9)	12 (5.9)
Gingivitis	歯肉炎	possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tongue disorder	舌障害	possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tongue pain	舌痛	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	4 (4.0)	0	4 (2.0)
Tooth disorder	歯の障害	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
DIG/EC					
Any event		no	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		unlikely	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		possible	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
		probable	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		Total	11 (10.9)	12 (11.8)	23 (11.3)
Constipation	便秘	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Diarrhea	下痢	no	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		unlikely	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		possible	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		probable	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		Total	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)
DIG/GB					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Biliary pain	胆道痛	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Cholecystitis	胆嚢炎	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
DIG/GEN					
Any event		missing	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		no	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
		unlikely	7 (6.9)	7 (6.9)	14 (6.9)
		possible	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
		probable	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		definite	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	22 (21.8)	16 (15.7)	38 (18.7)
Anorexia	食欲不振	no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		probable	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Gastrointestinal pain	消化器痛	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hematemesis	吐血	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Nausea	悪心	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		possible	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		probable	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		Total	13 (12.9)	8 (7.8)	21 (10.3)
Vomiting	嘔吐	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	5 (5.0)	0	5 (2.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		definite	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
DIG/LIV					
Any event		ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		unlikely	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	8 (7.9)	10 (9.8)	18 (8.9)
Hepatomegaly	肝腫大	ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Liver damage	肝損傷	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	unlikely	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
DIG/OROP					
Any event		no	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Sore throat	咽喉痛	no	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
DIG/REC					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hemorrhoids	痔核	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
DIG/STOM					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastritis	胃炎	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
HAL/PLAT/INC					
Any event		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Thrombocythemia	血小板血症	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HAL/RBC/DEC					
Any event		unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Anemia	貧血	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
HAL/RBC/GEN					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Erythrocytes abnormal	赤血球異常	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HAL/RBC/INC					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Polycythemia	赤血球増加症	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
HAL/WBC/DEC					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Leukopenia	白血球減少症	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
HAL/WBC/GEN					
Any event		unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
WBC abnormal	WBC異常	unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
IJCN					
Any event		missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
MAN/ENZ					
Any event		no	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		unlikely	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	10 (9.9)	5 (4.9)	15 (7.4)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	4 (4.0)	0	4 (2.0)
		Total	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	no	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		unlikely	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		Total	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
SGOT increased	血清GOT増加	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/ION					
Any event		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrolyte abnormality	電解質異常	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION/K					
Any event		no	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		unlikely	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Hyperkalemia	高カリウム血症	no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Hypokalemia	低カリウム血症	no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
MAN/ION/N					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Creatinine increased	クレアチニン増加	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION/NA					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/ION/O					
Any event		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Hypoxia	低酸素症	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
MAN/PIG					
Any event		no	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	no	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
MAN/PRO					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Globulin decreased	グロブリン減少	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/PUR					
Any event		no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Gout	痛風	no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hyperuricemia	高尿酸血症	unlikely	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)
MAN/WB					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		no	10 (9.9)	10 (9.8)	20 (9.9)
		unlikely	5 (5.0)	8 (7.8)	13 (6.4)
		possible	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	19 (18.8)	22 (21.6)	41 (20.2)
Edema	浮腫	ND/UNK/NA	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		no	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		unlikely	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Generalized edema	全身性浮腫	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Peripheral edema	末梢性浮腫	no	7 (6.9)	7 (6.9)	14 (6.9)
		unlikely	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
		possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		Total	13 (12.9)	16 (15.7)	29 (14.3)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/WT					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Weight gain	体重増加	possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Weight loss	体重減少	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MS/BON/GEN					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		definite	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Bone pain	骨痛	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		definite	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
MS/JNT					
Any event		no	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Arthralgia	関節痛	no	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Arthritis	関節炎	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Arthrosis	関節症	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Joint disorder	関節障害	no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
MS/MUS					
Any event		no	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		unlikely	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	8 (7.9)	4 (3.9)	12 (5.9)
Muscle cramps	筋痙攣	no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
Myalgia	筋肉痛	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Myasthenia	筋無力症	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MS/TEN					
Any event		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Tenosynovitis	腱鞘炎	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		definite	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
Dry mouth	口内乾燥	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		definite	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
Sweating increased	多汗	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/CNS/B					
Any event		missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
		unlikely	3 (3.0)	8 (7.8)	11 (5.4)
		possible	11 (10.9)	10 (9.8)	21 (10.3)
		probable	8 (7.9)	2 (2.0)	10 (4.9)
		definite	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	32 (31.7)	27 (26.5)	59 (29.1)
Anxiety	不安	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Concentration ability impaired	集中力障害	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Convulsion	痙攣	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Depression	うつ病	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Dizziness	浮動性めまい	no	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		unlikely	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		possible	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	7 (6.9)	10 (4.9)
Hyperkinesia	運動過多	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Insomnia	不眠症	no	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	8 (7.9)	2 (2.0)	10 (4.9)
Nervousness	神経過敏	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Psychotic depression	精神病性うつ病	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Sleep disorder	睡眠障害	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Somnolence	傾眠	possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tremor	振戦	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Trismus	開口障害	possible	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		probable	8 (7.9)	0	8 (3.9)
		definite	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Vertigo	回転性めまい	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		unlikely	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		possible	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		probable	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/GEN					
Any event		missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		unlikely	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		possible	11 (10.9)	7 (6.9)	18 (8.9)
		probable	14 (13.9)	5 (4.9)	19 (9.4)
		definite	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		Total	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Headache	頭痛	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		unlikely	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		possible	11 (10.9)	7 (6.9)	18 (8.9)
		probable	14 (13.9)	5 (4.9)	19 (9.4)
		definite	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		Total	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Hyperesthesia	知覚過敏	probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
NER/PNS					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		definite	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Paresthesia	錯感覚	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		definite	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
RES/BRON					
Any event		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Asthma	喘息	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
RES/GEN					
Any event		missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	6 (5.9)	4 (3.9)	10 (4.9)
		unlikely	5 (5.0)	11 (10.8)	16 (7.9)
		possible	19 (18.8)	8 (7.8)	27 (13.3)
		probable	13 (12.9)	8 (7.8)	21 (10.3)
		definite	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		Total	46 (45.5)	34 (33.3)	80 (39.4)
Cough increased	咳嗽増加	no	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		unlikely	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
		possible	19 (18.8)	7 (6.9)	26 (12.8)
		probable	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.9)
		definite	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		Total	39 (38.6)	26 (25.5)	65 (32.0)
Dyspnea	呼吸困難	missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		unlikely	0	5 (4.9)	5 (2.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Hemoptysis	喀血	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
Hyperventilation	過換気	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lung function decreased	肺機能低下	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Respiratory disorder	呼吸障害	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Upper respiratory infection	上気道感染	ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		unlikely	0	4 (3.9)	4 (2.0)
		Total	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
RES/LRNX					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Laryngitis	喉頭炎	possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Voice alteration	音声変調	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
RES/LUNG					
Any event		ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (3.0)
		unlikely	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		possible	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)
Bronchitis	気管支炎	no	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
		unlikely	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		possible	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Lung disorder	肺障害	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lung edema	肺水腫	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
RES/NASP					
Any event		no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Pharyngitis	咽頭炎	no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
RES/NOSE					
Any event		no	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		unlikely	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
		possible	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Epistaxis	鼻出血	no	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
		possible	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Rhinitis	鼻炎	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
RES/PLRA					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Pleural disorder	胸膜障害	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleural effusion	胸水	unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
RES/SINS					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SKIN/BRST					
Any event		no	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Breast pain	乳房痛	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gynecomastia	女性化乳房	no	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/DERM/ACN					
Any event		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pustular rash	膿疱性皮疹	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Rash	発疹	no	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		unlikely	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		possible	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	probable	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eczema	湿疹	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/UN					
Any event		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/VB					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Herpes zoster	帯状疱疹	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SKIN/GEN					
Any event		no	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		unlikely	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		possible	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Dry skin	皮膚乾燥	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Pruritus	そう痒症 NOS	no	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		possible	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Skin disorder	皮膚障害	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/HAIR					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Hair disorder	毛髪障害	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SS/EAR/GEN					
Any event		no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Ear disorder	耳の障害	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ear pain	耳痛	no	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SS/EYE/CON					
Any event		unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Conjunctivitis	結膜炎	unlikely	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		possible	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
SS/EYE/GEN					
Any event		no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		possible	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Eye disorder	眼の障害	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Eye hemorrhage	眼出血	no	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Eye pain	眼痛	possible	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		probable	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SS/EYE/RET					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Retinal detachment	網膜剥離	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
SS/EYE/VIS					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Abnormal vision	視覚異常	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
SS/SML					
Any event		unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Parosmia	嗅覚錯誤	unlikely	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SS/TST					
Any event		definite	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Taste perversion	味覚倒錯	definite	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
UG/MG/GEN					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Impotence	インポテンス	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
UG/UT/B/F					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Urinary incontinence	尿失禁	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
UG/UT/GEN					
Any event		no	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Urinary tract infection	尿路感染	no	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)
UG/UT/K/F					
Any event		no	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		unlikely	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (3.0)
Acute kidney failure	急性腎不全	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Kidney failure	腎不全	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Kidney function abnormal	腎機能異常	unlikely	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Nocturia	夜間頻尿	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oliguria	乏尿	unlikely	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-2 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
UG/UT/K/M					
Any event		no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Polycystic kidney	多発性嚢胞腎	no	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

AE: adverse event, GT: glutamyltransferase, HARTS：Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, WBC: white blood cell.

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

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 is counted once

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 158

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	0	0	0
		mild	30 (29.7)	22 (21.6)	52 (25.6)
		moderate	39 (38.6)	42 (41.2)	81 (39.9)
		severe	22 (21.8)	26 (25.5)	48 (23.6)
		Total	91 (90.1)	90 (88.2)	181 (89.2)
BODY/ABDO					
Any event		mild	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		moderate	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)
Abdominal pain	腹痛	mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		moderate	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Ascites	腹水	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
BODY/BACK					
Any event		mild	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		moderate	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Back pain	背部痛	mild	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		moderate	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		mild	17 (16.8)	15 (14.7)	32 (15.8)
		moderate	18 (17.8)	12 (11.8)	30 (14.8)
		severe	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
		Total	42 (41.6)	33 (32.4)	75 (36.9)
Abscess	膿瘍	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Accidental injury	事故による外傷	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Aggravation reaction	反応増悪	ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		moderate	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		severe	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Allergic reaction	アレルギー反応	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Asthenia	無力症	mild	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
		moderate	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	7 (6.9)	13 (6.4)
Chills	悪寒	moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Fever	発熱	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	mild	10 (9.9)	8 (7.8)	18 (8.9)
		moderate	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		Total	14 (13.9)	10 (9.8)	24 (11.8)
Infection	感染	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	mild	5 (5.0)	1 (1.0)	6 (3.0)
		moderate	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Malaise	倦怠感	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		moderate	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Mucous membrane disorder	粘膜障害	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pain	疼痛	ND/UNK/NA	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Pain in extremity	四肢痛	mild	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Sepsis	敗血症	ND/UNK/NA	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Shock	ショック	ND/UNK/NA	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Surgery	外科手術	mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
BODY/HEAD					
Any event		mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Face edema	顔面浮腫	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
BODY/THOR					
Any event		mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Thorax pain	胸郭痛	mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
CV/CARD/ARR					
Any event		mild	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		moderate	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	7 (6.9)	6 (5.9)	13 (6.4)
Arrhythmia	不整脈	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Bradycardia	徐脈	moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Tachycardia	頻脈	mild	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		moderate	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/CARD/COND					
Any event		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Heart arrest	心停止	severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/CARD/COR					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Angina pectoris	狭心症	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
CV/CARD/GEN					
Any event		mild	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		moderate	3 (3.0)	8 (7.8)	11 (5.4)
		severe	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		Total	10 (9.9)	14 (13.7)	24 (11.8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	6 (5.9)	7 (3.4)
		severe	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	4 (4.0)	9 (8.8)	13 (6.4)
Heart failure	心不全	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Palpitation	動悸	mild	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		moderate	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/GEN					
Any event		mild	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
		moderate	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	11 (10.9)	10 (9.8)	21 (10.3)
Cardiovascular disorder	心血管障害	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Chest pain	胸痛 NEC	mild	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		moderate	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	8 (7.9)	9 (8.8)	17 (8.4)
Chest pain substernal	胸骨下痛	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
CV/VASC/ART					
Any event		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
CV/VASC/BP					
Any event		mild	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
		moderate	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
		severe	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	14 (13.9)	11 (10.8)	25 (12.3)
Hypertension	高血圧	mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		moderate	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Hypotension	低血圧 NOS	mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		moderate	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
		severe	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	11 (10.9)	6 (5.9)	17 (8.4)
Postural hypotension	体位性低血圧	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
CV/VASC/GEN					
Any event		mild	21 (20.8)	12 (11.8)	33 (16.3)
		moderate	9 (8.9)	6 (5.9)	15 (7.4)
		severe	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
		Total	36 (35.6)	19 (18.6)	55 (27.1)
Cerebral infarct	脳梗塞	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hemorrhage	出血	mild	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Syncope	失神	mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		severe	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
		Total	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Vasodilatation	血管拡張	mild	20 (19.8)	6 (5.9)	26 (12.8)
		moderate	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
		Total	27 (26.7)	9 (8.8)	36 (17.7)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
CV/VASC/VEN					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Varicose vein	静脈瘤	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
DIG/BUC					
Any event		mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		moderate	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		Total	5 (5.0)	7 (6.9)	12 (5.9)
Gingivitis	歯肉炎	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tongue disorder	舌障害	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tongue pain	舌痛	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		moderate	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	4 (4.0)	0	4 (2.0)
Tooth disorder	歯の障害	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		moderate	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		Total	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
DIG/EC					
Any event		mild	7 (6.9)	5 (4.9)	12 (5.9)
		moderate	2 (2.0)	6 (5.9)	8 (3.9)
		severe	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	11 (10.9)	12 (11.8)	23 (11.3)
Constipation	便秘	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Diarrhea	下痢	mild	6 (5.9)	4 (3.9)	10 (4.9)
		moderate	1 (1.0)	6 (5.9)	7 (3.4)
		severe	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)
DIG/GB					
Any event		mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Biliary pain	胆道痛	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Cholecystitis	胆嚢炎	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
DIG/GEN					
Any event		mild	13 (12.9)	7 (6.9)	20 (9.9)
		moderate	7 (6.9)	7 (6.9)	14 (6.9)
		severe	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	22 (21.8)	16 (15.7)	38 (18.7)
Anorexia	食欲不振	mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Gastrointestinal pain	消化器痛	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hematemesis	吐血	severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nausea	悪心	mild	6 (5.9)	2 (2.0)	8 (3.9)
		moderate	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
		severe	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	13 (12.9)	8 (7.8)	21 (10.3)
Vomiting	嘔吐	mild	5 (5.0)	1 (1.0)	6 (3.0)
		moderate	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
DIG/LIV					
Any event		mild	3 (3.0)	9 (8.8)	12 (5.9)
		moderate	5 (5.0)	1 (1.0)	6 (3.0)
		Total	8 (7.9)	10 (9.8)	18 (8.9)
Hepatomegaly	肝腫大	mild	0	4 (3.9)	4 (2.0)
		moderate	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Liver damage	肝損傷	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	mild	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
		moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
DIG/OROP					
Any event		mild	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		moderate	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Sore throat	咽喉痛	mild	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		moderate	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
DIG/REC					
Any event		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hemorrhoids	痔核	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
DIG/STOM					
Any event		mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastritis	胃炎	mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
HAL/PLAT/INC					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Thrombocythemia	血小板血症	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HAL/RBC/DEC					
Any event		mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Anemia	貧血	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
HAL/RBC/GEN					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Erythrocytes abnormal	赤血球異常	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HAL/RBC/INC					
Any event		mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Polycythemia	赤血球増加症	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
HAL/WBC/DEC					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Leukopenia	白血球減少症	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HAL/WBC/GEN					
Any event		mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
WBC abnormal	WBC異常	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
IJCN					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/ENZ					
Any event		mild	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
		moderate	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	10 (9.9)	5 (4.9)	15 (7.4)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	mild	5 (5.0)	1 (1.0)	6 (3.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		moderate	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
SGOT increased	血清GOT増加	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
MAN/ION					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrolyte abnormality	電解質異常	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/ION/K					
Any event		mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		moderate	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Hyperkalemia	高カリウム血症	mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Hypokalemia	低カリウム血症	mild	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		moderate	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
MAN/ION/N					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Creatinine increased	クレアチニン増加	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MAN/ION/NA					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/ION/O					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Hypoxia	低酸素症	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
MAN/PIG					
Any event		mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
MAN/PRO					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Globulin decreased	グロブリン減少	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/PUR					
Any event		mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Gout	痛風	moderate	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hyperuricemia	高尿酸血症	mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)
MAN/WB					
Any event		mild	12 (11.9)	12 (11.8)	24 (11.8)
		moderate	7 (6.9)	8 (7.8)	15 (7.4)
		severe	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	19 (18.8)	22 (21.6)	41 (20.2)
Edema	浮腫	mild	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		moderate	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Generalized edema	全身性浮腫	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Peripheral edema	末梢性浮腫	mild	9 (8.9)	10 (9.8)	19 (9.4)
		moderate	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	13 (12.9)	16 (15.7)	29 (14.3)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
MAN/WT					
Any event		moderate	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Weight gain	体重増加	moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Weight loss	体重減少	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MS/BON/GEN					
Any event		mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Bone pain	骨痛	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
MS/JNT					
Any event		mild	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		moderate	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Arthralgia	関節痛	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Arthritis	関節炎	moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Arthrosis	関節症	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Joint disorder	関節障害	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
MS/MUS					
Any event		mild	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
		moderate	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	8 (7.9)	4 (3.9)	12 (5.9)
Muscle cramps	筋痙攣	mild	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
		moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
Myalgia	筋肉痛	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Myasthenia	筋無力症	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MS/TEN					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Tenosynovitis	腱鞘炎	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		mild	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
Dry mouth	口内乾燥	mild	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		moderate	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
Sweating increased	多汗	mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		moderate	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
NER/CNS/B					
Any event		mild	17 (16.8)	13 (12.7)	30 (14.8)
		moderate	13 (12.9)	12 (11.8)	25 (12.3)
		severe	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	32 (31.7)	27 (26.5)	59 (29.1)
Anxiety	不安	moderate	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Concentration ability impaired	集中力障害	severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Convulsion	痙攣	severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Depression	うつ病	mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Dizziness	浮動性めまい	mild	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		moderate	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
		Total	3 (3.0)	7 (6.9)	10 (4.9)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Hyperkinesia	運動過多	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Insomnia	不眠症	mild	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		moderate	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		Total	8 (7.9)	2 (2.0)	10 (4.9)
Nervousness	神経過敏	mild	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Psychotic depression	精神病性うつ病	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Sleep disorder	睡眠障害	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Somnolence	傾眠	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tremor	振戦	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Trismus	開口障害	mild	10 (9.9)	2 (2.0)	12 (5.9)
		moderate	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Vertigo	回転性めまい	mild	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
		moderate	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
NER/GEN					
Any event		mild	23 (22.8)	14 (13.7)	37 (18.2)
		moderate	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
		severe	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Headache	頭痛	mild	23 (22.8)	14 (13.7)	37 (18.2)
		moderate	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
		severe	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Hyperesthesia	知覚過敏	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
NER/PNS					
Any event		mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Paresthesia	錯感覚	mild	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
RES/BRON					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Asthma	喘息	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
RES/GEN					
Any event		mild	33 (32.7)	12 (11.8)	45 (22.2)
		moderate	13 (12.9)	18 (17.6)	31 (15.3)
		severe	0	4 (3.9)	4 (2.0)
		Total	46 (45.5)	34 (33.3)	80 (39.4)
Cough increased	咳嗽増加	mild	27 (26.7)	14 (13.7)	41 (20.2)
		moderate	12 (11.9)	12 (11.8)	24 (11.8)
		Total	39 (38.6)	26 (25.5)	65 (32.0)
Dyspnea	呼吸困難	mild	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		moderate	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		severe	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		Total	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Hemoptysis	喀血	mild	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
Hyperventilation	過換気	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lung function decreased	肺機能低下	ND/UNK/NA	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Respiratory disorder	呼吸障害	severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Upper respiratory infection	上気道感染	mild	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		moderate	0	4 (3.9)	4 (2.0)
		Total	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
RES/LRNX					
Any event		mild	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Laryngitis	喉頭炎	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Voice alteration	音声変調	mild	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
RES/LUNG					
Any event		mild	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
		moderate	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		severe	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)
Bronchitis	気管支炎	mild	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
		moderate	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Lung disorder	肺障害	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lung edema	肺水腫	severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
RES/NASP					
Any event		mild	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Pharyngitis	咽頭炎	mild	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
RES/NOSE					
Any event		mild	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		moderate	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		Total	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Epistaxis	鼻出血	mild	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		moderate	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		Total	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Rhinitis	鼻炎	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
RES/PLRA					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Pleural disorder	胸膜障害	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleural effusion	胸水	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
RES/SINS					
Any event		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/BRST					
Any event		mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Breast pain	乳房痛	severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gynecomastia	女性化乳房	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SKIN/DERM/ACN					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pustular rash	膿疱性皮疹	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		mild	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
		moderate	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Rash	発疹	mild	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
		moderate	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		Total	8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eczema	湿疹	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/UN					
Any event		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/DERM/VB					
Any event		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Herpes zoster	帯状疱疹	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
SKIN/GEN					
Any event		mild	6 (5.9)	4 (3.9)	10 (4.9)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Dry skin	皮膚乾燥	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
Pruritus	そう痒症 NOS	mild	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Skin disorder	皮膚障害	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SKIN/HAIR					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Hair disorder	毛髪障害	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SS/EAR/GEN					
Any event		mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Ear disorder	耳の障害	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ear pain	耳痛	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
SS/EYE/CON					
Any event		mild	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Conjunctivitis	結膜炎	mild	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SS/EYE/GEN					
Any event		mild	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Eye disorder	眼の障害	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Eye hemorrhage	眼出血	moderate	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Eye pain	眼痛	mild	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
SS/EYE/RET					
Any event		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Retinal detachment	網膜剥離	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
SS/EYE/VIS					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Abnormal vision	視覚異常	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
SS/SML					
Any event		severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Parosmia	嗅覚錯誤	severe	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
SS/TST					
Any event		mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Taste perversion	味覚倒錯	mild	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
UG/MG/GEN					
Any event		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Impotence	インポテンス	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
UG/UT/B/F					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Urinary incontinence	尿失禁	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
UG/UT/GEN					
Any event		mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Urinary tract infection	尿路感染	mild	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-3 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Overall N=203 n (%)
UG/UT/K/F					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (3.0)
Acute kidney failure	急性腎不全	severe	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Kidney failure	腎不全	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Kidney function abnormal	腎機能異常	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		moderate	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Nocturia	夜間頻尿	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oliguria	乏尿	moderate	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
UG/UT/K/M					
Any event		mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Polycystic kidney	多発性嚢胞腎	mild	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

AE: adverse event, GT: glutamyltransferase, HARTS : Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, WBC: white blood cell.

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 be given.

Repeated occurrence of one AE type is counted once

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 156

付表 2.7.6.17-4　有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Any event		60 (88.2)	68 (87.2)	128 (87.7)
BODY/ABDO				
Any event		7 (10.3)	6 (7.7)	13 (8.9)
Abdominal pain	腹痛	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Ascites	腹水	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
BODY/BACK				
Any event		7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
Back pain	背部痛	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
BODY/GEN				
Any event		26 (38.2)	28 (35.9)	54 (37.0)
Abscess	膿瘍	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Accidental injury	事故による外傷	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Aggravation reaction	反応増悪	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Allergic reaction	アレルギー反応	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Asthenia	無力症	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Chills	悪寒	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Fever	発熱	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	13 (19.1)	9 (11.5)	22 (15.1)
Infection	感染	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Malaise	倦怠感	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Pain	疼痛	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Surgery	外科手術	0	2 (2.6)	2 (1.4)
BODY/HEAD				
Any event		2 (2.9)	0	2 (1.4)
Face edema	顔面浮腫	2 (2.9)	0	2 (1.4)
BODY/THOR				
Any event		2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
Thorax pain	胸郭痛	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
CV/CARD/ARR				
Any event		5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Bradycardia	徐脈	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Tachycardia	頻脈	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)
CV/CARD/COND				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Heart arrest	心停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/COR				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/GEN				
Any event		3 (4.4)	10 (12.8)	13 (8.9)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Palpitation	動悸	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)

付表 2.7.6.17-4 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
CV/GEN				
Any event		5 (7.4)	7 (9.0)	12 (8.2)
Chest pain	胸痛 NEC	4 (5.9)	6 (7.7)	10 (6.8)
Chest pain substernal	胸骨下痛	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
CV/VASC/BP				
Any event		11 (16.2)	10 (12.8)	21 (14.4)
Hypertension	高血圧	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Hypotension	低血圧 NOS	9 (13.2)	5 (6.4)	14 (9.6)
Postural hypotension	体位性低血圧	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
CV/VASC/GEN				
Any event		24 (35.3)	14 (17.9)	38 (26.0)
Cerebral infarct	脳梗塞	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Hemorrhage	出血	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	2 (2.6)	2 (1.4)
Syncope	失神	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Vasodilatation	血管拡張	17 (25.0)	7 (9.0)	24 (16.4)
CV/VASC/VEN				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Varicose vein	静脈瘤	1 (1.5)	0	1 (0.7)
DIG/BUC				
Any event		3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Tongue pain	舌痛	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Tooth disorder	歯の障害	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
DIG/EC				
Any event		9 (13.2)	11 (14.1)	20 (13.7)
Constipation	便秘	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Diarrhea	下痢	8 (11.8)	10 (12.8)	18 (12.3)
DIG/GB				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
DIG/GEN				
Any event		17 (25.0)	13 (16.7)	30 (20.5)
Anorexia	食欲不振	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Nausea	悪心	9 (13.2)	8 (10.3)	17 (11.6)
Vomiting	嘔吐	5 (7.4)	2 (2.6)	7 (4.8)
DIG/LIV				
Any event		6 (8.8)	10 (12.8)	16 (11.0)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Liver damage	肝損傷	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (2.9)	5 (6.4)	7 (4.8)

付表 2.7.6.17-4 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
DIG/OROP				
Any event		2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
Sore throat	咽喉痛	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
DIG/REC				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Hemorrhoids	痔核	1 (1.5)	0	1 (0.7)
DIG/STOM				
Any event		1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Gastritis	胃炎	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
HAL/RBC/DEC				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Anemia	貧血	1 (1.5)	0	1 (0.7)
HAL/RBC/GEN				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Erythrocytes abnormal	赤血球異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)
HAL/RBC/INC				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Polycythemia	赤血球増加症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
HAL/WBC/GEN				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
WBC abnormal	WBC異常	1 (1.5)	0	1 (0.7)
IJCN				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Injection site pain	注射部位疼痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ENZ				
Any event		6 (8.8)	3 (3.8)	9 (6.2)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	4 (5.9)	0	4 (2.7)
Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
SGOT increased	血清GOT増加	1 (1.5)	0	1 (0.7)
MAN/ION				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Electrolyte abnormality	電解質異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ION/K				
Any event		2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Hyperkalemia	高カリウム血症	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hypokalemia	低カリウム血症	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
MAN/ION/NA				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ION/O				
Any event		1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Hypoxia	低酸素症	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-4　有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/PIG				
Any event		3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
MAN/PRO				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Globulin decreased	グロブリン減少	1 (1.5)	0	1 (0.7)
MAN/PUR				
Any event		2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Gout	痛風	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hyperuricemia	高尿酸血症	0	3 (3.8)	3 (2.1)
MAN/WB				
Any event		15 (22.1)	17 (21.8)	32 (21.9)
Edema	浮腫	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Peripheral edema	末梢性浮腫	11 (16.2)	12 (15.4)	23 (15.8)
MAN/WT				
Any event		1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Weight gain	体重増加	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Weight loss	体重減少	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MS/BON/GEN				
Any event		1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Bone pain	骨痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)
MS/JNT				
Any event		3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
Arthralgia	関節痛	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Arthritis	関節炎	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Arthrosis	関節症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Joint disorder	関節障害	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
MS/MUS				
Any event		7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Muscle cramps	筋痙攣	6 (8.8)	2 (2.6)	8 (5.5)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Myasthenia	筋無力症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MS/TEN				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (1.5)	0	1 (0.7)
NER/ANS/PSYM/L				
Any event		1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
NER/ANS/SYM/L				
Any event		2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Sweating increased	多汗	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)

付表 2.7.6.17-4 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
NER/CNS/B				
Any event		21 (30.9)	22 (28.2)	43 (29.5)
Anxiety	不安	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Convulsion	痙攣	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Depression	うつ病	0	2 (2.6)	2 (1.4)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Hyperkinesia	運動過多	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Insomnia	不眠症	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
Nervousness	神経過敏	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Tremor	振戦	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Trismus	開口障害	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Vertigo	回転性めまい	5 (7.4)	9 (11.5)	14 (9.6)
NER/GEN				
Any event		19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
Headache	頭痛	19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
NER/PNS				
Any event		0	2 (2.6)	2 (1.4)
Paresthesia	錯感覚	0	2 (2.6)	2 (1.4)
RES/BRON				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Asthma	喘息	1 (1.5)	0	1 (0.7)
RES/GEN				
Any event		31 (45.6)	28 (35.9)	59 (40.4)
Cough increased	咳嗽増加	25 (36.8)	22 (28.2)	47 (32.2)
Dyspnea	呼吸困難	6 (8.8)	5 (6.4)	11 (7.5)
Hemoptysis	喀血	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Hyperventilation	過換気	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Upper respiratory infection	上気道感染	3 (4.4)	6 (7.7)	9 (6.2)
RES/LRNX				
Any event		1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Voice alteration	音声変調	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
RES/LUNG				
Any event		6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Bronchitis	気管支炎	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
Lung disorder	肺障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Lung edema	肺水腫	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
RES/NASP				
Any event		2 (2.9)	0	2 (1.4)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.9)	0	2 (1.4)

付表 2.7.6.17-4 有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
RES/NOSE				
Any event		5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Epistaxis	鼻出血	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
Rhinitis	鼻炎	2 (2.9)	0	2 (1.4)
RES/PLRA				
Any event		2 (2.9)	0	2 (1.4)
Pleural disorder	胸膜障害	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Pleural effusion	胸水	1 (1.5)	0	1 (0.7)
RES/SINS				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/BRST				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Gynecomastia	女性化乳房	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/DERM/ACN				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Pustular rash	膿疱性皮疹	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/DERM/ERY				
Any event		7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Rash	発疹	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
SKIN/DERM/GEN				
Any event		2 (2.9)	0	2 (1.4)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Eczema	湿疹	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/DERM/UN				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/GEN				
Any event		5 (7.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Pruritus	そう痒症 NOS	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Skin disorder	皮膚障害	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/HAIR				
Any event		2 (2.9)	0	2 (1.4)
Hair disorder	毛髪障害	2 (2.9)	0	2 (1.4)
SS/EAR/GEN				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Ear pain	耳痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SS/EYE/CON				
Any event		1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
SS/EYE/GEN				
Any event		1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Eye hemorrhage	眼出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Eye pain	眼痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-4　有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SS/EYE/VIS				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Abnormal vision	視覚異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)
SS/SML				
Any event		1 (1.5)	0	1 (0.7)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SS/TST				
Any event		1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Taste perversion	味覚倒錯	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
UG/MG/GEN				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Impotence	インポテンス	0	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/B/F				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/GEN				
Any event		0	3 (3.8)	3 (2.1)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (3.8)	3 (2.1)
UG/UT/K/F				
Any event		1 (1.5)	5 (6.4)	6 (4.1)
Acute kidney failure	急性腎不全	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Kidney failure	腎不全	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Oliguria	乏尿	0	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/K/M				
Any event		0	1 (1.3)	1 (0.7)
Polycystic kidney	多発性嚢胞腎	0	1 (1.3)	1 (0.7)

GT: glutamyltransferase, HARTS：Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, WBC: white blood cell.

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

引用元：5.3.5.1.6　ME97218_PAH/Table 14.3/18

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		no	7 (10.3)	11 (14.1)	18 (12.3)
		unlikely	7 (10.3)	15 (19.2)	22 (15.1)
		possible	19 (27.9)	21 (26.9)	40 (27.4)
		probable	22 (32.4)	15 (19.2)	37 (25.3)
		definite	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
		Total	60 (88.2)	68 (87.2)	128 (87.7)
BODY/ABDO					
Any event		missing	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		no	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		unlikely	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	6 (7.7)	13 (8.9)
Abdominal pain	腹痛	missing	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		no	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		unlikely	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Ascites	腹水	unlikely	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
BODY/BACK					
Any event		no	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		unlikely	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
Back pain	背部痛	no	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		unlikely	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
BODY/GEN					
Any event		no	16 (23.5)	7 (9.0)	23 (15.8)
		unlikely	7 (10.3)	10 (12.8)	17 (11.6)
		possible	2 (2.9)	9 (11.5)	11 (7.5)
		probable	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	26 (38.2)	28 (35.9)	54 (37.0)
Abscess	膿瘍	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Accidental injury	事故による外傷	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Aggravation reaction	反応増悪	ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		unlikely	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		possible	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		probable	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Allergic reaction	アレルギー反応	missing	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Asthenia	無力症	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		possible	1 (1.5)	4 (5.1)	5 (3.4)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Chills	悪寒	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Fever	発熱	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	no	9 (13.2)	4 (5.1)	13 (8.9)
		unlikely	4 (5.9)	4 (5.1)	8 (5.5)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	13 (19.1)	9 (11.5)	22 (15.1)
Infection	感染	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	no	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		unlikely	0	3 (3.8)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Malaise	倦怠感	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		probable	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Pain	疼痛	missing	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Pain in extremity	四肢痛	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Surgery	外科手術	no	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	0	2 (2.6)	2 (1.4)
BODY/HEAD					
Any event		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Face edema	顔面浮腫	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
BODY/THOR					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
Thorax pain	胸郭痛	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
CV/CARD/ARR					
Any event		missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Bradycardia	徐脈	ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Tachycardia	頻脈	missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)

付表 2.7.6.17-5　治験薬との因果関係別の有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
CV/CARD/COND					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Heart arrest	心停止	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/COR					
Any event		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Angina pectoris	狭心症	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/GEN					
Any event		no	1 (1.5)	5 (6.4)	6 (4.1)
		unlikely	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		definite	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	10 (12.8)	13 (8.9)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	no	1 (1.5)	5 (6.4)	6 (4.1)
		unlikely	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Palpitation	動悸	possible	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		definite	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
CV/GEN					
Any event		no	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		unlikely	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	7 (9.0)	12 (8.2)
Chest pain	胸痛 NEC	no	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		unlikely	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		Total	4 (5.9)	6 (7.7)	10 (6.8)
Chest pain substernal	胸骨下痛	possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
CV/VASC/BP					
Any event		missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		unlikely	3 (4.4)	4 (5.1)	7 (4.8)
		possible	3 (4.4)	4 (5.1)	7 (4.8)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	11 (16.2)	10 (12.8)	21 (14.4)
Hypertension	高血圧	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Hypotension	低血圧NOS	missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		unlikely	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		possible	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	9 (13.2)	5 (6.4)	14 (9.6)
Postural hypotension	体位性低血圧	unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
CV/VASC/GEN					
Any event		no	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		unlikely	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)
		possible	4 (5.9)	2 (2.6)	6 (4.1)
		probable	10 (14.7)	4 (5.1)	14 (9.6)
		definite	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		Total	24 (35.3)	14 (17.9)	38 (26.0)
Cerebral infarct	脳梗塞	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Hemorrhage	出血	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	2 (2.6)	2 (1.4)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Syncope	失神	no	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		unlikely	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		possible	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Vasodilatation	血管拡張	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		probable	10 (14.7)	4 (5.1)	14 (9.6)
		definite	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		Total	17 (25.0)	7 (9.0)	24 (16.4)
CV/VASC/VEN					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Varicose vein	静脈瘤	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
DIG/BUC					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
Gingivitis	歯肉炎	possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Tongue pain	舌痛	possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Tooth disorder	歯の障害	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-5　治験薬との因果関係別の有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
DIG/EC					
Any event		no	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		unlikely	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		possible	3 (4.4)	4 (5.1)	7 (4.8)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	9 (13.2)	11 (14.1)	20 (13.7)
Constipation	便秘	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Diarrhea	下痢	no	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		unlikely	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		possible	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	8 (11.8)	10 (12.8)	18 (12.3)
DIG/GB					
Any event		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
DIG/GEN					
Any event		missing	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		no	5 (7.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
		unlikely	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
		possible	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		definite	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	17 (25.0)	13 (16.7)	30 (20.5)
Anorexia	食欲不振	no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		probable	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Gastrointestinal pain	消化器痛	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Nausea	悪心	missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		possible	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)
		probable	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	9 (13.2)	8 (10.3)	17 (11.6)
Vomiting	嘔吐	missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		definite	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	2 (2.6)	7 (4.8)
DIG/LIV					
Any event		ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		unlikely	3 (4.4)	6 (7.7)	9 (6.2)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	6 (8.8)	10 (12.8)	16 (11.0)
Hepatomegaly	肝腫大	ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Liver damage	肝損傷	unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	unlikely	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	5 (6.4)	7 (4.8)
DIG/OROP					
Any event		no	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
Sore throat	咽喉痛	no	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
DIG/REC					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Hemorrhoids	痔核	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
DIG/STOM					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Gastritis	胃炎	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
HAL/RBC/DEC					
Any event		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Anemia	貧血	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
HAL/RBC/GEN					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Erythrocytes abnormal	赤血球異常	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
HAL/RBC/INC					
Any event		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Polycythemia	赤血球増加症	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
HAL/WBC/GEN					
Any event		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
WBC abnormal	WBC異常	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
IJCN					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Injection site pain	注射部位疼痛	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/ENZ					
Any event		no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	4 (5.9)	2 (2.6)	6 (4.1)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	6 (8.8)	3 (3.8)	9 (6.2)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		Total	4 (5.9)	0	4 (2.7)
Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		Total	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
SGOT increased	血清GOT増加	possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
MAN/ION					
Any event		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Electrolyte abnormality	電解質異常	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/ION/K					
Any event		no	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Hyperkalemia	高カリウム血症	no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hypokalemia	低カリウム血症	no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
MAN/ION/NA					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ION/O					
Any event		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Hypoxia	低酸素症	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/PIG					
Any event		no	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	no	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
MAN/PRO					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Globulin decreased	グロブリン減少	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
MAN/PUR					
Any event		no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Gout	痛風	no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hyperuricemia	高尿酸血症	unlikely	0	3 (3.8)	3 (2.1)
		Total	0	3 (3.8)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/WB					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		no	9 (13.2)	9 (11.5)	18 (12.3)
		unlikely	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
		possible	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		Total	15 (22.1)	17 (21.8)	32 (21.9)
Edema	浮腫	ND/UNK/NA	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		no	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Peripheral edema	末梢性浮腫	no	7 (10.3)	6 (7.7)	13 (8.9)
		unlikely	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
		possible	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		Total	11 (16.2)	12 (15.4)	23 (15.8)
MAN/WT					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Weight gain	体重増加	possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Weight loss	体重減少	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MS/BON/GEN					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Bone pain	骨痛	possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
MS/JNT					
Any event		no	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
Arthralgia	関節痛	no	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Arthritis	関節炎	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Arthrosis	関節症	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Joint disorder	関節障害	no	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)

付表 2.7.6.17-5　治験薬との因果関係別の有害事象：第 12 週まで〔HARTS〕（ITT：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MS/MUS					
Any event		no	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		unlikely	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Muscle cramps	筋痙攣	no	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		unlikely	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	6 (8.8)	2 (2.6)	8 (5.5)
Myalgia	筋肉痛	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Myasthenia	筋無力症	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
MS/TEN					
Any event		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Tenosynovitis	腱鞘炎	possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Dry mouth	口内乾燥	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Sweating increased	多汗	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
NER/CNS/B					
Any event		missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	7 (10.3)	4 (5.1)	11 (7.5)
		unlikely	1 (1.5)	7 (9.0)	8 (5.5)
		possible	8 (11.8)	8 (10.3)	16 (11.0)
		probable	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
		definite	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	21 (30.9)	22 (28.2)	43 (29.5)
Anxiety	不安	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Convulsion	痙攣	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Depression	うつ病	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		probable	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	2 (2.6)	2 (1.4)
Dizziness	浮動性めまい	no	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		unlikely	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		possible	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		Total	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Hyperkinesia	運動過多	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Insomnia	不眠症	no	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Nervousness	神経過敏	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Sleep disorder	睡眠障害	unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Tremor	振戦	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Trismus	開口障害	possible	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		probable	4 (5.9)	0	4 (2.7)
		definite	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Vertigo	回転性めまい	missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		unlikely	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		possible	1 (1.5)	4 (5.1)	5 (3.4)
		Total	5 (7.4)	9 (11.5)	14 (9.6)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
NER/GEN					
Any event		no	0	3 (3.8)	3 (2.1)
		unlikely	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		possible	9 (13.2)	6 (7.7)	15 (10.3)
		probable	8 (11.8)	4 (5.1)	12 (8.2)
		definite	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
Headache	頭痛	no	0	3 (3.8)	3 (2.1)
		unlikely	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		possible	9 (13.2)	6 (7.7)	15 (10.3)
		probable	8 (11.8)	4 (5.1)	12 (8.2)
		definite	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
NER/PNS					
Any event		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		definite	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	2 (2.6)	2 (1.4)
Paresthesia	錯感覚	possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		definite	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	2 (2.6)	2 (1.4)
RES/BRON					
Any event		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Asthma	喘息	possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
RES/GEN					
Any event		missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	5 (7.4)	4 (5.1)	9 (6.2)
		unlikely	2 (2.9)	9 (11.5)	11 (7.5)
		possible	11 (16.2)	8 (10.3)	19 (13.0)
		probable	10 (14.7)	5 (6.4)	15 (10.3)
		definite	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		Total	31 (45.6)	28 (35.9)	59 (40.4)
Cough increased	咳嗽増加	no	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		unlikely	2 (2.9)	5 (6.4)	7 (4.8)
		possible	11 (16.2)	7 (9.0)	18 (12.3)
		probable	9 (13.2)	5 (6.4)	14 (9.6)
		definite	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		Total	25 (36.8)	22 (28.2)	47 (32.2)
Dyspnea	呼吸困難	missing	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
		unlikely	0	4 (5.1)	4 (2.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	6 (8.8)	5 (6.4)	11 (7.5)
Hemoptysis	喀血	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Hyperventilation	過換気	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Respiratory disorder	呼吸障害	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Upper respiratory infection	上気道感染	ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		unlikely	0	4 (5.1)	4 (2.7)
		Total	3 (4.4)	6 (7.7)	9 (6.2)
RES/LRNX					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Voice alteration	音声変調	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
RES/LUNG					
Any event		ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		unlikely	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Bronchitis	気管支炎	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		Total	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
Lung disorder	肺障害	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Lung edema	肺水腫	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Pneumonia	肺炎	ND/UNK/NA	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
RES/NASP					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Pharyngitis	咽頭炎	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
RES/NOSE					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
		possible	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Epistaxis	鼻出血	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	4 (5.1)	5 (3.4)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
Rhinitis	鼻炎	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
RES/PLRA					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Pleural disorder	胸膜障害	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Pleural effusion	胸水	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
RES/SINS					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Sinusitis	副鼻腔炎	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/BRST					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Gynecomastia	女性化乳房	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/DERM/ACN					
Any event		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Pustular rash	膿疱性皮疹	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		no	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		unlikely	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		possible	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Rash	発疹	no	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		unlikely	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		possible	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	probable	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Eczema	湿疹	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/DERM/UN					
Any event		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SKIN/GEN					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	3 (4.4)	0	3 (2.1)
		Total	5 (7.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
Dry skin	皮膚乾燥	possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Pruritus	そう痒症 NOS	unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		possible	2 (2.9)	0	2 (1.4)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Skin disorder	皮膚障害	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SKIN/HAIR					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
Hair disorder	毛髪障害	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0	2 (1.4)
SS/EAR/GEN					
Any event		no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Ear pain	耳痛	no	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SS/EYE/CON					
Any event		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Conjunctivitis	結膜炎	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		possible	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
SS/EYE/GEN					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Eye hemorrhage	眼出血	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Eye pain	眼痛	possible	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
SS/EYE/VIS					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Abnormal vision	視覚異常	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
SS/SML					
Any event		unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Parosmia	嗅覚錯誤	unlikely	1 (1.5)	0	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SS/TST					
Any event		definite	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Taste perversion	味覚倒錯	definite	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
UG/MG/GEN					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Impotence	インポテンス	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/B/F					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Urinary incontinence	尿失禁	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/GEN					
Any event		no	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	3 (3.8)	3 (2.1)
Urinary tract infection	尿路感染	no	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	3 (3.8)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-5 治験薬との因果関係別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
UG/UT/K/F					
Any event		no	0	2 (2.6)	2 (1.4)
		unlikely	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		Total	1 (1.5)	5 (6.4)	6 (4.1)
Acute kidney failure	急性腎不全	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Kidney failure	腎不全	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Kidney function abnormal	腎機能異常	unlikely	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Nocturia	夜間頻尿	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Oliguria	乏尿	unlikely	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/K/M					
Any event		no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Polycystic kidney	多発性嚢胞腎	no	0	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0	1 (1.3)	1 (0.7)

AE: adverse event, GT: glutamyltransferase, HARTS：Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, WBC: white blood cell.

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

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 is counted once

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.3/27

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Any event		missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ND/UNK/NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		mild	19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
		moderate	25 (36.8)	32 (41.0)	57 (39.0)
		severe	16 (23.5)	18 (23.1)	34 (23.3)
		Total	60 (88.2)	68 (87.2)	128 (87.7)
BODY/ABDO					
Any event		mild	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		moderate	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)
		severe	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	6 (7.7)	13 (8.9)
Abdominal pain	腹痛	mild	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		moderate	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Ascites	腹水	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
BODY/BACK					
Any event		mild	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		moderate	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
Back pain	背部痛	mild	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		moderate	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
BODY/GEN					
Any event		mild	10 (14.7)	13 (16.7)	23 (15.8)
		moderate	11 (16.2)	11 (14.1)	22 (15.1)
		severe	5 (7.4)	4 (5.1)	9 (6.2)
		Total	26 (38.2)	28 (35.9)	54 (37.0)
Abscess	膿瘍	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Accidental injury	事故による外傷	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
Aggravation reaction	反応増悪	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		severe	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Allergic reaction	アレルギー反応	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Asthenia	無力症	mild	1 (1.5)	5 (6.4)	6 (4.1)
		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Chills	悪寒	moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Fever	発熱	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	mild	9 (13.2)	7 (9.0)	16 (11.0)
		moderate	4 (5.9)	2 (2.6)	6 (4.1)
		Total	13 (19.1)	9 (11.5)	22 (15.1)
Infection	感染	moderate	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		severe	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Malaise	倦怠感	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Pain	疼痛	ND/UNK/NA	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Pain in extremity	四肢痛	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Surgery	外科手術	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
BODY/HEAD					
Any event		mild	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
Face edema	顔面浮腫	mild	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
BODY/THOR					
Any event		mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
Thorax pain	胸郭痛	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
CV/CARD/ARR					
Any event		mild	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		moderate	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Bradycardia	徐脈	moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Tachycardia	頻脈	mild	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		moderate	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	4 (5.9)	3 (3.8)	7 (4.8)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
CV/CARD/COND					
Any event		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Heart arrest	心停止	severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/COR					
Any event		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Angina pectoris	狭心症	severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
CV/CARD/GEN					
Any event		mild	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		moderate	1 (1.5)	7 (9.0)	8 (5.5)
		severe	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	3 (4.4)	10 (12.8)	13 (8.9)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	5 (6.4)	6 (4.1)
		severe	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Palpitation	動悸	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
CV/GEN					
Any event		mild	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
		moderate	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	7 (9.0)	12 (8.2)
Chest pain	胸痛 NEC	mild	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		moderate	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	4 (5.9)	6 (7.7)	10 (6.8)
Chest pain substernal	胸骨下痛	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
CV/VASC/BP					
Any event		mild	2 (2.9)	6 (7.7)	8 (5.5)
		moderate	8 (11.8)	4 (5.1)	12 (8.2)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	11 (16.2)	10 (12.8)	21 (14.4)
Hypertension	高血圧	mild	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.1)
		moderate	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Hypotension	低血圧 NOS	mild	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		moderate	5 (7.4)	3 (3.8)	8 (5.5)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	9 (13.2)	5 (6.4)	14 (9.6)
Postural hypotension	体位性低血圧	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
CV/VASC/GEN					
Any event		mild	13 (19.1)	9 (11.5)	22 (15.1)
		moderate	7 (10.3)	5 (6.4)	12 (8.2)
		severe	4 (5.9)	0 (0.0)	4 (2.7)
		Total	24 (35.3)	14 (17.9)	38 (26.0)
Cerebral infarct	脳梗塞	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Hemorrhage	出血	mild	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
Syncope	失神	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		severe	4 (5.9)	0 (0.0)	4 (2.7)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Vasodilatation	血管拡張	mild	12 (17.6)	5 (6.4)	17 (11.6)
		moderate	5 (7.4)	2 (2.6)	7 (4.8)
		Total	17 (25.0)	7 (9.0)	24 (16.4)
CV/VASC/VEN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Varicose vein	静脈瘤	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
DIG/BUC					
Any event		mild	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
Gingivitis	歯肉炎	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Tongue pain	舌痛	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
Tooth disorder	歯の障害	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
DIG/EC					
Any event		mild	5 (7.4)	4 (5.1)	9 (6.2)
		moderate	2 (2.9)	6 (7.7)	8 (5.5)
		severe	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	9 (13.2)	11 (14.1)	20 (13.7)
Constipation	便秘	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Diarrhea	下痢	mild	5 (7.4)	3 (3.8)	8 (5.5)
		moderate	1 (1.5)	6 (7.7)	7 (4.8)
		severe	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	8 (11.8)	10 (12.8)	18 (12.3)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
DIG/GB					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
DIG/GEN					
Any event		mild	11 (16.2)	6 (7.7)	17 (11.6)
		moderate	5 (7.4)	7 (9.0)	12 (8.2)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	17 (25.0)	13 (16.7)	30 (20.5)
Anorexia	食欲不振	mild	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	mild	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	mild	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Gastrointestinal pain	消化器痛	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Nausea	悪心	mild	5 (7.4)	2 (2.6)	7 (4.8)
		moderate	3 (4.4)	6 (7.7)	9 (6.2)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	9 (13.2)	8 (10.3)	17 (11.6)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Vomiting	嘔吐	mild	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	5 (7.4)	2 (2.6)	7 (4.8)
DIG/LIV					
Any event		mild	1 (1.5)	9 (11.5)	10 (6.8)
		moderate	5 (7.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
		Total	6 (8.8)	10 (12.8)	16 (11.0)
Hepatomegaly	肝腫大	mild	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (2.7)
		moderate	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Liver damage	肝損傷	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	mild	1 (1.5)	4 (5.1)	5 (3.4)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	5 (6.4)	7 (4.8)
DIG/OROP					
Any event		mild	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
Sore throat	咽喉痛	mild	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
DIG/REC					
Any event		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Hemorrhoids	痔核	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
DIG/STOM					
Any event		mild	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
Gastritis	胃炎	mild	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		Total	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
HAL/RBC/DEC					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Anemia	貧血	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
HAL/RBC/GEN					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Erythrocytes abnormal	赤血球異常	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
HAL/RBC/INC					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Polycythemia	赤血球増加症	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
HAL/WBC/GEN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
WBC abnormal	WBC異常	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
IJCN					
Any event		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Injection site pain	注射部位疼痛	severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ENZ					
Any event		mild	5 (7.4)	2 (2.6)	7 (4.8)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	6 (8.8)	3 (3.8)	9 (6.2)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	mild	4 (5.9)	0 (0.0)	4 (2.7)
		Total	4 (5.9)	0 (0.0)	4 (2.7)
Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	mild	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
SGOT increased	血清GOT増加	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/ION					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Electrolyte abnormality	電解質異常	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
MAN/ION/K					
Any event		mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
Hyperkalemia	高カリウム血症	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hypokalemia	低カリウム血症	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
MAN/ION/NA					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/ION/O					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Hypoxia	低酸素症	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
MAN/PIG					
Any event		mild	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	mild	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
MAN/PRO					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Globulin decreased	グロブリン減少	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
MAN/PUR					
Any event		mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Gout	痛風	moderate	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Hyperuricemia	高尿酸血症	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MAN/WB					
Any event		mild	11 (16.2)	10 (12.8)	21 (14.4)
		moderate	4 (5.9)	5 (6.4)	9 (6.2)
		severe	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	15 (22.1)	17 (21.8)	32 (21.9)
Edema	浮腫	mild	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		moderate	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Peripheral edema	末梢性浮腫	mild	9 (13.2)	8 (10.3)	17 (11.6)
		moderate	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	11 (16.2)	12 (15.4)	23 (15.8)
MAN/WT					
Any event		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Weight gain	体重増加	moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Weight loss	体重減少	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
MS/BON/GEN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Bone pain	骨痛	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MS/JNT					
Any event		mild	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
Arthralgia	関節痛	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Arthritis	関節炎	moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Arthrosis	関節症	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Joint disorder	関節障害	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
MS/MUS					
Any event		mild	6 (8.8)	2 (2.6)	8 (5.5)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Muscle cramps	筋痙攣	mild	5 (7.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	6 (8.8)	2 (2.6)	8 (5.5)
Myalgia	筋肉痛	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Myasthenia	筋無力症	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
MS/TEN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Tenosynovitis	腱鞘炎	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		mild	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Dry mouth	口内乾燥	mild	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		mild	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
Sweating increased	多汗	mild	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
NER/CNS/B					
Any event		mild	12 (17.6)	11 (14.1)	23 (15.8)
		moderate	9 (13.2)	9 (11.5)	18 (12.3)
		severe	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	21 (30.9)	22 (28.2)	43 (29.5)
Anxiety	不安	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Convulsion	痙攣	severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Depression	うつ病	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
Dizziness	浮動性めまい	mild	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.1)
		moderate	2 (2.9)	4 (5.1)	6 (4.1)
		Total	2 (2.9)	7 (9.0)	9 (6.2)
Hyperkinesia	運動過多	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Insomnia	不眠症	mild	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		moderate	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
		Total	7 (10.3)	2 (2.6)	9 (6.2)
Nervousness	神経過敏	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
Sleep disorder	睡眠障害	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Tremor	振戦	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Trismus	開口障害	mild	6 (8.8)	2 (2.6)	8 (5.5)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Vertigo	回転性めまい	mild	4 (5.9)	5 (6.4)	9 (6.2)
		moderate	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	5 (7.4)	9 (11.5)	14 (9.6)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
NER/GEN					
Any event		mild	15 (22.1)	13 (16.7)	28 (19.2)
		moderate	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		severe	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
Headache	頭痛	mild	15 (22.1)	13 (16.7)	28 (19.2)
		moderate	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		severe	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	19 (27.9)	18 (23.1)	37 (25.3)
NER/PNS					
Any event		mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
Paresthesia	錯感覚	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		Total	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
RES/BRON					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Asthma	喘息	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
RES/GEN					
Any event		mild	23 (33.8)	9 (11.5)	32 (21.9)
		moderate	8 (11.8)	15 (19.2)	23 (15.8)
		severe	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (2.7)
		Total	31 (45.6)	28 (35.9)	59 (40.4)
Cough increased	咳嗽増加	mild	18 (26.5)	13 (16.7)	31 (21.2)
		moderate	7 (10.3)	9 (11.5)	16 (11.0)
		Total	25 (36.8)	22 (28.2)	47 (32.2)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
Dyspnea	呼吸困難	mild	4 (5.9)	0 (0.0)	4 (2.7)
		moderate	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		severe	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.1)
		Total	6 (8.8)	5 (6.4)	11 (7.5)
Hemoptysis	喀血	mild	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Hyperventilation	過換気	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Respiratory disorder	呼吸障害	severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Upper respiratory infection	上気道感染	mild	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		moderate	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (2.7)
		Total	3 (4.4)	6 (7.7)	9 (6.2)
RES/LRNX					
Any event		mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
Voice alteration	音声変調	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
RES/LUNG					
Any event		mild	3 (4.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
		moderate	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
		severe	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	6 (8.8)	4 (5.1)	10 (6.8)
Bronchitis	気管支炎	mild	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	4 (5.9)	1 (1.3)	5 (3.4)
Lung disorder	肺障害	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Lung edema	肺水腫	severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	moderate	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	1 (1.3)	3 (2.1)
RES/NASP					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
Pharyngitis	咽頭炎	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
RES/NOSE					
Any event		mild	3 (4.4)	3 (3.8)	6 (4.1)
		moderate	2 (2.9)	2 (2.6)	4 (2.7)
		Total	5 (7.4)	5 (6.4)	10 (6.8)
Epistaxis	鼻出血	mild	2 (2.9)	3 (3.8)	5 (3.4)
		moderate	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (2.1)
		Total	3 (4.4)	5 (6.4)	8 (5.5)
Rhinitis	鼻炎	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
RES/PLRA					
Any event		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
Pleural disorder	胸膜障害	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Pleural effusion	胸水	severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
RES/SINS					
Any event		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Sinusitis	副鼻腔炎	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SKIN/BRST					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Gynecomastia	女性化乳房	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
SKIN/DERM/ACN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Pustular rash	膿疱性皮疹	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		mild	5 (7.4)	3 (3.8)	8 (5.5)
		moderate	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
Rash	発疹	mild	5 (7.4)	3 (3.8)	8 (5.5)
		moderate	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
		Total	7 (10.3)	3 (3.8)	10 (6.8)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Eczema	湿疹	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SKIN/DERM/UN					
Any event		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
SKIN/GEN					
Any event		mild	5 (7.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
		Total	5 (7.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
Dry skin	皮膚乾燥	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Pruritus	そう痒症 NOS	mild	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
		Total	3 (4.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
Skin disorder	皮膚障害	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
SKIN/HAIR					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
Hair disorder	毛髪障害	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
SS/EAR/GEN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Ear pain	耳痛	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SS/EYE/CON					
Any event		mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Conjunctivitis	結膜炎	mild	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
SS/EYE/GEN					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Eye hemorrhage	眼出血	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Eye pain	眼痛	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
SS/EYE/VIS					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Abnormal vision	視覚異常	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
SS/SML					
Any event		severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
Parosmia	嗅覚錯誤	severe	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
SS/TST					
Any event		mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Taste perversion	味覚倒錯	mild	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
UG/MG/GEN					
Any event		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Impotence	インポテンス	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/B/F					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Urinary incontinence	尿失禁	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
UG/UT/GEN					
Any event		mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.1)
Urinary tract infection	尿路感染	mild	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.4)
		moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.1)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
UG/UT/K/F					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	3 (3.8)	4 (2.7)
		severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	5 (6.4)	6 (4.1)
Acute kidney failure	急性腎不全	severe	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Kidney failure	腎不全	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Kidney function abnormal	腎機能異常	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		moderate	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
		Total	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (1.4)
Nocturia	夜間頻尿	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Oliguria	乏尿	moderate	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

付表 2.7.6.17-6 重症度別の有害事象：第12週まで〔HARTS〕（ITT：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=68 n (%)	Placebo N=78 n (%)	Overall N=146 n (%)
UG/UT/K/M					
Any event		mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Polycystic kidney	多発性嚢胞腎	mild	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
		Total	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

AE: adverse event, GT: glutamyltransferase, HARTS：Hoechst adverse reaction terminology system, ITT: intent to treat, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, WBC: white blood cell.

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

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 is counted once

引用元：5.3.5.1.6 ME97218_PAH/Table 14.3/22

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		91 (90.1)	90 (88.2)	181 (89.2)	72 (71.3)	56 (54.9)	128 (63.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	0	0
Thrombocytosis	血小板増加症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	16 (15.8)	21 (20.6)	37 (18.2)	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Palpitations	動悸	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Right ventricular failure	右室不全	5 (5.0)	10 (9.8)	15 (7.4)	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tachycardia	頻脈	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
Ear discomfort	耳不快感	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ear pain	耳痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)	2 (2.0)	6 (5.9)	8 (3.9)

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Eye disorders	眼障害	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0
Eye disorder	眼の障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Eye haemorrhage	眼出血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Eye pain	眼痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	38 (37.6)	31 (30.4)	69 (34.0)	22 (21.8)	17 (16.7)	39 (19.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Aerophagia	空気嚥下	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Ascites	腹水	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0	0	0
Constipation	便秘	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Diarrhoea	下痢	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Glossodynia	舌痛	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Haematemesis	吐血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nausea	悪心	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.9)	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
Oesophageal discomfort	食道不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Stomatitis	口内炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Vomiting	嘔吐	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	36 (35.6)	36 (35.3)	72 (35.5)	13 (12.9)	13 (12.7)	26 (12.8)
Asthenia	無力症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Chest pain	胸痛	9 (8.9)	7 (6.9)	16 (7.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Chills	悪寒	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Death	死亡	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Fatigue	疲労	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Oedema	浮腫	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (7.9)	15 (14.7)	23 (11.3)	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Pain	疼痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (4.0)	7 (6.9)	11 (5.4)	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	30 (29.7)	30 (29.4)	60 (29.6)	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
Bronchitis	気管支炎	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eczema infected	感染性湿疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Infection	感染	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Tooth infection	歯感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Bone contusion	骨挫傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Investigations	臨床検査	24 (23.8)	20 (19.6)	44 (21.7)	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Basophil count increased	好塩基球数増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Blood creatine phosphokinase MB abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Blood gases abnormal	血液ガス異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)	0	0	0
Globulins decreased	グロブリン減少	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Weight increased	体重増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (5.0)	10 (9.8)	15 (7.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Gout	痛風	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	32 (31.7)	20 (19.6)	52 (25.6)	16 (15.8)	6 (5.9)	22 (10.8)
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Back pain	背部痛	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Bone pain	骨痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Joint stiffness	関節硬直	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Muscle spasms	筋痙縮	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Pain in jaw	顎痛	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Scleroderma	強皮症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	39 (38.6)	31 (30.4)	70 (34.5)	33 (32.7)	17 (16.7)	50 (24.6)
Anosmia	無嗅覚	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Convulsion	痙攣	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.0)	7 (6.9)	9 (4.4)	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Headache	頭痛	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)	28 (27.7)	14 (13.7)	42 (20.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Syncope	失神	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Tremor	振戦	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.9)	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Anxiety	不安	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	0	0
Depression	うつ病	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Insomnia	不眠症	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Nervousness	神経過敏	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.0)	7 (6.9)	8 (3.9)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Oliguria	乏尿	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (54.5)	41 (40.2)	96 (47.3)	39 (38.6)	22 (21.6)	61 (30.0)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Cough	咳嗽	38 (37.6)	24 (23.5)	62 (30.5)	32 (31.7)	16 (15.7)	48 (23.6)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Epistaxis	鼻出血	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Haemoptysis	喀血	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hyperventilation	過換気	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Hypocapnia	低炭酸症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypoxia	低酸素症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nasal congestion	鼻閉	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleural effusion	胸水	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Rales	ラ音	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost N=101 n (%)	 Placebo N=102 n (%)	 Total N=203 n (%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	21 (20.8)	13 (12.7)	34 (16.7)	12 (11.9)	4 (3.9)	16 (7.9)
Alopecia	脱毛症	2 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Eczema	湿疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Night sweats	寝汗	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Prurigo	痒疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Rash	発疹	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Rash macular	斑状皮疹	2 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (2.0)	0	2 (1.0)	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Skin disorder	皮膚障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Skin lesion	皮膚病変	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Social circumstances	社会環境	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Alcohol use	アルコール摂取	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)	0	0	0
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Parathyroidectomy	副甲状腺摘出	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Preoperative care	術前ケア	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Synovectomy	滑膜切除	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Tooth extraction	抜歯	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	38 (37.6)	22 (21.6)	60 (29.6)	31 (30.7)	12 (11.8)	43 (21.2)
Flushing	潮紅	23 (22.8)	9 (8.8)	32 (15.8)	22 (21.8)	9 (8.8)	31 (15.3)
Haematoma	血腫	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hot flush	ほてり	7 (6.9)	0	7 (3.4)	7 (6.9)	0	7 (3.4)
Hypertension	高血圧	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hypotension	低血圧	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Jugular vein distension	頚静脈拡張	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0

付表 2.7.6.17-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events			Study drug-related adverse events		
		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Vasodilatation	血管拡張	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

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：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 5

付表 2.7.6.17-8 いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Palpitations	動悸	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
Right ventricular failure	右室不全	5 (5.0)	10 (9.8)	15 (7.4)
Tachycardia	頻脈	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害			
Vertigo	回転性めまい	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Diarrhoea	下痢	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Gastritis	胃炎	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Glossodynia	舌痛	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Nausea	悪心	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.9)
Vomiting	嘔吐	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
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	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
Chest pain	胸痛	9 (8.9)	7 (6.9)	16 (7.9)
Fatigue	疲労	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Oedema	浮腫	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (7.9)	15 (14.7)	23 (11.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害			
Hepatomegaly	肝腫大	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
Influenza	インフルエンザ	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)
Pneumonia	肺炎	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (2.9)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-8 いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Investigations	臨床検査			
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Back pain	背部痛	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Joint swelling	関節腫脹	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Muscle spasms	筋痙縮	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
Pain in extremity	四肢痛	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Pain in jaw	顎痛	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.0)	7 (6.9)	9 (4.4)
Headache	頭痛	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Syncope	失神	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	38 (37.6)	24 (23.5)	62 (30.5)
Dysphonia	発声障害	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Epistaxis	鼻出血	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Haemoptysis	喀血	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Hyperhidrosis	多汗症	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Pruritus	そう痒症	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Rash	発疹	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)

付表 2.7.6.17-8　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置			
Tooth extraction	抜歯	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	23 (22.8)	9 (8.8)	32 (15.8)
Hot flush	ほてり	7 (6.9)	0	7 (3.4)
Hypertension	高血圧	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Hypotension	低血圧	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)

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.

Only adverse events with incidence of 2％ or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

引用元：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 2

付表 2.7.6.17-9 いずれかの投与群で発現割合 2%以上の治験薬と関連のある有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Palpitations	動悸	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害			
Vertigo	回転性めまい	2 (2.0)	6 (5.9)	8 (3.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
Dry mouth	口内乾燥	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Glossodynia	舌痛	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Nausea	悪心	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Fatigue	疲労	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
Malaise	倦怠感	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Pain in jaw	顎痛	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Headache	頭痛	28 (27.7)	14 (13.7)	42 (20.7)
Syncope	失神	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	32 (31.7)	16 (15.7)	48 (23.6)
Dysphonia	発声障害	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Epistaxis	鼻出血	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	22 (21.8)	9 (8.8)	31 (15.3)
Hot flush	ほてり	7 (6.9)	0	7 (3.4)
Hypotension	低血圧	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)

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.

Only adverse events with incidence of 2％ or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

引用元：5.3.5.1.7 ME97218_303045_add/Table 4

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		MILD	30 (29.7)	22 (21.6)	52 (25.6)
		MODERATE	39 (38.6)	42 (41.2)	81 (39.9)
		SEVERE	22 (21.8)	26 (25.5)	48 (23.6)
		Total	91 (90.1)	90 (88.2)	181 (89.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Anaemia	貧血	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Leukocytosis	白血球増加症	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Polycythaemia	赤血球増加症	MILD	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Thrombocytosis	血小板増加症	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	7 (6.9)	6 (5.9)	13 (6.4)
		MODERATE	5 (5.0)	9 (8.8)	14 (6.9)
		SEVERE	4 (4.0)	6 (5.9)	10 (4.9)
		Total	16 (15.8)	21 (20.6)	37 (18.2)
Angina pectoris	狭心症	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Arrhythmia	不整脈	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Atrial tachycardia	心房頻脈	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Bradycardia	徐脈	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Cardiac arrest	心停止	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Palpitations	動悸	MILD	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
		MODERATE	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
Right ventricular failure	右室不全	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		MODERATE	2 (2.0)	6 (5.9)	8 (3.9)
		SEVERE	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		Total	5 (5.0)	10 (9.8)	15 (7.4)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Tachycardia	頻脈	MILD	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	MILD	7 (6.9)	6 (5.9)	13 (6.4)
		MODERATE	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
		SEVERE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)
Ear discomfort	耳不快感	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ear pain	耳痛	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Vertigo	回転性めまい	MILD	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
		MODERATE	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
		SEVERE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)
Eye disorders	眼障害	MILD	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
		MODERATE	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
Conjunctivitis	結膜炎	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eye disorder	眼の障害	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Eye haemorrhage	眼出血	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Eye pain	眼痛	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Ocular hyperaemia	眼充血	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Retinal detachment	網膜剥離	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Visual acuity reduced	視力低下	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	22 (21.8)	15 (14.7)	37 (18.2)
		MODERATE	11 (10.9)	13 (12.7)	24 (11.8)
		SEVERE	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
		Total	38 (37.6)	31 (30.4)	69 (34.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	MODERATE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Abdominal distension	腹部膨満	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Abdominal pain	腹痛	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Aerophagia	空気嚥下	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Ascites	腹水	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Constipation	便秘	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Diarrhoea	下痢	MILD	6 (5.9)	4 (3.9)	10 (4.9)
		MODERATE	1 (1.0)	6 (5.9)	7 (3.4)
		SEVERE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	9 (8.9)	11 (10.8)	20 (9.9)
Dry mouth	口内乾燥	MILD	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	MILD	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Gastritis	胃炎	MILD	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Glossodynia	舌痛	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Haematemesis	吐血	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Haemorrhoids	痔核	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nausea	悪心	MILD	6 (5.9)	2 (2.0)	8 (3.9)
		MODERATE	4 (4.0)	6 (5.9)	10 (4.9)
		SEVERE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.9)
Oesophageal discomfort	食道不快感	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	MILD	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Stomatitis	口内炎	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Vomiting	嘔吐	MILD	5 (5.0)	1 (1.0)	6 (3.0)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)

付表 2.7.6.17-10　重症度別の有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	15 (14.9)	16 (15.7)	31 (15.3)
		MODERATE	17 (16.8)	14 (13.7)	31 (15.3)
		SEVERE	4 (4.0)	6 (5.9)	10 (4.9)
		Total	36 (35.6)	36 (35.3)	72 (35.5)
Asthenia	無力症	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Chest discomfort	胸部不快感	MILD	1 (1.0)	6 (5.9)	7 (3.4)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
Chest pain	胸痛	MILD	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
		MODERATE	6 (5.9)	2 (2.0)	8 (3.9)
		SEVERE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	9 (8.9)	7 (6.9)	16 (7.9)
Chills	悪寒	MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Death	死亡	SEVERE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Device malfunction	医療機器機能不良	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Fatigue	疲労	MILD	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.4)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Generalised oedema	全身性浮腫	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Infusion site pain	注入部位疼痛	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Injection site haematoma	注射部位血腫	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Local swelling	局所腫脹	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Malaise	倦怠感	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Oedema	浮腫	MILD	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	MILD	5 (5.0)	9 (8.8)	14 (6.9)
		MODERATE	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	8 (7.9)	15 (14.7)	23 (11.3)
Pain	疼痛	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pyrexia	発熱	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	MILD	0	7 (6.9)	7 (3.4)
		MODERATE	4 (4.0)	0	4 (2.0)
		Total	4 (4.0)	7 (6.9)	11 (5.4)
Biliary colic	胆道仙痛	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Cholecystitis	胆嚢炎	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hepatomegaly	肝腫大	MILD	0	4 (3.9)	4 (2.0)
		MODERATE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
Immune system disorders	免疫系障害	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	20 (19.8)	14 (13.7)	34 (16.7)
		MODERATE	8 (7.9)	14 (13.7)	22 (10.8)
		SEVERE	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	30 (29.7)	30 (29.4)	60 (29.6)
Bronchitis	気管支炎	MILD	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Eczema infected	感染性湿疹	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Gingivitis	歯肉炎	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Infection	感染	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Influenza	インフルエンザ	MILD	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
Laryngitis	喉頭炎	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	MILD	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
		MODERATE	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.4)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	MODERATE	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Pharyngitis	咽頭炎	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Rhinitis	鼻炎	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Sepsis	敗血症	Missing	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tooth abscess	歯膿瘍	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tooth infection	歯感染	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	MILD	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		MODERATE	0	4 (3.9)	4 (2.0)
		Total	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.4)
Urinary tract infection	尿路感染	MILD	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Viral infection	ウイルス感染	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Bone contusion	骨挫傷	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Limb injury	四肢損傷	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Investigations	臨床検査	MILD	16 (15.8)	13 (12.7)	29 (14.3)
		MODERATE	7 (6.9)	5 (4.9)	12 (5.9)
		SEVERE	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	24 (23.8)	20 (19.6)	44 (21.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Basophil count increased	好塩基球数増加	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	MILD	5 (5.0)	1 (1.0)	6 (3.0)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	MILD	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Blood creatine phosphokinase MB abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼMB異常	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Blood gases abnormal	血液ガス異常	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Blood pressure decreased	血圧低下	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	MILD	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		MODERATE	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
Globulins decreased	グロブリン減少	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	MILD	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	MILD	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Weight decreased	体重減少	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Weight increased	体重増加	MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	1 (1.0)	7 (6.9)	8 (3.9)
		MODERATE	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
		Total	5 (5.0)	10 (9.8)	15 (7.4)
Decreased appetite	食欲減退	MILD	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Electrolyte imbalance	電解質失調	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gout	痛風	MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	MILD	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		MODERATE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	MILD	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Missing		1 (1.0)	1 (0.5)
		MILD	20 (19.8)	11 (10.8)	31 (15.3)
		MODERATE	10 (9.9)	6 (5.9)	16 (7.9)
		SEVERE	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	32 (31.7)	20 (19.6)	52 (25.6)
Arthralgia	関節痛	Missing	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Back pain	背部痛	MILD	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		MODERATE	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		SEVERE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (4.9)
Bone pain	骨痛	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Joint stiffness	関節硬直	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Joint swelling	関節腫脹	MILD	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Muscle spasms	筋痙縮	MILD	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
		MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Muscular weakness	筋力低下	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	MODERATE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Myalgia	筋肉痛	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Osteoarthritis	変形性関節症	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pain in extremity	四肢痛	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Pain in jaw	顎痛	MILD	10 (9.9)	2 (2.0)	12 (5.9)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	12 (11.9)	3 (2.9)	15 (7.4)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Scleroderma	強皮症	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Spinal pain	脊椎痛	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	20 (19.8)	17 (16.7)	37 (18.2)
		MODERATE	9 (8.9)	10 (9.8)	19 (9.4)
		SEVERE	10 (9.9)	4 (3.9)	14 (6.9)
		Total	39 (38.6)	31 (30.4)	70 (34.5)
Anosmia	無嗅覚	SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Cerebral infarction	脳梗塞	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Convulsion	痙攣	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Disturbance in attention	注意力障害	SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dizziness	浮動性めまい	MILD	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		MODERATE	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (3.0)
		Total	2 (2.0)	7 (6.9)	9 (4.4)
Dysgeusia	味覚異常	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Headache	頭痛	MILD	23 (22.8)	14 (13.7)	37 (18.2)
		MODERATE	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
		SEVERE	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		Total	30 (29.7)	20 (19.6)	50 (24.6)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Paraesthesia	錯感覚	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Presyncope	失神寸前の状態	MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Somnolence	傾眠	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Syncope	失神	MILD	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		MODERATE	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		SEVERE	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
		Total	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Tremor	振戦	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	5 (5.0)	4 (3.9)	9 (4.4)
		MODERATE	7 (6.9)	4 (3.9)	11 (5.4)
		Total	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.9)
Anxiety	不安	MODERATE	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Depression	うつ病	MILD	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Insomnia	不眠症	MILD	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		MODERATE	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		Total	7 (6.9)	2 (2.0)	9 (4.4)
Nervousness	神経過敏	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Psychotic disorder	精神病性障害	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Restlessness	落ち着きのなさ	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Sleep disorder	睡眠障害	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		MODERATE	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	7 (6.9)	8 (3.9)
Nocturia	夜間頻尿	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oliguria	乏尿	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Prerenal failure	腎前性腎不全	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Renal cyst	腎嚢胞	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Renal failure acute	急性腎不全	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Renal failure chronic	慢性腎不全	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Renal impairment	腎機能障害	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Urge incontinence	切迫性尿失禁	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Breast pain	乳房痛	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Erectile dysfunction	勃起不全	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gynaecomastia	女性化乳房	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Missing	1 (1.0)		1 (0.5)
		MILD	32 (31.7)	16 (15.7)	48 (23.6)
		MODERATE	20 (19.8)	18 (17.6)	38 (18.7)
		SEVERE	2 (2.0)	7 (6.9)	9 (4.4)
		Total	55 (54.5)	41 (40.2)	96 (47.3)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Cough	咳嗽	MILD	26 (25.7)	13 (12.7)	39 (19.2)
		MODERATE	12 (11.9)	11 (10.8)	23 (11.3)
		Total	38 (37.6)	24 (23.5)	62 (30.5)
Dry throat	咽喉乾燥	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Dysphonia	発声障害	MILD	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Dyspnoea	呼吸困難	MILD	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		MODERATE	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		SEVERE	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		Total	6 (5.9)	6 (5.9)	12 (5.9)
Epistaxis	鼻出血	MILD	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		MODERATE	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
		Total	6 (5.9)	5 (4.9)	11 (5.4)
Haemoptysis	喀血	MILD	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
		MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.4)
Hyperventilation	過換気	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypocapnia	低炭酸症	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypoxia	低酸素症	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Nasal congestion	鼻閉	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		MODERATE	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Pleural effusion	胸水	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Pleurisy	胸膜炎	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleuritic pain	胸膜痛	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Productive cough	湿性咳嗽	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	Missing	1 (1.0)		1 (0.5)
		MODERATE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		SEVERE	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
		Total	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary oedema	肺水腫	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Rales	ラ音	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Respiratory failure	呼吸不全	SEVERE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Throat irritation	咽喉刺激感	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Wheezing	喘鳴	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	16 (15.8)	9 (8.8)	25 (12.3)
		MODERATE	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	21 (20.8)	13 (12.7)	34 (16.7)
Alopecia	脱毛症	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Dermatitis	皮膚炎	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dry skin	皮膚乾燥	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Eczema	湿疹	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Erythema	紅斑	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Hyperhidrosis	多汗症	MILD	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		MODERATE	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Night sweats	寝汗	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Prurigo	痒疹	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pruritus	そう痒症	MILD	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Rash	発疹	MILD	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
		MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Rash macular	斑状皮疹	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	MILD	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Skin disorder	皮膚障害	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Skin lesion	皮膚病変	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Social circumstances	社会環境	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Alcohol use	アルコール摂取	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	Missing	1 (1.0)		1 (0.5)
		MILD	0	3 (2.9)	3 (1.5)
		MODERATE	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Parathyroidectomy	副甲状腺摘出	MODERATE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Preoperative care	術前ケア	Missing	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Synovectomy	滑膜切除	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tooth extraction	抜歯	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		MODERATE	0	2 (2.0)	2 (1.0)
		Total	0	3 (2.9)	3 (1.5)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Vascular disorders	血管障害	Missing		1 (1.0)	1 (0.5)
		MILD	21 (20.8)	13 (12.7)	34 (16.7)
		MODERATE	14 (13.9)	8 (7.8)	22 (10.8)
		SEVERE	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	38 (37.6)	22 (21.6)	60 (29.6)
Flushing	潮紅	MILD	17 (16.8)	6 (5.9)	23 (11.3)
		MODERATE	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)
		Total	23 (22.8)	9 (8.8)	32 (15.8)
Haematoma	血腫	MILD	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
		Total	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	SEVERE	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hot flush	ほてり	MILD	4 (4.0)	0	4 (2.0)
		MODERATE	3 (3.0)	0	3 (1.5)
		Total	7 (6.9)	0	7 (3.4)
Hypertension	高血圧	MILD	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
		MODERATE	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		Total	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Hypotension	低血圧	MILD	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
		MODERATE	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (3.9)
		SEVERE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
		Total	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Jugular vein distension	頚静脈拡張	MILD	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

付表 2.7.6.17-10 重症度別の有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	MODERATE	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
		Total	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Peripheral coldness	末梢冷感	MILD	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	MODERATE	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	Missing	0	1 (1.0)	1 (0.5)
		Total	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Varicose vein	静脈瘤	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Vasodilatation	血管拡張	MILD	1 (1.0)	0	1 (0.5)
		Total	1 (1.0)	0	1 (0.5)

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：5.3.5.1.7 ME97218_303045_add/Table 10

付表 2.7.6.17-11　治験薬の投与中止に至った有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (5.0)	10 (9.8)	15 (7.4)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (3.0)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Right ventricular failure	右室不全	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Haematemesis	吐血	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nausea	悪心	0	1 (1.0)	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Oedema	浮腫	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Investigations	臨床検査	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Syncope	失神	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Cough	咳嗽	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypocapnia	低炭酸症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.0)	1 (0.5)

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.

引用元：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 6

付表 2.7.6.17-12　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：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Oedema	浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Syncope	失神	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Cough	咳嗽	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypocapnia	低炭酸症	0	1 (1.0)	1 (0.5)

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：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 7

付表 2.7.6.17-13 重篤な有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		29 (28.7)	25 (24.5)	54 (26.6)
Cardiac disorders	心臓障害	8 (7.9)	12 (11.8)	20 (9.9)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Palpitations	動悸	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Right ventricular failure	右室不全	4 (4.0)	8 (7.8)	12 (5.9)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Diarrhoea	下痢	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gastritis	胃炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Haematemesis	吐血	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nausea	悪心	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Vomiting	嘔吐	1 (1.0)	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
Chest pain	胸痛	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Death	死亡	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (2.0)	2 (1.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Oedema	浮腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Infection	感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-13　重篤な有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Investigations	臨床検査	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Blood creatine phosphokinase MB abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Blood gases abnormal	血液ガス異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Spinal pain	脊椎痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (5.9)	1 (1.0)	7 (3.4)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Convulsion	痙攣	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Syncope	失神	5 (5.0)	0	5 (2.5)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.9)	10 (9.8)	17 (8.4)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Haemoptysis	喀血	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypocapnia	低炭酸症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pleural effusion	胸水	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleurisy	胸膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Social circumstances	社会環境	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Alcohol use	アルコール摂取	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Preoperative care	術前ケア	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Synovectomy	滑膜切除	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tooth extraction	抜歯	0	1 (1.0)	1 (0.5)

付表 2.7.6.17-13　重篤な有害事象：第 12 週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Vascular disorders	血管障害	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypertension	高血圧	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypotension	低血圧	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.0)	1 (0.5)

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.

引用元：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 8

付表 2.7.6.17-14　治験薬と関連のある重篤な有害事象：第12週まで〔MedDRA〕（ITT：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost N=101 n (%)	Placebo N=102 n (%)	Total N=203 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		8 (7.9)	6 (5.9)	14 (6.9)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nausea	悪心	1 (1.0)	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Death	死亡	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Syncope	失神	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Hypocapnia	低炭酸症	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.0)	1 (0.5)

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：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 9

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細

Study No.: 97218	Subject ID: 28
Sex/ Age/ Race:	Male/ 27/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	7.5 µg/day, inhalation (1 x 2.5 µg, 1 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	16 Jun 2000 - 16 Jun 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Aggravation reaction 反応増悪	Severe	Unlikely	No	16 Jun 2000/ ---
2	Abdominal pain 腹痛	Moderate	No	No	13 Jun 2000/ 18 Jun 2000
3	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	Unlikely	No	16 Jun 2000/ 17 Jun 2000
4	Death 死亡 NOS	Severe	ND/UNK/NA	Yes	18 Jun 2000/ ---

Cause of death: Acute decompensated cor pulmonale (急性非代償性肺性心)

Date of death : 18 Jun 2000 (3 days after randomization)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 31
Sex/ Age/ Race:	Female/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	07 Feb 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension, Cholecystolithiasis
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Asthenia 無力症	Mild	Possible	No	07 Feb 2000/ ---
2	Nausea 悪心	Mild	No	No	03 Feb 2000/ 03 Feb 2000
3	Abdominal pain 腹痛	Mild	No	No	01 Feb 2000/ 20 Mar 2000
4	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	No	No	05 Feb 2000/ ---
5	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	08 Feb 2000/ ---
6	Vertigo 回転性めまい	Mild	Possible	No	07 Feb 2000/ 08 Feb 2000
7	Vertigo 回転性めまい	Mild	Possible	No	17 Feb 2000/ ---
8	Paresthesia 錯感覚	Mild	Possible	No	16 Feb 2000/ 20 Mar 2000
9	Cholecystitis 胆嚢炎	Mild	Unlikely	Yes	20 Mar 2000/ 31 Mar 2000
10	Hyperuricemia 高尿酸血症	Mild	Unlikely	No	07 Mar 2000/ ---
11	Abdominal pain 腹痛	Moderate	Unlikely	No	20 Mar 2000/ ---
12	Nausea 悪心	Mild	Unlikely	No	20 Mar 2000/ 29 Mar 2000
13	Laboratory test abnormal 臨床検査異常	Mild	Unlikely	No	28 Mar 2000/ 05 Apr 2000
14	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	04 Apr 2000/ ---
15	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Probable	No	26 Apr 2000/ ---
16	Electrolyte abnormality 電解質異常	Mild	Unlikely	Yes	01 May 2000/ ---
17	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	01 May 2000/ ---

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
18	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	Unlikely	No	01 May 2000/ ---
19	Supraventricular tachycardia 上室性頻脈	Moderate	Unlikely	Yes	03 May 2000/ 03 May 2000
20	Nausea 悪心	Moderate	Unlikely	No	01 May 2000/ 01 May 2000
21	Diarrhea 下痢	Moderate	No	No	03 May 2000/ ---

Cause of death: Acute right heart failure (急性右心不全)

Date of death : 17 May 2000 (> 3 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 79
Sex/ Age/ Race:	Male/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	11 Jan 2000 - 13 Apr 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Secondary PHT, St post multiple lung embolism, Coagulopathy
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Asthenia 無力症	Severe	Unlikely	No	11 Feb 2000/ ---
2	Hemoptysis 喀血	Mild	Unlikely	No	12 Jan 2000/ 13 Jan 2000
3	Tongue pain 舌痛	Mild	Unlikely	No	14 Jan 2000/ 14 Jan 2000
4	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Unlikely	No	01 Mar 2000/ ---
5	Generalized edema 全身性浮腫	Moderate	No	No	28 Mar 2000/ ---
6	Concentration ability impaired 集中力障害	Severe	Unlikely	No	28 Mar 2000/ ---
7	Nausea 悪心	Moderate	Unlikely	No	01 Mar 2000/ ---
8	Vomiting 嘔吐	Moderate	Unlikely	No	01 Mar 2000/ ---
9	Pleural effusion 胸水	Mild	Unlikely	No	11 Apr 2000/ 15 Apr 2000
10	Hypotension 低血圧 NOS	Severe	Unlikely	No	11 Apr 2000/ 15 Apr 2000
11	Death 死亡 NOS	ND/UNK/NA	No	Yes	15 Apr 2000/ ---

Cause of death: Cor pulmonale (肺性心)

Date of death : 15 Apr 2000 (> 3 months after randomization)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 123
Sex/ Age/ Race:	Female/ 24/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	24 Nov 1999 - 31 Jan 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Right heart failure, Cold
Concomitant Medication:	Fluimucil, Diltiazem, Sintrom, Furosemide

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Probable	No	30 Dec 1999/ ---
2	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Mild	No	No	22 Nov 1999/ 29 Nov 1999
3	Depression うつ病	Mild	Probable	No	30 Dec 1999/ 03 Feb 2000
4	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Mild	No	No	18 Jan 2000/ 03 Feb 2000
5	Edema 浮腫	Mild	No	No	20 Jan 2000/ ---
6	Congestive heart failure うっ血性心不全	Severe	No	Yes	20 Jan 2000/ 03 Feb 2000
7	Edema 浮腫	Severe	No	Yes	01 Feb 2000/ 03 Feb 2000
8	Acute kidney failure 急性腎不全	Severe	No	Yes	02 Feb 2000/ 03 Feb 2000

Cause of death: Cardiogenic shock (心原性ショック)

Date of death : 03 Feb 2000 (2 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 239
Sex/ Age/ Race:	Female/ 68/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	04 Aug 2000 - 25 Sep 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Frusemide, Amiloride

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Anorexia 食欲不振	Mild	Unlikely	No	04 Sep 2000/ ---
2	Nausea 悪心	Moderate	Unlikely	No	12 Aug 2000/ ---
3	Syncope 失神	Moderate	No	No	25 Aug 2000/ 01 Sep 2000
4	Nausea 悪心	Moderate	Unlikely	Yes	22 Sep 2000/ 03 Oct 2000
5	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	22 Sep 2000/ 06 Oct 2000
6	Anxiety 不安	Severe	No	Yes	21 Oct 2000/ 25 Oct 2000
7	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	Yes	21 Oct 2000/ ---

Cause of death: Cardiac arrest (心停止)

Date of death : 06 Nov 2000 (3 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 245
Sex/ Age/ Race:	Male/ 58/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	30 Mar 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension, Chest infection, Increasing dyspnea
Concomitant Medication:	Lansoprazole, Gliclazide, Warfarin, Bumetanide, Oxygen, Ipratropium, Salbutamol, Co-codamol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Arthralgia 関節痛	Mild	No	No	25 Apr 2000/ 25 May 2000
2	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Possible	No	31 Mar 2000/ ---
3	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	31 Mar 2000/ ---
4	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	Yes	27 Apr 2000/ 23 May 2000
5	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	No	No	27 Apr 2000/ ---
6	Pneumonia 肺炎	Severe	ND/UNK/NA	Yes	28 Apr 2000/ 23 May 2000
7	Laboratory test abnormal 臨床検査異常	Moderate	No	Yes	29 May 2000/ 31 May 2000
8	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	No	07 Jun 2000/ ---
9	Peripheral edema 末梢性浮腫	Moderate	No	No	14 Jun 2000/ ---
10	Insomnia 不眠症	Moderate	No	No	07 Jun 2000/ ---
11	Tongue pain 舌痛	Mild	Possible	No	19 Jun 2000/ 15 Jul 2000

Cause of death: Bronchopneumonia（気管支肺炎）, Pulmonary fibrosis（肺線維症）

Date of death : 08 Aug 2000 (4 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 257
Sex/ Age/ Race:	Male/ 47/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	17 Feb 2000 - 20 Feb 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Coronary thrombosis secondary to atherosclerosis, Chest pain, Seizure
Concomitant Medication:	Warfarin, Bumetanide, Spironolactone, Paroxetine, Omeprazole, Chlorpheniramine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Convulsion 痙攣	Severe	Unlikely	Yes	21 Feb 2000/ 21 Feb 2000
2	Chest pain 胸痛 NEC	Severe	Unlikely	Yes	21 Feb 2000/ 21 Feb 2000
3	Death 死亡 NOS	Severe	Unlikely	Yes	21 Feb 2000/ 21 Feb 2000

Cause of death: Coronary thrombosis (冠動脈血栓症)

Date of death : 21 Feb 2000 (4 days after randomization)

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 331
Sex/ Age/ Race:	Male/ 52/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	03 Nov 2000 - 26 Jan 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Acute pulmonary embolism
Concomitant Medication:	Furosemide, Digitalis, Warfarin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bilirubinemia ビリルビン血症	Severe	Unlikely	No	02 Jan 2001/ ---
2	Heart failure 心不全	Severe	Unlikely	No	15 Dec 2000/ ---
3	Peripheral edema 末梢性浮腫	Moderate	No	No	15 Dec 2000/ ---

Cause of death: Recurrence of acute pulmonary embolism in chronic thromboembolic pulmonary hypertension（慢性血栓塞栓性肺高血圧症の急性肺塞栓症の再発）

Date of death : 26 Jan 2001 (3 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 387
Sex/ Age/ Race:	Male/ 70/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	05 Dec 2000 - 06 Mar 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Right heart failure
Concomitant Medication:	Burinex, Cipramil, Innohep, Zyloric, Folicum acid, Magnesium, Marcoumar, Oxygen

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Dry mouth 口内乾燥	Mild	Possible	No	05 Dec 2000/ 12 Mar 2001
2	Congestive heart failure うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	25 Dec 2000/ 12 Jan 2001
3	Infection 感染	Moderate	No	No	20 Dec 2000/ 25 Dec 2000
4	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	No	No	15 Feb 2001/ 12 Mar 2001
5	Hematemesis 吐血	Severe	Unlikely	Yes	06 Mar 2001/ 12 Mar 2001
6	Sepsis 敗血症	ND/UNK/NA	No	Yes	06 Mar 2001/ 12 Mar 2001
7	Shock ショック	ND/UNK/NA	No	Yes	06 Mar 2001/ 12 Mar 2001

Cause of death: Right heart failure subsequent to hemorrhagic shock (出血性ショック後の右心不全)

Date of death : 12 Mar 2001 (3 months after randomization)

Relationship to study drug: Unlikely

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 442
Sex/ Age/ Race:	Female/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	08 Dec 2000 - 17 Feb 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Nitrendipine, Furosemid, Verospiron, Polfilin, Kalinor, Clexane

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Heart arrest 心停止	Severe	No	Yes	18 Feb 2001/ 18 Feb 2001
2	Respiratory disorder 呼吸障害	Severe	No	Yes	17 Feb 2001/ 18 Feb 2001

Cause of death: Respiratory failure (呼吸不全), Suspected pneumonia (肺炎の疑い), Cardiac arrest (心停止)

Date of death : 18 Feb 2001 (2 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

Reports on 3 further deaths after the end of the study.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218		Subject ID: 19			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 56/ Caucasian			
Treatment group:		Off-label iloprost aerosol			
Dose, Route (Regimen):		45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)			
Therapy duration:		28 Apr 2000 - 28 May 2000			
Medical history:		Pulmonary hypertension, Right heart failure			
Concomitant Medication:		Diuretics			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Accidental injury 事故による外傷	Moderate	Unlikely	No	10 Apr 2000/ 22 May 2000
2	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	28 Jan 2000/ ---
3	Bone pain 骨痛	Mild	Possible	No	26 Jan 2000/ 09 Feb 2000
4	Tooth disorder 歯の障害	Mild	Unlikely	No	10 Mar 2000/ 29 Mar 2000
5	Peripheral edema 末梢性浮腫	Moderate	Possible	No	22 Mar 2000/ ---
6	Kidney failure 腎不全	Severe	Unlikely	Yes	23 May 2000/ ---

Cause of death: Kidney failure (腎不全), Right heart failure (右心不全)

Date of death : 28 May 2000 (> 3 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 106
Sex/ Age/ Race:	Female/ 64/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	13 Apr 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Digitalis, Warfarin, Furosemide, Spironolactone, Omeprazole, Cisapride, Paroxetine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Mild	Unlikely	No	03 May 2000/ 12 May 2000
2	Gastritis 胃炎	Mild	No	Yes	17 Jun 2000/ ---
3	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	15 Jun 2000/ ---

Cause of death: Right heart failure (右心不全)

Date of death : 09 Sep 2000 (5 months after randomization)

Relationship to study drug: -

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 124
Sex/ Age/ Race:	Female/ 50/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	18 May 2000 - 22 Jun 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Scleroderma
Concomitant Medication:	Iloprost aerosol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Mild	Unlikely	No	01 Jun 2000/ 15 Jun 2000
2	Vertigo 回転性めまい	Severe	Unlikely	No	25 May 2000/ 26 May 2000

Cause of death: Progressive impairment of pulmonary hypertension with right ventricular failure and hypoxemia（右室不全及び低酸素血症を伴う肺高血圧症の進行性障害），
Urinary bacteremia by enterobacter（エンテロバクターによる尿路菌血症）

Date of death ：14 Aug 2000 (3 months after randomization)

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 168, Section14.3.3, Section 16.2.7 Report 24b

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細

Study No.: 97218		Subject ID: 2			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 60/ Caucasian			
Treatment group:		Iloprost aerosol			
Dose, Route (Regimen):		45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)			
Therapy duration:		04 Sep 1999 - 05 Oct 1999			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		Felodipine			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Dry mouth 口内乾燥	Mild	No	No	15 Jun 1999/ ---
2	Vasodilatation 血管拡張	Mild	No	No	15 Apr 1999/ 15 Sep 1999
3	Tachycardia 頻脈	Moderate	Unlikely	Yes	19 Sep 1999/ 24 Sep 1999
4	Tachycardia 頻脈	Moderate	Unlikely	No	24 Sep 1999/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 3
Sex/ Age/ Race:	Female/ 53/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	13 Nov 1999 - 08 Feb 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Arterial hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Unlikely	No	06 Dec 1999/ 07 Dec 1999
2	Upper respiratory infection 上気道感染	Mild	No	No	16 Nov 1999/ 01 Dec 1999
3	Fever 発熱	Moderate	No	No	17 Nov 1999/ 17 Nov 1999
4	Back pain 背部痛	Mild	Unlikely	No	04 Dec 1999/ ---
5	Rash 発疹	Mild	Unlikely	No	03 Feb 2000/ ---
6	Hypertension 高血圧	Moderate	Unlikely	Yes	08 Feb 2000/ 10 Feb 2000
7	Headache 頭痛	Mild	Unlikely	No	09 Feb 2000/ 09 Feb 2000
8	Nervousness 神経過敏	Mild	No	No	09 Feb 2000/ 09 Feb 2000
9	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	15 Feb 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 11
Sex/ Age/ Race:	Female/ 34/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	24 Jan 2000 - 09 Mar 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Aggravation reaction 反応増悪	Severe	Possible	Yes	01 Mar 2000/ 16 Mar 2000
2	Palpitation 動悸	Mild	Possible	No	25 Jan 2000/ ---
3	Liver function test abnormal 肝機能検査異常	Mild	Unlikely	No	31 Jan 2000/ 10 Mar 2000
4	Diarrhea 下痢	Mild	Possible	No	15 Feb 2000/ 29 Feb 2000
5	Myasthenia 筋無力症	Mild	Unlikely	No	15 Feb 2000/ ---
6	Diarrhea 下痢	Mild	Unlikely	No	15 Mar 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 12
Sex/ Age/ Race:	Female/ 32/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	02 Feb 2000 - 25 Apr 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Congenital heart disease, Open foramen ovale
Concomitant Medication:	Heparin, Thiamazole

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bilirubinemia ビリルビン血症	Mild	No	No	26 Apr 2000/ 15 May 2000
2	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	15 Feb 2000/ 02 MAR 2000
3	Nausea 悪心	Mild	Unlikely	No	15 Feb 2000/ 25 Feb 2000
4	Tenosynovitis 腱鞘炎	Mild	Possible	No	18 Feb 2000/ ---
5	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Mild	Unlikely	No	02 Mar 2000/ 02 Mar 2000
6	Chest pain 胸痛 NEC	Mild	Unlikely	No	09 Mar 2000/ 13 Mar 2000
7	Cerebral infarct 脳梗塞	Moderate	Unlikely	Yes	26 Apr 2000/ 01 May 2000
8	Speech disorder 会話障害	Mild	Unlikely	No	01 May 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 13
Sex/ Age/ Race:	Female/ 55/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	10 Nov 1999 - 08 Feb 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Arthralgia 関節痛	Mild	No	No	04 Mar 2000/ ---
2	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	10 Nov 1999/ ---
3	Tongue pain 舌痛	Moderate	Possible	No	12 Nov 1999/ 12 Nov 1999
4	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	14 Nov 1999/ 14 Nov 1999
5	Back pain 背部痛	Moderate	Unlikely	No	30 Nov 1999/ 01 Dec 1999
6	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	15 Nov 1999/ ---
7	Tongue pain 舌痛	Mild	Possible	No	16 Nov 1999/ ---
8	Hemorrhage 出血	Mild	Possible	No	30 Nov 1999/ 10 Dec 1999
9	Insomnia 不眠症	Moderate	Unlikely	No	24 Dec 1999/ 08 Jan 2000
10	Back pain 背部痛	Moderate	Unlikely	Yes	09 Dec 1999/ 22 Dec1999
11	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	No	No	13 Dec 1999/ 22 Dec 1999
12	Insomnia 不眠症	Moderate	Possible	No	10 Jan 2000/ ---
13	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	Possible	No	10 Jan 2000/ ---
14	Dyspnea 呼吸困難	Mild	Possible	No	27 Jan 2000/ 16 Feb 2000
15	Hyperkinesia 運動過多	Mild	Unlikely	No	18 Jan 2000/ ---
16	Asthenia 無力症	Moderate	No	Yes	08 Feb 2000/ 18 Feb 2000
17	Collagen disorder 膠原病	Moderate	Unlikely	No	15 Feb 2000/ 09 Mar 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 14
Sex/ Age/ Race:	Female/ 24/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	21 Jan 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Asthma 喘息	Mild	Possible	No	01 Mar 2000/ ---
2	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	21 Jan 2000/ ---
3	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Probable	No	21 Jan 2000/ 01 Feb 2000
4	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	Probable	No	21 Jan 2000/ 24 Jan 2000
5	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	28 Jan 2000/ ---
6	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	16 Mar 2000/ ---
7	Chills 悪寒	Moderate	Possible	No	28 Feb 2000/ ---
8	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	17 Apr 2000/ 17 Apr 2000
9	Bronchitis 気管支炎	Moderate	Possible	Yes	04 Apr 2000/ 03 May 2000
10	Syncope 失神	Moderate	ND/UNK/NA	Yes	27 Apr 2000/ 03 May 2000
11	Vomiting 嘔吐	Moderate	ND/UNK/NA	No	19 Apr 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218		Subject ID: 15			
Sex/ Age/ Race:		Male/ 63/ Caucasian			
Treatment group:		Placebo			
Dose, Route (Regimen):		30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)			
Therapy duration:		19 Aug 1999 - 05 Oct 1999			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		-			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Arthralgia 関節痛	Mild	No	No	01 Oct 1999/ 09 Nov 1999
2	Asthenia 無力症	Mild	Unlikely	No	19 Aug 1999/ 19 Ang 1999
3	Vasodilatation 血管拡張	Mild	No	No	05 Oct 1999/ 09 Nov 1999
4	Cough increased 咳嗽増加	Mild	No	No	05 Oct 1999/ 09 Nov 1999
5	Headache 頭痛	Mild	No	No	05 Oct 1999/ 09 Nov 1999
6	Diarrhea 下痢	Moderate	No	No	12 Oct 1999/ 09 Nov 1999
7	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	05 Oct 1999/ 05 Oct 1999
8	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	28 Sep 1999/ 03 Oct 1999

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 17
Sex/ Age/ Race:	Male/ 36/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	08 May 2000 - 28 Jul 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Allergic reaction アレルギー反応	Mild	No	No	04 May 2000/ 04 May 2000
2	Syncope 失神	Moderate	No	No	29 May 2000/ 12 Jul 2000
3	Eye hemorrhage 眼出血	Moderate	No	No	29 May 2000/ 12 Jul 2000
4	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	01 Jul 2000/ ---
5	Infection 感染	Severe	Unlikely	Yes	04 Jul 2000/ 21 Jul 2000
6	Ascites 腹水	Severe	Unlikely	No	04 Jul 2000/ 10 Aug 2000
7	Hyperuricemia 高尿酸血症	Mild	Unlikely	No	04 Jul 2000/ ---
8	Gastritis 胃炎	Mild	Unlikely	No	04 Jul 2000/ ---
9	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	31 Jul 2000/ ---
10	Diarrhea 下痢	Moderate	Possible	No	09 Jul 2000/ 10 Jul 2000
11	Ascites 腹水	Mild	Unlikely	No	11 Aug 2000/ ---
12	Infection 感染	Mild	Unlikely	No	23 Aug 2000/ 30 Aug 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 20
Sex/ Age/ Race:	Female/ 30/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	28 Mar 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	28 Mar 2000/ 15 Apr 2000
2	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	29 Mar 2000/ 01 Apr 2000
3	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	16 Apr 2000/ ---
4	Nausea 悪心	Moderate	Possible	No	13 May 2000/ 24 May 2000
5	Nausea 悪心	Moderate	Possible	Yes	25 May 2000/ 26 May 2000
6	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	01 Jun 2000/ ---
7	Skin ulcer 皮膚潰瘍	Moderate	Possible	No	27 May 2000/ ---
8	Trismus 開口障害	Mild	Possible	No	03 Jul 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 24
Sex/ Age/ Race:	Female/ 46/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	17 Dec 1999 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Arthritis 関節炎	Moderate	Possible	No	01 Mar 2000/ ---
2	Upper respiratory infection 上気道感染	Moderate	No	No	21 Dec 1999/ 27 Dec 1999
3	Asthenia 無力症	Moderate	No	No	20 Jan 2000/ 31 Jan 2000
4	Surgery 外科手術	Mild	No	Yes	19 Jan 2000/ 20 Jan 2000
5	Diarrhea 下痢	Moderate	No	No	20 Jan 2000/ 22 Jan 2000
6	Chest pain 胸痛 NEC	Mild	No	No	01 Feb 2000/ 15 Mar 2000
7	Upper respiratory infection 上気道感染	Moderate	No	No	01 May 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 29
Sex/ Age/ Race:	Female/ 49/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	06 Aug 1999 - 03 Nov 1999
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Injection site pain 注射部位疼痛	Mild	No	No	03 Aug 1999/ 03 Aug 1999
2	Palpitation 動悸	Mild	Unlikely	No	20 Aug 1999/ ---
3	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	14 Aug 1999/ ---
4	Ear disorder 耳の障害	Mild	Possible	No	14 Aug 1999/ ---
5	Peripheral edema 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	09 Sep 1999/ 05 Nov 1999
6	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Unlikely	No	04 Oct 1999/ ---
7	Pneumonia 肺炎	Mild	Unlikely	No	11 Oct 1999/ 17 Oct 1999
8	Palpitation 動悸	Moderate	Unlikely	No	14 Oct 1999/ 08 Nov 1999
9	Congestive heart failure うっ血性心不全	Mild	Unlikely	No	11 Oct 1999/ 02 Nov 1999
10	Arrhythmia 不整脈	Mild	Unlikely	Yes	02 Nov 1999/ 08 Nov 1999
11	Congestive heart failure うっ血性心不全	Mild	Unlikely	Yes	02 Nov 1999/ ---
12	Vomiting 嘔吐	Mild	Unlikely	No	16 Oct 1999/ 26 Oct 1999
13	Peripheral edema 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	20 Nov 1999/ ---
14	Gamma-GT increased γ－GT 増加	Mild	Unlikely	No	08 Nov 1999/ ---

GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 30
Sex/ Age/ Race:	Female/ 35/ Mulatto
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	06 Aug 1999 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Aggravation reaction 反応増悪	Moderate	Possible	No	29 Sep 1999/ 12 Oct 1999
2	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	20 Aug 1999/ 09 Sep 1999
3	Thorax pain 胸郭痛	Mild	Unlikely	No	27 Aug 1999/ ---
4	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	Unlikely	No	15 Aug 1999/ 15 Aug 1999
5	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	Unlikely	No	28 Aug 1999/ 28 Aug 1999
6	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Unlikely	No	09 Sep 1999/ ---
7	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	14 Oct 1999/ ---
8	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	14 Oct 1999/ ---
9	Aggravation reaction 反応増悪	Moderate	Possible	Yes	12 Oct 1999/ ---
10	Tachycardia 頻脈	Mild	Possible	Yes	12 Oct 1999/ 13 Oct 1999
11	Hypoxia 低酸素症	Mild	Possible	Yes	12 Oct 1999/ 18 Oct 1999

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 36
Sex/ Age/ Race:	Female/ 40/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	06 Nov 1999 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Epistaxis 鼻出血	Mild	Possible	No	07 Nov 1999/ 07 Nov 1999
2	Vertigo 回転性めまい	Mild	No	No	15 Apr 1999/ 04 Feb 2000
3	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	08 Nov 1999/ 30 Nov 1999
4	Epistaxis 鼻出血	Mild	Unlikely	No	08 Nov 1999/ 30 Nov 1999
5	Tooth disorder 歯の障害	Moderate	No	Yes	24 Nov 1999/ 01 Dec 1999

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 44
Sex/ Age/ Race:	Female/ 49/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	01 Jul 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Probable	No	01 Jul 2000/ ---
2	Nausea 悪心	Moderate	Unlikely	No	01 Jul 2000/ 01 Jul 2000
3	Headache 頭痛	Moderate	Probable	No	01 Jul 2000/ 09 Jul 2000
4	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	10 Jul 2000/ ---
5	Nausea 悪心	Mild	Unlikely	No	03 Aug 2000/ ---
6	Lung function decreased 肺機能低下	ND/UNK/NA	No	Yes	23 Jul 2000/ 02 Aug 2000
7	Tongue pain 舌痛	Moderate	Possible	No	19 Sep 2000/ 22 Sep 2000
8	Mucous membrane disorder 粘膜障害	Moderate	Possible	No	18 Sep 2000/ 25 Sep 2000
9	Nausea 悪心	Severe	Unlikely	No	16 Oct 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 48
Sex/ Age/ Race:	Female/ 63/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	15 µg/day, inhalation (6 x 2.5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	23 Feb 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	21 Feb 2000/ 29 Feb 2000
2	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Probable	No	27 Feb 2000/ 01 May 2000
3	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	Probable	No	24 Feb 2000/ 28 Feb 2000
4	Headache 頭痛	Moderate	Probable	No	24 Feb 2000/ 28 Feb 2000
5	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	24 Feb 2000/ 27 Feb 2000
6	Thorax pain 胸郭痛	Moderate	Probable	No	25 Feb 2000/ 26 Feb 2000
7	Epistaxis 鼻出血	Moderate	Probable	No	26 Feb 2000/ 26 Feb 2000
8	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	29 Feb 2000/ ---
9	Syncope 失神	Severe	Possible	Yes	03 Mar 2000/ 17 Mar 2000
10	Hypotension 低血圧 NOS	Severe	Possible	Yes	03 Mar 2000/ 05 Mar 2000
11	Pneumonia 肺炎	Moderate	Possible	No	26 Mar 2000/ 27 Apr 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 55
Sex/ Age/ Race:	Male/ 67/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	13 Apr 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Allergic reaction アレルギー反応	Mild	ND/UNK/NA	No	14 Jul 2000/ ---
2	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	11 Apr 2000/ 15 Jun 2000
3	Pneumonia 肺炎	Moderate	Unlikely	Yes	28 Apr 2000/ 10 May 2000
4	Tachycardia 頻脈	Moderate	No	No	01 May 2000/ 01 May 2000
5	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	No	No	01 May 2000/ 14 Jul 2000
6	Diarrhea 下痢	Severe	No	No	30 Apr 2000/ 08 May 2000
7	Hypokalemia 低カリウム血症	Mild	No	No	01 May 2000/ 06 May 2000
8	Hyperkalemia 高カリウム血症	Moderate	No	No	03 May 2000/ 07 Jun 2000
9	Ascites 腹水	Moderate	Unlikely	No	01 May 2000/ 15 May 2000
10	Edema 浮腫	Moderate	No	No	01 May 2000/ 15 Jun 2000
11	Aggravation reaction 反応増悪	Severe	Unlikely	Yes	07 Jun 2000/ 14 Jul 2000
12	Supraventricular tachycardia 上室性頻脈	Severe	Unlikely	Yes	07 Jun 2000/ 15 Jun 2000
13	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Mild	Unlikely	No	31 May 2000/ 05 Jun 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 57
Sex/ Age/ Race:	Male/ 65/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	22.5 µg/day, inhalation (9 x 2.5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	07 Sep 2000 - 05 Dec 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bronchitis 気管支炎	Mild	Unlikely	No	26 Sep 2000/ 20 Oct 2000
2	Hypotension 低血圧 NOS	Mild	Probable	No	07 Sep 2000/ ---
3	Abdominal pain 腹痛	Mild	Unlikely	No	11 Sep 2000/ 14 Sep 2000
4	Rash 発疹	Mild	Unlikely	No	22 Sep 2000/ 24 Sep2000
5	Dyspnea 呼吸困難	Mild	Unlikely	No	16 Sep 2000/ 16 Sep 2000
6	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	28 Sep 2000/ ---
7	Hyperkalemia 高カリウム血症	Mild	Unlikely	No	06 Oct 2000/ 15 Nov 2000
8	Vertigo 回転性めまい	Mild	Possible	No	10 Oct 2000/ 26 Nov 2000
9	Tooth disorder 歯の障害	Mild	Unlikely	No	13 Oct 2000/ 13 Oct 2000
10	Hemorrhage 出血	Mild	Possible	No	22 Oct 2000/ 03 Dec 2000
11	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	Unlikely	No	02 Nov 2000/ ---
12	Chest pain 胸痛 NEC	Mild	Unlikley	No	10 Oct 2000/ ---
13	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	26 Nov 2000/ 04 Dec 2000
14	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	Possible	Yes	26 Nov 2000/ 04 Dec 2000
15	Peripheral edema 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	26 Nov 2000/ 08 Dec 2000
16	Hypotension 低血圧 NOS	Mild	Unlikely	No	28 Dec 2000/ ---

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
17	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	08 Dec 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 69
Sex/ Age/ Race:	Male/ 61/ Caucasian
Treatment group:	Placebo (Off-label iloprost aerosol)
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day) 67.5 µg/day, inhalation (9 x 7.5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	11 Dec 1999 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Accidental injury 事故による外傷	Mild	No	No	24 Dec 1999/ 30 Dec 1999
2	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	No	No	22 Oct 1999/ ---
3	Back pain 背部痛	Mild	No	No	01 Nov 1999/ 06 Dec 1999
4	Vertigo 回転性めまい	Moderate	No	No	18 Nov 1999/ 18 Nov 1999
5	Laboratory test abnormal 臨床検査異常	Moderate	Unlikely	No	06 Dec 1999/ 06 Dec 1999
6	Headache 頭痛	Mild	No	No	25 Nov 1999/ 30 Dec 1999
7	Syncope 失神	Moderate	No	Yes	24 Dec 1999/ 30 Dec 1999
8	Cough increased 咳嗽増加	Severe	No	No	12 Dec 1999/ 30 Dec 1999
9	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	No	24 Dec 1999/ 30 Dec 1999

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 97
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	22.5 µg/day, inhalation (9 x 2.5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	20 May 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Canrenone, Furosemide, Warfarin, L-Thyroxin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Aggravation reaction 反応増悪	Mild	Unlikely	Yes	15 Aug 2000/ ---
2	Aggravation reaction 反応増悪	Moderate	Unlikely	Yes	15 Aug 2000/ ---
3	Aggravation reaction 反応増悪	Severe	Unlikely	Yes	15 Aug 2000/ ---
4	Pleural effusion 胸水	Severe	Unlikely	Yes	15 Aug 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 99			
Sex/ Age/ Race:	Female/ 61/ Caucasian			
Treatment group:	Placebo			
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)			
Therapy duration:	02 Oct 2000 - 02 Dec 2000			
Medical history:	Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:	-			
No. Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1 Cough increased 咳嗽増加	Mild	No	No	13 Nov 2000/ 23 Nov 2000
2 Dyspnea 呼吸困難	Severe	Unlikely	Yes	02 Dec 2000/ ---
3 Hypoxia 低酸素症	Severe	Unlikely	Yes	02 Dec 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 101
Sex/ Age/ Race:	Male/ 58/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	21 Jan 2000 - Mar 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Edema 浮腫	Moderate	ND/UNK/NA	Yes	21 Mar 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 104
Sex/ Age/ Race:	Female/ 66/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	13 Sep 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Syncope 失神	Severe	Possible	Yes	18 Sep 2000/ 18 Sep 2000
2	Syncope 失神	Severe	Unlikely	Yes	03 Nov 2000/ 03 Nov 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 108			
Sex/ Age/ Race:	Female/ 47/ Caucasian			
Treatment group:	Iloprost aerosol			
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)			
Therapy duration:	24 Nov 2000 - ---			
Medical history:	Pulmonary hypertension, Worsening of right heart failure			
Concomitant Medication:	Furosemide, Warfarin, Potassium, Fluoxetin, K-Canrenoate, Allopurinol, Senna			
No. Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1 Heart failure 心不全	Moderate	No	Yes	18 Jan 2001/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 152
Sex/ Age/ Race:	Male/ 63/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	-
Therapy duration:	-(during pretreatment period)
Medical history:	Pulmonary hypertension, Diabetes mellitus, Gastro-esophageal reflux, PHT with fibrosis
Concomitant Medication:	Verapamil, Acarbose, Glibenclamide, Fluindione, Omeprazole, Potassium chloride, Hydroxycortisone + oxygen

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bronchitis 気管支炎	Mild	Unlikely	No	24 Jul 2000/ 02 Aug 2000
2	Tachycardia 頻脈	Mild	-	Yes	06 Jun 2000/ 06 Jun 2000
3	Globulin decreased グロブリン減少	Mild	No	No	15 Jun 2000/ 05 Jul 2000
4	Burning sensation skin 皮膚灼熱感	Mild	Probable	No	30 Jun 2000/ 03 Aug 2000
5	Lung disorder 肺障害	Severe	No	No	05 Oct 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 158
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	20 Jul 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Alcohol intolerance アルコール不耐性	Moderate	No	Yes	29 Jul 2000/ 30 Jul 2000
2	Polycythemia 赤血球増加症	Mild	No	No	13 Sep 2000/ 10 Oct 2000
3	Alkaline phosphatase increased アルカリホスファターゼ増加	Mild	No	No	18 Jul 2000/ ---
4	Gamma-GT increased γ－ＧＴ増加	Moderate	No	No	18 Jul 2000/ ---
5	Diarrhea 下痢	Mild	Probable	No	15 Sep 2000/ 15 Oct 2000
6	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	15 Aug 2000/ ---
7	Alkaline phosphatase increased アルカリホスファターゼ増加	Moderate	No	No	10 Oct 2000/ 10 Oct 2000

GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 160
Sex/ Age/ Race:	Female/ 65/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	25 µg/day, inhalation (5 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	09 Oct 2000 - 16 Oct 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Chest pain, Palpitations
Concomitant Medication:	Beraprost, Previscan, L-Thyroxin, Zyloric, Teralithe, Surmontil 25, Loxapac, Tofranil, Tercian

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Aggravation reaction 反応増悪	ND/UNK/NA	No	No	30 Nov 2000/ 05 Dec 2000
2	Hypertension 高血圧	Mild	Possible	No	09 Oct 2000/ 09 Oct 2000
3	Chest pain 胸痛 NEC	Mild	Unlikely	Yes	24 Dec 2000/ 25 Dec 2000
4	Palpitation 動悸	Mild	Unlikely	Yes	24 Dec 2000/ 25 Dec 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 161
Sex/ Age/ Race:	Female/ 59/ Caucasian
Treatment group:	-
Dose, Route (Regimen):	-
Therapy duration:	-(during pretreatment period)
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Triatec

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	No	No	01 Apr 2000/ ---
2	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	-	Yes	07 Mar 2000/ 07 Mar 2000
3	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	-	Yes	11 Mar 2000/ 11 Mar 2000
4	Chest pain 胸痛 NEC	Moderate	No	No	19 Mar 2000/ 19 Mar 2000
5	Abdominal pain 腹痛	Severe	No	Yes	25 Mar 2000/ 25 Mar 2000
6	Chest pain 胸痛 NEC	Moderate	No	Yes	02 May 2000/ 02 May 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 177
Sex/ Age/ Race:	Female/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	17 Apr 2000 - 26 Jul 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Losec, L-thyroxine, Lipanthyl, Noctamid, Capoten, Burinex, Flixotide-duovent, Marcoumar

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Anxiety 不安	Moderate	Unlikely	No	25 Jul 2000/ 26 Jul 2000
2	Polycythemia 赤血球増加症	Mild	Unlikely	No	15 May 2000/ 26 Jul 2000
3	Pain in extremity 四肢痛	Mild	Unlikely	No	15 Jun 2000/ 15 Jul 2000
4	Constipation 便秘	Mild	Unlikely	No	25 Jul 2000/ 15 Aug 2000
5	Aggravation reaction 反応増悪	Severe	Probable	Yes	26 Jul 2000/ 15 Aug 2000
6	Nausea 悪心	Moderate	Possible	No	15 Jul 2000/ 15 Aug 2000
7	Kidney function abnormal 腎機能異常	Mild	Unlikely	No	26 Jul 2000/ ---
8	Liver damage 肝損傷	Mild	Unlikely	No	26 Jul 2000/ ---
9	Abdominal pain 腹痛	Moderate	No	No	15 Jul 2000/ ---
10	Asthenia 無力症	Moderate	Unlikely	No	15 Aug 2000/ ---
11	Trismus 開口障害	Moderate	No	No	15 Aug 2000/ ---
12	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	No	No	31 Jul 2000/ 04 Aug 2000
13	Headache 頭痛	Moderate	No	No	31 Jul 2000/ 15 Aug 2000
14	Kidney pain 腎臓痛	Moderate	Unlikely	No	30 Jul 2000/ 30 Jul 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 178
Sex/ Age/ Race:	Male/ 33/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	07 Feb 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Lasix, Marcoumar, Aldactone, Magnesium

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bradycardia 徐脈	Moderate	ND/UNK/NA	No	02 May 2000/ 02 May 2000
2	Edema 浮腫	Mild	No	No	12 Feb 2000/ 12 Feb 2000
3	Diarrhea 下痢	Mild	Possible	No	08 Feb 2000/ 09 Feb 2000
4	Back pain 背部痛	Moderate	Possible	No	15 Feb 2000/ 15 Feb 2000
5	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	10 Mar 2000/ 10 Mar 2000
6	Hemoptysis 喀血	Moderate	Possible	No	10 Mar 2000/ 10 Mar 2000
7	Aggravation reaction 反応増悪	Moderate	No	Yes	03 May 2000/ 02 Jun 2000
8	Eczema 湿疹	Moderate	No	No	01 May 2000/ 02 Jun 2000
9	Rash 発疹	Moderate	Unlikely	No	15 Apr 2000/ ---
10	Hypertension 高血圧	Moderate	Possible	No	02 May 2000/ 02 May 2000
11	Hepatomegaly 肝腫大	Moderate	ND/UNK/NA	No	01 Apr 2000/ ---
12	Eczema 湿疹	Mild	No	No	02 Jun 2000/ ---
13	Aggravation reaction 反応増悪	Moderate	No	No	02 Jun 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 180
Sex/ Age/ Race:	Male/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	03 May 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension, Dyspnea, Angor (chest pain), Lung edema
Concomitant Medication:	Gliclazide, Acetylsalicylic acid, Xantinol nicotinate, D-penicillamine, Bisoprolol hemifumarate, Emconcor, Theophylline, Oxygen

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Angina pectoris 狭心症	Severe	Unlikely	Yes	28 May 2000/ 31 May 2000
2	Headache 頭痛	Mild	No	No	27 Apr 2000/ 27 Apr 2000
3	Sore throat 咽喉痛	Mild	No	No	03 May 2000/ 26 May 2000
4	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Moderate	No	No	03 May 2000/ 26 May 2000
5	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	Possible	No	03 May 2000/ 03 May 2000
6	Lung edema 肺水腫	Severe	Unlikely	Yes	28 May 2000/ 02 Jun 2000
7	Postural Hypotension 体位性低血圧	Moderate	Unlikely	No	28 May 2000/ 02 Jun 2000
8	Abdominal pain 腹痛	Moderate	Possible	No	10 May 2000/ ---
9	Dyspnea 呼吸困難	Severe	Unlikely	Yes	28 May 2000/ 31 May 2000
10	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	Unlikely	No	28 May 2000/ 02 Jun 2000
11	Angina pectoris 狭心症	Moderate	Unlikely	No	26 Jun 2000/26 Jun 2000
12	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	Unlikely	No	26 Jun 2000/ 26 Jun 2000
13	Muscle cramps 筋痙攣	Moderate	No	No	26 Jun 2000/ 26 Jun 2000
14	Headache 頭痛	Moderate	Definite	No	27 Jul 2000/ ---
15	Vasodilatation 血管拡張	Moderate	Definite	No	27 Jul 2000/ ---
16	Taste perversion 味覚倒錯	Moderate	Definite	No	27 Jul 2000/ ---

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
17	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	06 Aug 2000/ 07 Aug 2000
18	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Unlikely	No	06 Aug 2000/ 07 Aug 2000
19	Muscle cramps 筋痙攣	Mild	No	No	07 Aug 2000/ 07 Aug 2000
20	Bone pain 骨痛	Mild	Definite	No	30 Jul 2000/ ---
21	Nausea 悪心	Mild	Definite	No	27 Jul 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 201
Sex/ Age/ Race:	Female/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	15 µg/day, inhalation (6 x 2.5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	04 Nov 2000 - 26 Jan 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Spironolactone, Digoxin, Mydroxitin, Nicergoline, Furosemide, Warfarin, Magnesium sulfate, Zolpidem, Sucralfate

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Muscle cramps 筋痙攣	Mild	Unlikely	No	16 Nov 2000/ 17 Nov 2000
2	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	Unlikely	No	08 Jan 2001/ 15 Mar 2001
3	Edema 浮腫	Moderate	Unlikely	No	08 Jan 2001/ 05 Feb 2001
4	Pulmonary embolus 肺塞栓症	Moderate	Unlikely	Yes	23 Jan 2001/ 29 Jan 2001
5	Psychotic depression 精神病性うつ病	Moderate	Unlikely	Yes	27 Jan 2001/ 27 Jan 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 202
Sex/ Age/ Race:	Female/ 71/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	15 µg/day, inhalation (6 x 2.5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	10 May 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Furosemide, Pantoprazole, Sucralfate, Hydroxyzine, Fluoxetine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Conjunctivitis 結膜炎	Mild	Unlikely	No	19 May 2000/ 21 May 2000
2	Nausea 悪心	Mild	No	No	03 May 2000/ 03 May 2000
3	Cough increased 咳嗽増加	Mild	No	No	09 May 2000/ 30 Jun 2000
4	Rash 発疹	Moderate	Possible	No	29 May 2000/ 03 Aug 2000
5	Palpitation 動悸	Moderate	Possible	No	29 May 2000/ 15 Jul 2000
6	Congestive heart failure うっ血性心不全	Moderate	Unlikely	Yes	16 Jul 2000/ 31 Jul 2000
7	Congestive heart failure うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	31 Jul 2000/ 02 Aug 2000
8	Nausea 悪心	Moderate	Unlikely	No	02 Aug 2000/ 02 Aug 2000
9	Rash 発疹	Mild	Unlikely	No	03 Aug 2000/ ---
10	Palpitation 動悸	Mild	Unlikely	No	15 Jul 2000/ ---
11	Upper respiratory infection 上気道感染	Moderate	Unlikely	No	31 Aug 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 234
Sex/ Age/ Race:	Female/ 22/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	16 Dec 1999 - 01 Mar 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Furosemide, Spironolactone, Domperidone, Paracetamol, Oxygen, Metoclopramide

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Aggravation reaction 反応増悪	Moderate	ND/UNK/NA	Yes	24 Feb 2000/ 16 Mar 2000
2	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	17 Dec 1999/ ---
3	Eye pain 眼痛	Mild	Possible	No	25 Dec 1999/ ---
4	Muscle cramps 筋痙攣	Mild	Possible	No	25 Dec 1999/ ---
5	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	01 Feb 2000/ 12 Mar 2000
6	Flu syndrome インフルエンザ症候群	Mild	No	No	07 Feb 2000/ 12 Mar 2000
7	Dry skin 皮膚乾燥	Mild	Possible	No	07 Feb 2000/ ---
8	Nausea 悪心	Moderate	Possible	No	15 Feb 2000/ 15 Feb 2000
9	Gastrointestinal disorder 胃腸障害	Moderate	Possible	No	15 Feb 2000/ 15 Feb 2000
10	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	26 Feb 2000/ 27 Feb 2000
11	Nausea 悪心	Mild	No	No	15 Mar 2000/ 15 Mar 2000
12	Headache 頭痛	Mild	No	No	04 Mar 2000/ 05 Mar 2000
13	Gastrointestinal disorder 胃腸障害	Mild	Probable	No	04 Mar 2000/ 05 Mar 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not determined/ unknown/ not available, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 253
Sex/ Age/ Race:	Male/ 38/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	12 Jul 2000 - 24 Aug 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Pleuritic chest pain, Lethargy, Headache, Pyrexia
Concomitant Medication:	Diltiazem, Frusemide, Warfarin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	27 Jul 2000/ 06 Aug 2000
2	Chest pain 胸痛 NEC	Mild	Unlikely	No	09 Aug 2000/ 09 Aug 2000
3	Chest pain 胸痛 NEC	Moderate	Unlikely	Yes	27 Jul 2000/ 09 Oct 2000
4	Hemoptysis 喀血	Moderate	No	No	23 Oct 2000/ 10 Nov 2000
5	Oral moniliasis 口腔モニリア症	Mild	No	No	02 Nov 2000/ ---
6	Diarrhea 下痢	Mild	No	No	03 Nov 2000/ 03 Nov 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 256
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	14 Jul 2000 - 17 Jul 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Supraventricular tachycardia
Concomitant Medication:	Atenolol, Frusemide, Lisinopril, Warfarin, Epoprostenol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Herpes zoster 帯状疱疹	Moderate	No	No	23 Aug 2000/ 28 Sep 2000
2	Retinal detachment 網膜剥離	Moderate	No	No	21 Aug 2000/ 23 Aug 2000
3	Palpitation 動悸	Mild	No	No	14 Jul 2000/ 17 Nov 2000
4	Supraventricular tachycardia 上室性頻脈	Severe	Possible	Yes	16 Jul 2000/ 16 Jul 2000
5	Supraventricular tachycardia 上室性頻脈	Severe	Possible	Yes	17 Jul 2000/ 17 Jul 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 258
Sex/ Age/ Race:	Female/ 67/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	20 Jan 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension, Bloody diarrhea
Concomitant Medication:	Frusemide, Spironolactone, Amiodarone, Allopurinol, Casaprazole, Metformin, Captopril, Warfarin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Bronchitis 気管支炎	Mild	Unlikely	No	27 Jan 2000/ 02 Feb 2000
2	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	No	No	21 Jan 2000/ 02 Feb 2000
3	Diarrhea 下痢	Severe	Possible	Yes	17 Feb 2000/ 19 Mar 2000
4	Vomiting 嘔吐	Moderate	No	No	09 Feb 2000/ 10 Feb 2000
5	Syncope 失神	Severe	Unlikely	Yes	22 Feb 2000/ 22 Feb 2000
6	Epistaxis 鼻出血	Moderate	Unlikely	Yes	22 Feb 2000/ 22 Feb 2000
7	Vomiting 嘔吐	Moderate	Unlikely	Yes	22 Feb 2000/ 22 Feb 2000
8	Headache 頭痛	Severe	Definite	No	20 Apr 2000/ ---
9	Sore throat 咽喉痛	Moderate	Definite	No	20 Apr 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 260
Sex/ Age/ Race:	Female/ 20/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	15 µg/day, inhalation (6 x 2.5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	03 Aug 2000 - 15 Nov 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Diltiazem, Ibuprofen, Paracetamol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Diarrhea 下痢	Mild	No	No	30 Aug 2000/ 01 Sep 2000
2	Rhinitis 鼻炎	Mild	Possible	No	04 Aug 2000/ 07 Aug 2000
3	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	Possible	No	04 Aug 2000/ 07 Aug 2000
4	Vomiting 嘔吐	Mild	No	No	30 Aug 2000/ 01 Sep 2000
5	Face edema 顔面浮腫	Mild	Probable	No	04 Sep 2000/ ---
6	Peripheral edema 末梢性浮腫	Mild	No	No	10 Sep 2000/ ---
7	Dyspnea 呼吸困難	Mild	No	No	02 Oct 2000/ 03 Oct 2000
8	Dyspnea 呼吸困難	Mild	No	No	02 Nov 2000/ ---
9	Pain 疼痛	Moderate	No	No	15 Jul 2000/ ---
10	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	15 Nov 2000/ ---
11	Syncope 失神	Moderate	No	Yes	15 Nov 2000/ ---
12	Pain 疼痛	Moderate	Definite	No	08 Dec 2000/ ---
13	Shock ショック	Moderate	Possible	No	15 Dec 2000/ ---
14	Paresthesia 錯感覚	Moderate	Probable	No	08 Dec 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 267
Sex/ Age/ Race:	Female/ 52/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	24 Feb 2000 - 30 Mar 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Bumetanide, Spironolactone, Metolazone, Phenobarbitone, Losartan, Warfarin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Anorexia 食欲不振	Mild	Unlikely	No	12 Apr 2000/ ---
2	Pain in extremity 四肢痛	Moderate	No	No	20 Mar 2000/ 27 Mar 2000
3	Hypotension 低血圧 NOS	Moderate	Probable	No	31 Mar 2000/ ---
4	Nausea 悪心	Mild	Possible	No	11 Apr 2000/ 12 Apr 2000
5	Surgery 外科手術	Moderate	No	No	04 Apr 2000/ 04 Apr 2000
6	Headache 頭痛	Mild	Probable	No	12 Apr 2000/ ---
7	Aggravation reaction 反応増悪	Severe	Unlikely	Yes	27 Mar 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 298
Sex/ Age/ Race:	Male/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	18 Oct 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Anemia 貧血	Mild	Unlikely	No	17 Nov 2000/ ---
2	Gastroenteritis 胃腸炎	Severe	No	No	14 Dec 2000/ 22 Dec 2000
3	Gastroenteritis 胃腸炎	Severe	No	Yes	16 Dec 2000/ 22 Dec 2000
4	Thrombocythemia 血小板血症	Mild	Unlikely	No	27 Dec 2000/ 24 Jan 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 309
Sex/ Age/ Race:	Female/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	29 Jun 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Bumetanide, Lisinopril, Caviscon, Lignocaine, Flucloxacillin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Eye disorder 眼の障害	Mild	Possible	No	14 Aug 2000/ 14 Aug 2000
2	Headache 頭痛	Mild	Definite	No	29 Jun 2000/ ---
3	Laboratory test abnormal 臨床検査異常	Moderate	Unlikely	Yes	24 Aug 2000/ 21 Sep 2000
4	Chest pain 胸痛 NEC	Moderate	Unlikely	No	21 Aug 2000/ 23 Aug 2000
5	Breast pain 乳房痛	Mild	Unlikely	No	25 Sep 2000/ 19 Oct 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 313
Sex/ Age/ Race:	Male/ 66/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	35 µg/day, inhalation (7 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	05 Oct 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Aspirin, Ranitidine, Simvastatin, Oxygen

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Anorexia 食欲不振	Moderate	Possible	No	30 Nov 2001/ ---
2	Diarrhea 下痢	Mild	Possible	No	18 Oct 2000/ 18 Nov 2000
3	Diarrhea 下痢	Moderate	Probable	No	18 Nov 2000/ 20 Nov 2000
4	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	Yes	17 Nov 2000/ 03 Jan 2001
5	Gout 痛風	Moderate	Unlikely	No	29 Nov 2000/ 22 Dec 2000
6	Hemorrhoids 痔核	Moderate	No	No	17 Nov 2000/ ---
7	Diarrhea 下痢	Mild	Probable	No	20 Nov 2000/ ---
8	Insomnia 不眠症	Moderate	No	No	24 Nov 2000/ ---
9	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Probable	No	30 Nov 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 325
Sex/ Age/ Race:	Female/ 36/ Asian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	45 µg/day, inhalation (9 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	25 Feb 2000 - ---
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Frusemide, Amlodipine, Spironolactone, Warfarin, Carbamazepine, Fluticasone, Salbutamol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Dyspepsia 消化不良	Mild	Unlikely	No	19 Mar 2000/ ---
2	Headache 頭痛	Mild	Possible	No	25 Feb 2000/ ---
3	Hemoptysis 喀血	Mild	Unlikely	Yes	19 Mar 2000/ 27 Mar 2000
4	Tongue disorder 舌障害	Moderate	Possible	No	26 Mar 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 351
Sex/ Age/ Race:	Female/ 22/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	31 Oct 2000 - 11 Dec 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	No	No	30 Oct 2000/ 30 Oct 2000
2	Nausea 悪心	Moderate	No	No	25 Oct 2000/ 25 Oct 2000
3	Abdominal pain 腹痛	Mild	No	No	29 Oct 2000/ 29 Oct 2000
4	Vasodilatation 血管拡張	Mild	Possible	No	31 Oct 2000/ 11 Dec 2000
5	Weight gain 体重増加	Moderate	Possible	No	15 Nov 2000/ ---
6	Dizziness 浮動性めまい	Mild	Possible	No	25 Nov 2000/ 25 Nov 2000
7	Syncope 失神	Moderate	Possible	No	24 Nov 2000/ 24 Nov 2000
8	Syncope 失神	Severe	Possible	Yes	04 Dec 2000/ 12 Dec 2000
9	Edema 浮腫	Moderate	Possible	No	20 Nov 2000/ 01 Dec 2000
10	Congestive heart failure うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	05 Dec 2000/ 29 Dec 2000
11	Congestive heart failure うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	05 Dec 2000/ 09 Dec 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218		Subject ID: 360			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 58/ Caucasian			
Treatment group:		Iloprost aerosol			
Dose, Route (Regimen):		30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)			
Therapy duration:		23 Nov 2000 - ---			
Medical history:		Pulmonary hypertension, Loss of orientation			
Concomitant Medication:		Dilzem, Tegretal, Sortis, Kliogest, Tramal, Marcumar			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cardiovascular disorder 心血管障害	Moderate	No	Yes	07 Dec 2000/ 22 Jan 2001
2	Cough increased 咳嗽増加	Mild	Possible	No	23 Nov 2000/ ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 363
Sex/ Age/ Race:	Female/ 38/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost aerosol
Dose, Route (Regimen):	-
Therapy duration:	-(Pre-treatment phase)
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	-

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Constipation 便秘	Moderate	Possible	No	26 Sep 2000/ ---
2	Pleural disorder 胸膜障害	Moderate	-	Yes	05 Sep 2000/ 07 Sep 2000
3	Pleural disorder 胸膜障害	Mild	-	No	07 Sep 2000/ ---
4	Abdominal pain 腹痛	Moderate	Possible	No	28 Sep 2000/ ---
5	Trismus 開口障害	Mild	Probable	No	05 Oct 2000/ ---
6	Syncope 失神	Severe	Unlikely	No	21 Nov 2000/ 21 Nov 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.17-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 97218	Subject ID: 378
Sex/ Age/ Race:	Female/ 66/ Hispanic
Treatment group:	Placebo
Dose, Route (Regimen):	30 µg/day, inhalation (6 x 5 µg inhalations/day)
Therapy duration:	10 Oct 2000 - 21 Nov 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Tareg, Cozaar, Corvasal, Previscan, Lasilix, Dafalgan, Hemidigoxin

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date/ Stop date
1	Aggravation reaction 反応増悪	Severe	No	Yes	09 Nov 2000/ ---
2	Cough increased 咳嗽増加	Moderate	Definite	No	19 Oct 2000/ 21 Nov 2000
3	Nausea 悪心	Moderate	Probable	No	19 Oct 2000/ ---
4	Trismus 開口障害	Moderate	Definite	No	19 Oct 2000/ ---
5	Vomiting 嘔吐	Moderate	Definite	No	20 Oct 2000/ 21 Nov 2000
6	Palpitation 動悸	Moderate	Definite	No	28 Oct 2000/ 09 Nov 2000

HARTS：Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

引用元：5.3.5.1.5 A02997/Table 168, 169, Section14.3.3, Section 16.2.7 Report 24b

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）

参照項目：5.3.5.1.8 C200-002（STEP試験）

2.7.6.18.1 試験計画

試験の標題：
ボセンタン治療下の肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたイロプロスト吸入投与の安全性及び予備的に有効性を検討するプラセボ対照試験

治験責任医師：[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：17施設、1ヵ国（米国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日 ：[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Ⅱ相（製造販売後臨床試験）

目的：
主要目的：ボセンタン治療下の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象として、イロプロストの吸入投与を追加したときの安全性をプラセボと比較する。
副次目的：ボセンタン治療下のPAH患者を対象として､イロプロストの吸入投与を追加したときの有効性を評価する。

試験方法：

本試験は、PAHを有する被験者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。被験者を､PAHの病因〔原発性肺高血圧症(PPH)又は二次性肺高血圧症(SPH)〕別に、イロプロスト群又はプラセボ群に1：1の割合で層別割付けした。

PAHに対する基礎治療（ボセンタンを含む）下で、被験者にイロプロスト又はプラセボを12週間投与した。治験薬（イロプロスト又はプラセボ）の吸入にはネブライザーとしてProdose® AAD® System（Profile Therapeutics PLC社、英国）を用いた。吸入は、起床時、就寝時、及びその間は2～3時間の間隔で4回、1日あたり合計6回とした。吸入を行う時間は、被験者のその日の活動に応じて変更を可とした。また、被験者が必要とする場合は、各吸入の間隔が2時間以上であれば、1日9回までの吸入を可とした。

治験薬の1回投与量(2.5又は5.0μg)は被験者ごとに調整した。第1日における初回投与量は2.5μgとした。2.5μgで忍容性が良好な場合には、約2時間後に5.0μgを投与した。ほとんどの被験者では5.0μgで忍容性が認められることが予想された。5.0μgで忍容性が認められなかった場合には、投与量は2.5μgに減らすことを可としたが、忍容性が回復し次第、被験者が5.0μgの用量に戻すこととした。必要に応じ、治験責任（分担）医師の指示により治験薬投与の中断を可としたが、中断の期間は2週間を超えないこととした。投与中断が最終来院前2週間以内に生じた場合は、治験薬投与再開の2週間後まで最終来院を延期した。

ボセンタンの用量は試験組入れ時の用量（固定用量：125mgを1日2回経口投与）を維持した。追跡来院は、第8日、第4週、第8週及び第12週（又は試験中止時）とした。

データ及び安全性モニタリング委員会（DSMB）が、定期的に安全性データの評価を行った。

12週間の投与期間を完了した被験者には、非盲検下でイロプロストを1年間投与する長期継続投与期に移行する機会が提供された。12週間の治験薬投与を完了する前に中止した場合でも、4週間以上治験薬の投与を受けており、治験責任（分担）医師がPAHに対する治療が今後も必要であると判断した場合、長期継続投与期への移行を可とした。長期継続投与期の結果については2.7.6.22を参照のこと。

診断と選択基準：
本試験の対象はPAH患者である。

選択基準
(1)　文書による同意取得及び試験要件の遵守が可能であり、その意思を有するもの
（18未満の場合は、親権者又は法定後見人の署名の入手を必要とした。）
(2)　12～75歳の男性又は女性
(3)　次のa）又はb）のいずれかに該当する有症候性のPAHと診断されたもの
a）PPH〔別称：特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）〕
b）SPH〔別称：各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（APAH）〕
b）には以下を含む。
強皮症、全身性エリテマトーデス（SLE）又は混合性結合組織病に伴うSPHで肺実質疾患が軽度又は有さないもの。スクリーニング前に術後1年以上が経過している、心房中隔欠損症（ASD）、心室中隔欠損症（VSD）又は動脈管開存症に伴うSPH。HIV感染に伴うSPH。食欲抑制剤（フェンフルラミン、フェンテルミン）の使用に伴うSPH〔治験実施計画書の改訂2（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により、混合性結合組織病に伴うSPH及び食欲抑制剤（フェンフルラミン、フェンテルミン）の使用に伴うSPHの組入れを可とした〕。
(4)　スクリーニング前3ヵ月以内に実施した肺機能検査で、努力肺活量に対する一秒率(FEV_1/FVC)が50%超で、a）全肺気量（TLC）が予測値の70%超のもの、又はb）TLCが予測値の60～70%の場合には高分解能CT（HRCT）画像における間質性肺疾患が軽度以下のレベルであるもの
(5)　HIV陽性の場合、患者は安定な状態にあり、a）スクリーニング前の6ヵ月間に活動性の日和見感染症の合併がなく、ウィルス負荷が検出されないこと、b）スクリーニング前の3ヵ月間はT細胞数が200/mm^3を超えており、抗ウィルス薬の用法・用量に変更がないこと、c）試験中に抗ウィルス薬の用法・用量を変更する予定がないこと、d）ペンタミジン吸入剤を使用しないこと
(6)　Modified NYHA機能分類がクラスⅢ又はⅣのもの〔治験実施計画書第1版ではクラスⅡ以上としていたが、治験実施計画書改訂1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により変更した〕
(7)　スクリーニング時点において、ボセンタンを16週間以上にわたり投与されている患者で、スクリーニング前8週間以上は安定用量（最高で125mgの1日2回投与）が投与されており、その間、肝トランスアミナーゼのレベルが安定しているもの（基準値上限の2倍未満）
(8)　ベースラインの6分間歩行距離が100～425mのもの
(9)　肺血管造影、肺換気血流スキャン、胸部CTスキャンなどにより、スクリーニング前の3年間に血栓塞栓性の疾患が認められていないことが記録により確認できるもの（肺塞栓症の発症リスクが低いことを意味する）〔治験実施計画書第1版では血栓塞栓性の診断の検査を肺換気血流スキャン及び肺血管造影としていたが、治験実施計画書改訂2（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により変更した〕
(10)　ベースライン（又はベースライン前約4週間以内）に実施した心臓カテーテル検査の結果が以下の基準を満たすもの
a）安静時の平均肺動脈圧（PAPmean）が25mmHg超
b）肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧（LVEDP）が15mmHg以下
c）肺血管抵抗（PVR）が3mmHg/L/min（240dyn･sec･cm^{-5}）以上
(11)　コルチコステロイドを併用する患者では、スクリーニング前1ヵ月間以上にわたりプレドニゾン20mg/日以下の安定用量（他のステロイド剤も同等の安定用量）を投与されていること
(12)　妊娠の可能性がある女性の場合は、試験中及び治験薬の最終投与後1ヵ月間、ボセンタンの添付文書の記載内容に従った適切な避妊方法を実施することに同意するもの

除外基準
(1)　選択基準で特定される以外の原因による肺高血圧症を有するもの
(2)　門脈圧亢進症又は慢性肝疾患を有するもの

(3)　閉塞性睡眠時無呼吸症で未治療の患者。治療中の以下の患者については組入れ可とした。
a）スクリーニング前に3ヵ月以上適切な治療を受けている場合
b）持続的気道陽圧療法（CPAP）／二相性陽圧呼吸療法（BIPAP）を3ヵ月以上受けた後に実施した睡眠テストにおいて、呼吸障害指数がほぼ正常であると治験責任（分担）医師が判断し、酸素飽和度を90%以上持続することが繰り返し示され、良好な睡眠コントロールが確認された場合

(4)　次のいずれかを伴う左心不全の既往歴を有するもの
- 大動脈弁又は僧帽弁の疾患
- 収縮性心膜炎
- 拘束性又はうっ血性の心筋症
- マルチゲート法によるラジオアイソトープ血管造影（MUGA）又は心エコーで左室駆出率（LVEF）が40%未満
- 心エコーにより左室内径短縮率が22%未満
- 症候性冠動脈虚血疾患
- 生命を脅かす不整脈

(5)　スクリーニング前3ヵ月以内に脳血管イベント（一過性脳虚血発作、脳卒中など）を発現したもの

(6)　胸部X線検査で、PAH所見とは異なる医学的に重要な疾患を有するもの

(7)　スクリーニング前6ヵ月以内に心房中隔切開術を受けたもの

(8)　患者の歩行能力（6分間歩行距離）に影響する可能性があるPAH以外の疾患を有するもの

(9)　臨床的に重要な閉塞性肺疾患（喘息、COPDなど）を有するもの

(10)　スクリーニング時において、治験薬の有効性又は安全性の評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師により判断された臨床的に重要な検査値異常を有するもの

(11)　ベースライン前30日以内に、規制上認可を受けていない治験薬が投与された、又は器具を使用したもの

(12)　反復測定により、良好なコントロール下にないと判断された全身性の高血圧症（収縮期血圧160mmHg超、又は拡張期血圧100mmHg超）を有するもの

(13)　慢性腎不全（クレアチニン値2.5mg/dL超、又は腎臓透析が必要）を有するもの

(14)　臨床的に重要な出血性障害又は活動性の出血を有するもの

(15)　本試験参加のための同意能力に影響する精神疾患、薬物乱用又はその他の障害を有するもの

(16)　妊婦又は授乳婦

(17)　スクリーニング前30日以内に、プロスタサイクリン又はその類縁化合物の反復投与を受けたもの、又は試験中に受けるもの

(18)　バイアグラ（シルデナフィルクエン酸塩）、シアリス（タダラフィル）又はレビトラ（バルデナフィル塩酸塩水和物）等のホスホジエステラーゼ阻害薬をスクリーニング前30日以内に投与したもの、又は試験中に投与するもの

(19)　アルギニン補助薬（HeartBarを含む）をスクリーニング前30日以内に投与したもの、又は試験中に投与するもの

(20)　PAH治療のための新規の長期治療法（以下を含むが、これらに限定されない）を追加又は中止したもの。
- スクリーニング前16週間以内のスタチン、カルシウムチャネル拮抗薬
- スクリーニング前30日以内の硝酸薬、血管拡張薬、ジギタリス、利尿薬、酸素療法、又は治験薬

これらの薬剤のうち利尿薬を除き、ベースライン前7日間に安定用量が使用されなかった場合には本試験から除外することとした。

(21)　スクリーニング前16週間以内にボセンタンの追加投与を受けたもの

(22)　スクリーニング時に125mg 1日2回投与を超える用量でボセンタンを投与されたもの

(23)　ボセンタンの添付文書で併用禁忌とされる薬剤（シクロスポリン薬、グリブリド薬）を使用するもの

(24)　治験責任（分担）医師、治験スタッフ、又はその近親者

有効性の評価項目：
6分間歩行距離、Modified NYHA機能分類、Borgスコア（Borg dyspnea score）、臨床的悪化、血行力学的パラメータ

なお、本試験では以下のいずれかの場合を臨床的悪化とした。
- PAHの悪化により死亡した場合
- 肺移植又は心房中隔切開術を受けた場合
- PAHの悪化のために入院した場合
- 試験中のいずれかの時点でPAHの悪化により治験薬の投与を中止した場合
- PAHに対する追加の治療が必要となった場合

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン、心電図（ECG）

被験者数：
計画時：60例

被験者数の設定根拠
本試験はパイロット試験であり、被験者数は治験薬の有効性に関する事前の想定に基づいて設定したものではない。該当する被験者集団を対象に過去に実施した試験から、各投与群30例（合計60例）は、この種のパイロット試験として適切であると判断した。この被験者数で、本試験の目的である適切な安全性情報の収集が可能と考えた。

解析時：67例
安全性解析対象集団（SAF）：67例（イロプロスト群35例、プラセボ群32例）
Modified intent to treat（MITT）：65例（イロプロスト群32例、プラセボ群33例）
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：58例（イロプロスト群31例、プラセボ群27例）

解析方法：
本試験では次の3つの解析集団を定義した。
- SAF：無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも1回治験薬が投与された被験者
- MITT：治験薬が少なくとも1回投与され、ベースライン以降に有効性データを有するすべての被験者
- PPS：試験を完了した被験者のうち、治験実施計画書に準じて試験を完了し、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者

安全性を試験の主要評価項目として、有害事象の発現をイロプロスト群とプラセボ群で比較した。臨床検査値はベースラインからの変化を記述統計量及びシフトテーブルで示した。血圧、脈拍、体重及びECGデータも同様に要約した。有効性を副次評価項目として、主に第12週（主要投与期の終了時点）の吸入後に測定した6分間歩行距離のベースラインからの変化量を評価した。また、第4週、第8週、及び第12週の吸入前に測定した6分間歩行距離のベースラインからの変化量も要約した。
Modified NYHA機能分類は、ベースライン時のクラスで層別し、要約した。
臨床的悪化までの時間は、Kaplan-Meier法を用いて要約した。
呼吸困難に関するBorgスコアや血行力学的パラメータは、記述統計量を示した。
計画したすべての解析は探索的なものであり、検証的な解析は意図していない。したがって、第一種の過誤確率に対する調整は実施しなかった。

2.7.6.18.1.1　試験スケジュール

本試験は、スクリーニング期、12 週間の主要投与期（二重盲検期）及び 12 ヵ月間の長期継続投与期（非盲検）からなる試験であった。

試験スケジュールを表 2.7.6.18-1 に示す。

表 2.7.6.18-1 試験スケジュール

Activity	Screen[g]	Baseline Day 1	Day 8 -6 + 2	Week 4 ± 1	Week 8 ± 1	Open Label Entry[i] Week 12 ± 1	Early Term. Initial Phase (if needed)	Open Label Wk 1	Open Label Wk 4	Open Label Mo 3[i]	Open Label Mo 6[i]	Open Label Mo 9	Termination Open Label mo 12 or Early Term.
Recruitment	X												
Informed Consent	X												
History/ Physical	X												
BP, HR, Weight	X	X	X	X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Follow-up Physical				X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Laboratory Tests[a]	X					X	X				X[k]		X[k]
Pregnancy Test[b]	X					X	X						X[k]
Liver Aminotransferase Levels	*	X		X	X								
Chest X ray[c]	X												
Pulmonary Function Tests[d]	X												
ECG[e]		X		X									
6-min Walk + Borg Score	X	X		X	X	X[j]	X[j]			X[k]	X[k]		X[k]
Modified NYHA Class	X	X		X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Criteria for Clinical Worsening				X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Hemodynamic Monitoring		X[l]				X							
Dispense Medication		X		X	X								
Retrieve Medication and Compliance Check				X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Telephone Call		X[f]						X[m]	X[m]			X[m]	

表 2.7.6.18-1 試験スケジュール（続き）

Activity	Screen[g]	Baseline Day 1	Day 8 -6 + 2	Week 4 ± 1	Week 8 ± 1	Open Label Entry[i] Week 12 ± 1	Early Term. Initial Phase (if needed)	Open Label Wk 1	Open Label Wk 4	Open Label Mo 3[i]	Open Label Mo 6[i]	Open Label Mo 9	Termination Open Label mo 12 or Early Term.
Adverse Events		X[h]	X	X	X	X	X			X	X		X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X			X	X		X

Abbreviations: BP, blood pressure; HR, heart rate; ECG, electrocardiogram; NYHA, New York Heart Association; Term, termination

* Liver transaminase levels (ALT/SGPT, AST/SGOT) not required if available at screening AND if baseline occurs < 7 days after screening.

a. Hematology (complete blood count with differential), Clinical Chemistry (ALT, AST, alkaline phosphatase, GGT, lactate dehydrogenase, total bilirubin, total protein, albumin, calcium, phosphate, sodium, potassium, chloride, creatinine, urea, bicarbonate, glucose), and urinalysis.

b. Female patients of childbearing potential only; urine or serum; monthly tests recommended (see bosentan package insert, Appendix 4).

c. If not done within the previous month.

d. Can be obtained within 3 months of screening.

e. Three electrocardiograms were obtained at Baseline; at Week 4, one ECG was obtained pre-dosing, and 3 ECGs were obtained at end-inhalation.

f. Telephone call from study site to patient between Baseline and Day 8, to assess ProdoseR AADR use, answer questions, and reinforce compliance.

g. Screening and Baseline could occur on the same day provided that (1) laboratory values obtained from the local laboratory fulfilled entry criteria, and (2) a standardized 6-min walk was performed within approximately 3 months prior to Screening.

h. Adverse event recording commenced after first dose of study drug.

i. Visits occurred at the investigational study site approximately every 3 months during the first 6 months of open-label study drug administration and month 12 or early termination from the open-label phase; safety information was collected at Weeks 1 and 4 and at Month 9 during the open-label phase by telephone contacts with patient or by a visit to the investigational site.

j. At the final visit in the double-blind phase, the 6-min walk test was to be obtained both 30 min after one dose and 2 h after a separate dose. A

period of inactivity or rest for the entire 2-h period between walk tests was required. Note that the Schedule of Events in the Protocol indicates that two 6-min walk tests were also to be performed at the end of the open-label phase, but this was an error; only one 6-min walk test was performed at the end of the open-label phase.

k. At the 3-, 6- and 12-Month visits only, during the open-label phase.

l. Baseline right heart catheterization was to occur within approximately 4 weeks prior to the Baseline date.

m. Telephone contacts were made following roll-over into open-label phase at Weeks 1 and 4 following initiation of open-label iloprost therapy, and at Month 9 during the open-label phase. Safety information was gathered and entered into the source documentation and CRFs as appropriate.

2.7.6.18.2　成績

以下に、主要投与期（二重盲検期）の成績について記載する。長期継続投与期の成績については2.7.6.22を参照のこと。

2.7.6.18.2.1　被験者の背景

2.7.6.18.2.1.1　被験者の内訳

合計67例が（イロプロスト群34例、プラセボ群33例）無作為割付けされた。67例全例に少なくとも1回治験薬が投与された。プラセボ群に無作為割付けされた1例（被験者番号07-54）には、誤ってイロプロストが投与された。

イロプロスト群の4例及びプラセボ群の5例の合計9例が試験を中止した。中止理由は、同意撤回が2例（イロプロスト群2例、プラセボ群0例）、有害事象が2例（1例、1例）、その他の理由が5例（1例、4例）であった。

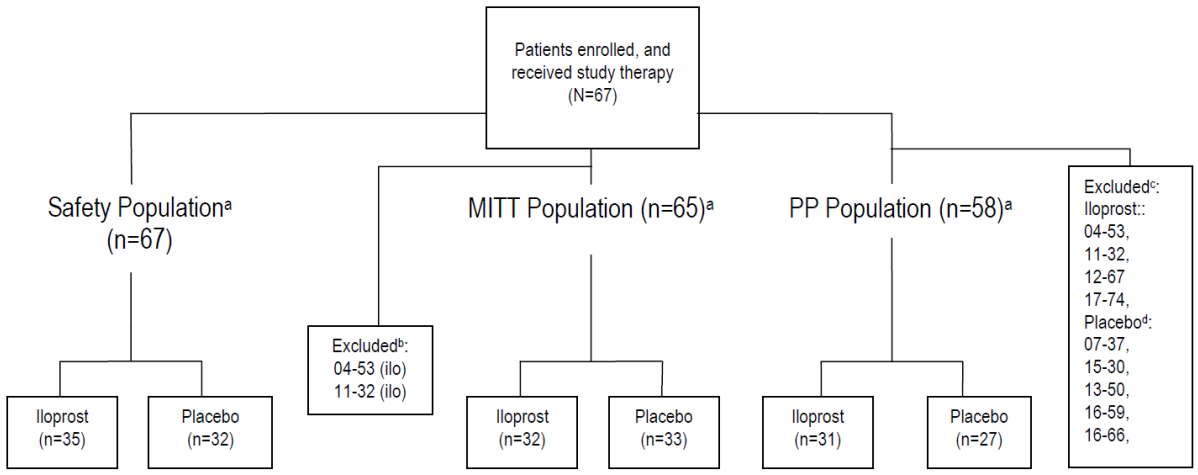
2.7.6.18.2.1.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

各解析対象集団に含まれる被験者数を図 2.7.6.18-1に示す。

SAFには67例（イロプロスト群35例、プラセボ群32例）が含まれた（被験者番号07-54の被験者は実際に投与された治験薬に基づいてイロプロスト群に含めた）。

MITTには65例（イロプロスト群32例、プラセボ群33例）が含まれた（被験者番号07-54の被験者は割付けられた群に基づいてプラセボ群に含めた）。イロプロスト群の2例（被験者番号04-53及び11-32）は、ベースライン以降に有効性データがなかったため、MITTから除外した。

PPSには58例（イロプロスト群31例、プラセボ群27例）が含まれた（被験者番号07-54の被験者はイロプロスト群に含めた）。イロプロスト群の4例（被験者番号04-53、11-32、12-67及び17-74）及びプラセボ群の5例（被験者番号07-37、13-50、15-30、16-59及び16-66）は、服薬遵守の基準（服薬率が75%以上）を満たしていなかったため、PPSから除外した。服薬遵守については、各来院予定日前及び12週間の投与期中に、治験薬の服薬率が75%以上の場合に基準を満たしたものとした。



ilo: iloprost, MITT: modified intent to treat, PPS: per protocol set

a: One patient (No. 07-54) was randomized to the placebo group but was mistakenly treated with iloprost. In the Safety Population, Patient 07-54 was included according to the treatment actually received (iloprost). In the MITT population, Patient 07-54 was included in her randomized group, the placebo group. In the PPS population, patient 07-54 was included according to her actual treatment.

b: Two iloprost recipients were excluded from the MITT analysis: Nos. 04-53 and 11-32, who had no post-Baseline efficacy data (because of early withdrawal due to revoked consent and adverse event of severe global headache, respectively); see below under PPS population exclusions.

c: In the PPS population, Patient 07-54 was included, as actually treated, in the iloprost group. Four iloprost recipients were excluded from the Per-Protocol population because of either early discontinuation and/or study drug compliance less than 75%: No. 11-32 because of an AE (severe global headache, an SAE); Nos. 04-53 and 17-74 because of compliance less than 75%; and No. 12-67 because of noncompliance.

d: Five placebo recipients were excluded from the PPS population because of early discontinuation and consequent study drug compliance less than 75%: No. 16-66 because of an AE (anemia); Nos. 07-37, 15-30, and 16-59 because of worsening PAH; and No. 13-50 because of an investigator decision (withdrawn).

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.1.1

図 2.7.6.18-1　解析対象集団

2.7.6.18.2.1.3　　人口統計学的及びベースライン特性

人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.18-2 に示す。

MITT の平均年齢は、全体で 50.3 歳（範囲：10～77 歳）、イロプロスト群で 52.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.6 歳（範囲：10～72 歳）であった。全体では、女性（78.5%）及び白人（81.5%）が多かった。両投与群の人口統計学的又はベースライン特性に関しては大きな違いは認められなかった。

主要投与期の MITT に含まれた 65 例のうち、36 例（イロプロスト群 16 例、プラセボ群 20 例）は PPH を、29 例（16 例、13 例）は SPH を有していた。SPH を有する 29 例の内訳は、強皮症に伴う PAH が 12 例（7 例、5 例）、ASD に伴う PAH が 4 例（2 例、2 例）、HIV 感染に伴う PAH が 3 例（1 例、2 例）、VSD に伴う PAH が 2 例（2 例、0 例）、SLE に伴う PAH が 2 例（1 例、1 例）及びその他の PAH が 6 例（3 例、3 例）であった（5.3.5.1.8　C200-002/Listing 16.2.1.4.2）。

表 2.7.6.18-2　人口統計学的及びベースライン特性（MITT）

Parameter	Iloprost (n=32)	Placebo (n=33)	Total (n=65)
Age (years)			
mean (SD)	52.0 (13.88)	48.6 (14.59)	50.3 (14.24)
Range	15-77	10-72	10-77
Gender n (%)			
Male	7 (21.9)	7 (21.2)	14 (21.5)
Female	25 (78.1)	26 (78.8)	51 (78.5)
Race n (%)			
Caucasian	28 (87.5)	25 (75.8)	53 (81.5)
African American	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Hispanic	4 (12.5)	4 (12.1)	8 (12.3)
Native American	0	2 (6.1)	2 (3.1)
Asian	0	1 (3.0)	1 (1.5)
NYHA Class n (%)			
class II	0	1 (3.0)	1 (1.5)
class III	31 (96.9)	30 (90.9)	61 (93.8)
class IV	1 (3.1)	2 (6.1)	3 (4.6)
6-min walk test (m)			
mean (SD)	336.12 (60.803)	339.54 (72.763)	-
Range	201-420	110-420	-
Primary Diagnosis n (%)			
PPH	16 (50.0)	20 (60.6)	36 (55.4)
SPH	16 (50.0)	13 (39.4)	29 (44.6)

MITT: modified intent to treat, NYHA: New York Heart Association, PPH: primary pulmonary hypertension, SD: standard deviation, SPH: secondary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.1.2, Table 14.2.1.1.1

2.7.6.18.2.1.4　　服薬状況及び服薬コンプライアンス

SAF における治験薬の 1 日投与量及び 1 日あたりの吸入回数を表 2.7.6.18-3 に示す。主要投与期全体における平均 1 日投与量の平均値(範囲)は、イロプロスト群では 26.76μg(2.5～32.4μg)、プラセボ群で 27.76μg（11.6～33.3μg）であった。また、平均 1 日吸入回数の平均値（範囲）は、イロプロスト群では 5.56 回（1.0～6.5 回）、プラセボ群では 5.70 回（3.5～6.7 回）であった。イロプロスト群では 1 回投与量が 2.5μg の被験者が 2 例、5.0μg の被験者が 32 例であり、プラセボ群では 1 回投与量が 5.0μg の被験者が全例であった（5.3.5.1.8 C200-002/Listing 16.2.1.7.1）。

表 2.7.6.18-3　治験薬の投与状況（平均 1 日投与量及び平均 1 日吸入回数）（SAF）

Timepoint		Iloprost (N=35)			Placebo (N=32)	
Parameter	n	Mean Dose/Day (μg)	Mean No. of Inhalation Sessions/Day	n	Mean Dose/Day (μg)	Mean No. of Inhalation Sessions/Day
Week 1						
Mean (SD)	34	26.88 (6.172)	5.56 (0.986)	32	27.65 (3.532)	5.67 (0.410)
Median (Range)		28.57 (2.5-32.1)	5.71 (1.0-6.4)		28.57 (13.9-34.3)	5.71 (4.4-6.9)
Week 4						
Mean (SD)	33	27.40 (6.877)	5.76 (1.148)	32	28.10 (5.835)	5.80 (0.756)
Median (Range)		30.00 (0.7-33.6)	6.00 (0.1-6.7)		30.00 (7.5-37.6)	6.00 (2.7-7.5)
Week 8						
Mean (SD)	32	28.43 (4.496)	5.86 (0.555)	31	27.75 (5.894)	5.64 (0.881)
Median (Range)		29.91 (13.8-31.6)	6.0 (3.0-6.3)		29.82 (4.8-33.6)	5.96 (1.9-6.7)
Week 12						
Mean (SD)	32	28.19 (4.570)	5.82 (0.544)	27	28.76 (2.326)	5.75 (0.465)
Median (Range)		29.39 (13.7-35.0)	5.88 (3.4-7.0)		29.11 (19.5-33.9)	5.82 (3.9-6.8)
Overall						
Mean (SD)	34	26.76 (6.979)	5.56 (1.231)	32	27.76 (4.767)	5.70 (0.603)
Median (Range)		29.46 (2.5-32.4)	5.91 (1.0-6.5)		29.07 (11.6-33.3)	5.82 (3.5-6.7)

PPH: primary pulmonary hypertension, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation, SPH: secondary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3

MITT での第 12 週（有効性の主要評価時点）における、服薬遵守の基準（服薬率が 75%以上）を満たしていた被験者の割合は、イロプロスト群で 93.8%、プラセボ群で 81.8%であった。第 1 週、第 4 週及び第 8 週における服薬コンプライアンスは両投与群で同様であった。主要投与期全体における服薬コンプライアンスは、イロプロスト群で 93.8%、プラセボ群で 93.9%であった（5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.1.3）。

主要投与期中に、ボセンタンの投与を中止、又は減量した被験者はいなかった（5.3.5.1.8 C200-002/Listing 16.2.3.1.2）。

2.7.6.18.2.2 有効性の結果

2.7.6.18.2.2.1 有効性主要評価項目

2.7.6.18.2.2.1.1 6分間歩行距離

ベースライン及び第12週（吸入後）における6分間歩行距離の要約を表 2.7.6.18-4 に示す。6分間歩行距離では、ベースラインから第12週（吸入後30分±15分時点で測定）までの変化量の平均値は、イロプロスト群で30.43m、プラセボ群で4.07mであった。

表 2.7.6.18-4 ベースライン及び第12週（吸入後）[a]における6分間歩行距離（m）の要約（MITT）

	Iloprost		Placebo		
	Absolute Distance	Change from Baseline	Absolute Distance	Change from Baseline	P Value [b]
Baseline (Day 1)					
n	32		33		
mean	336.12		339.54		
(SD)	60.803		72.763		
Median	343.50		358.00		
(Range)	201.0-420.0		110.0-420.0		
Week 12 (End of Study)					
n	31	31	32	32	
mean	366.55	30.43	342.72	4.07	0.0513
(SD)	84.005	59.999	99.390	61.422	
Median	368.00	32.00	377.50	12.50	
(Range)	173.0-573.0	-161.0-168.0	33.0-475.0	-112.0-149.0	
P value[d]	0.0013		0.6875		

MITT: modified intent to treat, SD: standard deviation

a: 30±15 min after the end of inhalation session

b: Rank ANCOVA with Baseline rank as a covariate

c: In this analysis, Patient 07-54, who was randomly assigned to the placebo group but was mistakenly treated with iloprost, is included in the placebo group.

d: Wilcoxon signed-rank test

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.1.1

第4、8、12週（吸入後）における6分間歩行距離のベースラインからの変化を表 2.7.6.18-5 に示す。第4週において、イロプロスト群では6分間歩行距離に改善傾向が認められた。第8週（吸入後30分±15分時点で測定）における6分間歩行距離の変化量の平均値は、イロプロスト群で41.17m、プラセボ群で8.47mであり、イロプロスト群で改善が認められた。

表 2.7.6.18-5 第4、8、12週（吸入後）における6分間歩行距離（m）のベースラインからの変化（MITT）

	Iloprost		Placebo	
	Absolute Distance	Change from Baseline	Absolute Distance	Change from Baseline
Baseline (Day 1)				
n	32		33	
mean	336.12		339.54	
SD	60.803		72.763	
Week 4				
n	31	31	32	32
mean	356.19	20.07	344.28	5.62
SD	76.678	41.734	89.114	62.671
Week 8				
n	31	31	32	32
mean	377.29	41.17	347.13	8.47
SD	72.266	43.232	83.976	49.669
Week 12				
n	31	31	32	32
mean	366.55	30.43	342.72	4.07
SD	84.005	59.999	99.390	61.422

MITT: modified intent to treat, SD: standard deviation
引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.1.1, 14.2.1.3.1

2.7.6.18.2.2.2 有効性副次評価項目

2.7.6.18.2.2.2.1 NYHA機能分類

第12週におけるModified NYHA機能分類の変化のカテゴリー別の被験者数を表 2.7.6.18-6に示す。

ベースラインでは、MITTのほぼすべての被験者（61／65例、94%）でModified NYHA機能分類がクラスⅢであった。イロプロスト群では1例がクラスⅣであり、プラセボ群では1例がクラスⅡ、2例がクラスⅣであった。

第12週では、イロプロスト群の11／32例（34%）でModified NYHA機能分類の改善が認められ、プラセボ群で改善が認められた被験者は2／33例（6%）であった。イロプロスト群ではModified NYHA機能分類が悪化した被験者はいなかったが、プラセボ群では1例がクラスⅢからⅣへ悪化した（5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.5.1）。これらの結果は、イロプロスト群で認められた6分間歩行距離の改善と一致しており、ボセンタンとイロプロストの併用がボセンタンの単剤投与（ボセンタンとプラセボとの併用）よりも運動耐容能を改善したことが示された。

表 2.7.6.18-6　第 12 週における Modified NYHA 機能分類の変化（MITT）

	Iloprost (n=32)			Placebo (n=33)		
Baseline Class	Improved n (%)	No change/ worse n (%)	Missing n (%)	Improved n (%)	No change/ worse n (%)	Missing n (%)
Ⅱ	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Ⅲ	10 (31.3)	20 (62.5)	1 (3.1)	1 (3.0)	29 (87.9)	0
Ⅳ	1 (3.1)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0
All	11 (34.4)	20 (62.5)	1 (3.1)	2 (6.1)	31 (93.9)	0

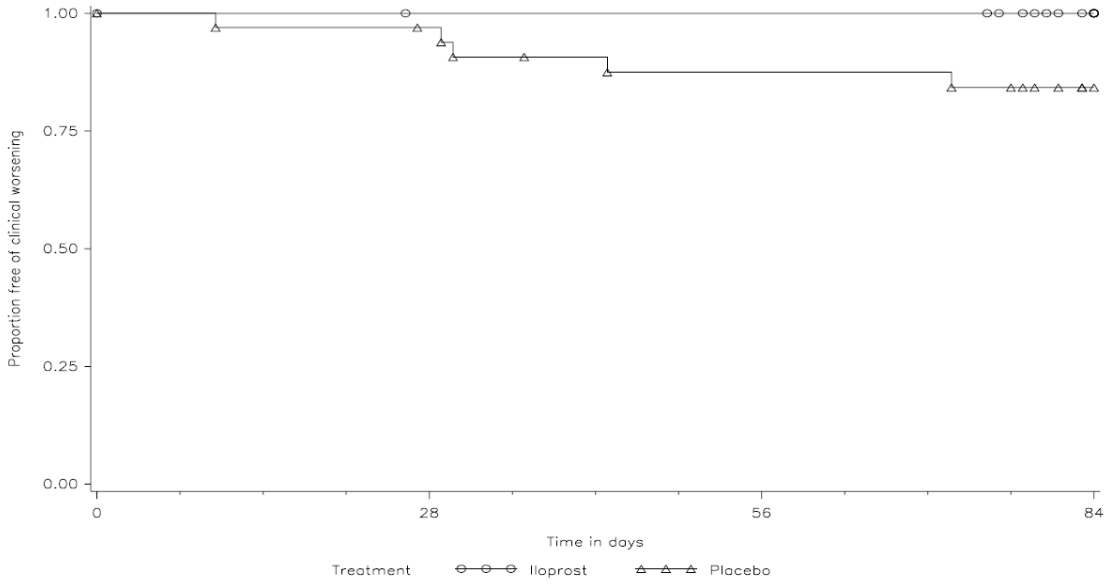
MITT: modified intent to treat, NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.2.1.6.1

2.7.6.18.2.2.2.2　　臨床的悪化

臨床的悪化までの時間（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.6.18-2 に示す。

第 12 週の評価時点において、臨床的悪化はイロプロスト群では認められなかったが(0／32 例)、プラセボ群では 5／33 例（15.2%）で認められた。プラセボ群で臨床的悪化が認められた 5 例のうち 4 例（被験者番号 03-51、15-30、16-15 及び 16-59）は PAH の悪化により入院し、1 例（被験者番号 07-37）は PAH に対する追加の治療が必要となったためであり、当該被験者は盲検が解除され、非盲検下でイロプロストの投与を開始した。



MITT: modified intent to treat

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Figure 14.2.2.1

図 2.7.6.18-2　臨床的悪化までの時間（Kaplan-Meier プロット）（MITT）

2.7.6.18.2.2.2.3　Borgスコア（Borg dyspnea score）

第4週におけるBorgスコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（SD）は、イロプロスト群で－0.6±1.33、プラセボ群で0.4±1.58であり、イロプロスト群で改善が認められた。第8週におけるBorgスコアの変化量の平均値±SDは、イロプロスト群で－0.6±1.28、及びプラセボ群で0.3±1.75であり、イロプロスト群では改善を維持していた。第12週の吸入前（トラフ）及び吸入後（ピーク）の変化量は、イロプロスト群で－0.3±0.93及び－0.5±1.19、プラセボ群で－0.3±1.51及び0±1.47であった（5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.2.1.8.1）。

2.7.6.18.2.2.2.4　血行力学的パラメータ

第12週（吸入の15分前及び吸入の15分後）における血行力学的パラメータの要約を表2.7.6.18-7に示す〔肺血管抵抗係数（PVRI）は事後解析で算出した〕。

MITTにおけるベースラインから第12週（吸入後30分）までの変化では、イロプロスト群でプラセボ群よりも改善が認められ、収縮期肺動脈圧（PAPsyst）の平均値はイロプロスト群で－10.1mmHg、プラセボ群で1.7mmHgであり、PAPmeanはイロプロスト群で－6.0mmHg、プラセボ群で2.3mmHgであった。また、PVRはイロプロスト群で－163.6dyn･sec･cm^{-5}、プラセボ群で80.9dyn･sec･cm^{-5}であり、混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）はイロプロスト群で0.4%、プラセボ群で－3.7%であった。これらの血行力学的パラメータはいずれもイロプロスト群では好ましい変化を示したが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった。

MITTにおけるベースラインから第12週（吸入前30分）までの変化でも、イロプロスト群でプラセボ群よりも改善又は改善傾向が認められ、動脈血酸素飽和度（Arterial O_2）の平均値はイロプロスト群で0.6%、プラセボ群で－1.4%であった。また、PAPsystはイロプロスト群で－2.9mmHg、プラセボ群で1.1mmHgであり、PAPmeanはイロプロスト群で－1.6mmHg、プラセボ群で1.8mmHgであった。

両投与群において、心拍数、心拍出量又は動脈血酸素飽和度に大きな変化がなかったことから、本試験でのイロプロストの主な効果として、心拍出量を増加させずに肺血管を拡張させることが示された。この結果は、本試験の被験者が概して心機能が維持されている（ベースラインの心拍出量が4.605～4.743L/min）ことから、予測できるものであった。また、イロプロスト吸入による全身血圧への影響はわずかであった。

表 2.7.6.18-7 第12週（吸入前及び吸入後）における血行力学的パラメータの要約（MITT）

		Iloprost				Placebo			
	Statistic	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline
Week 12 (15 min Pre-inhalation)									
Pulmonary									
PAPsyst	N	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	83.1 (17.78)	81.1 (21.07)	-2.9 (9.49)	-3.9 (10.89)	86.2 (21.88)	88.3 (22.61)	1.1 (9.05)	1.6 (12.14)
	Median	81.0	78.5	-0.5	-0.7	83.0	90.0	0	0
	Min,Max	59,122	40,138	-32,16	-32,14	48,139	32,126	-16,20	-33,25
PAPmean	N	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	51.2 (11.41)	50.0 (13.11)	-1.6 (8.80)	-2.5 (15.49)	51.7 (12.72)	54.5 (15.15)	1.8 (5.05)	2.8 (10.89)
	Median	50.7	50.5	-0.2	-0.3	51.0	56.0	1.0	2.0
	Min,Max	30,76	27,76	-36,12	-55,27	30,78	21,84	-9,12	-30,27
PVR	N	31	28	28	28	33	26	26	26
(dyn･sec･cm^{-5})	Mean(SD)	821.4 (389.34)	832.1 (464.53)	-7.9 (246.04)	0.4 (26.63)	783.4 (378.19)	800.8 (402.40)	14.8 (216.41)	1.1 (25.38)
	Median	763.6	747.7	23.4	3.1	722.0	880.0	3.4	1.0
	Min,Max	330,1627	226,1933	-943,399	-81,52	233,1865	140,1694	-615,462	-51,58
PVRI	N	31	28	28	28	32	25	25	25
(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	Mean	1514.6	1523.1	-12.3	1.1	1422.3	1466.9	30.4	2.7
	(SD)	(701.64)	(829.07)	(498.02)	(26.69)	(614.68)	(599.45)	(363.68)	(24.39)
	Median	1193.8	1204.5	36.6	3.8	1470.0	1648.2	10.4	1.5
	Min,Max	655,2849	458,3299	-2001,867	-80,53	522,3026	260,2585	-1031,669	-50,58

表 2.7.6.18-7 第12週（吸入前及び吸入後）における血行力学的パラメータの要約（MITT）（続き）

		Iloprost				Placebo			
	Statistic	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline
Week 12 (15 min Post-inhalation) Pulmonary									
PAPsyst	N	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	83.1 (17.78)	74.0 (21.21)	-10.1 (9.20)	-12.8 (11.07)	86.2 (21.88)	88.9 (25.08)	1.7 (9.94)	1.6 (13.55)
	Median	81.0	73.0	-10.0	-10.9	83.0	94.0	-1.0	-1.0
	Min,Max	59,122	42,134	-33,12	-35,10	48,139	31,132	-17,22	-35,30
PAPmean	N	32	30	30	30	33	28	28	28
(mmHg)	Mean(SD)	51.2 (11.41)	45.6 (13.11)	-6.0 (7.39)	-12.0 (13.31)	51.7 (12.72)	54.9 (16.15)	2.3 (5.76)	3.2 (12.58)
	Median	50.7	45.5	-5.0	-10.6	51.0	57.5	2.0	3.6
	Min,Max	30,76	25,73	-34,8	-52,18	30,78	21,84	-9,17	-30,38
PVR	N	31	28	28	28	33	26	26	26
(dyn･sec･cm^{-5})	Mean(SD)	821.4 (389.34)	676.4 (404.34)	-163.6 (222.80)	-19.7 (22.11)	783.4 (378.19)	866.9 (496.22)	80.9 (266.80)	6.7 (32.41)
	Median	763.6	544.5	-143.1	-18.5	722.0	935.5	44.5	6.8
	Min,Max	330,1627	223,1829	-793,314	-68,41	233,1865	96,2144	-615,707	-66,75
PVRI	N	31	28	28	28	32	25	25	25
(dyn･sec･cm^{-5}･m^2)	Mean	1514.6	1240.2	-295.3	-19.2	1422.3	1585.0	148.5	8.3
	(SD)	(701.64)	(711.17)	(436.69)	(21.96)	(614.68)	(769.98)	(453.36)	(31.30)
	Median	1193.8	968.7	-245.0	-18.5	1470.0	1675.2	75.8	7.9
	Min,Max	655,2849	450,3121	-1677,684	-67,42	522,3026	178,3464	-1031,1062	-66,70

表 2.7.6.18-7 第12週（吸入前及び吸入後）における血行力学的パラメータの要約（MITT）（続き）

		Iloprost				Placebo			
	Statistic	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline
Week 12 (15 min Post-inhalation) Systemic									
Systolic blood pressure (mmHg)	N	31	30	29	29	32	28	27	27
	Mean(SD)	121.0 (16.44)	120.8 (19.25)	-0.4 (20.27)	0.6 (15.78)	116.0 (16.24)	116.1 (16.37)	0.2 (16.42)	1.1 (13.80)
	Median	117.0	116.5	-2.0	-1.7	111.5	118.0	3.0	2.3
	Min,Max	98,158	96,182	-42,42	-27,35	86,151	83,148	-36,27	-27,26
SAPmean (mmHg)	N	31	30	29	29	32	28	27	27
	Mean(SD)	87.7 (12.02)	86.6 (13.28)	-1.5 (13.91)	-0.8 (15.71)	82.7 (10.06)	85.5 (11.02)	2.5 (10.42)	3.6 (12.72)
	Median	87.0	84.0	-1.0	-1.2	82.0	88.5	2.7	3.4
	Min,Max	69,114	58,128	-25,32	-26,42	65,104	62,110	-21,19	-23,28
SVR ($dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$)	N	31	30	29	29	32	28	27	27
	Mean	1473.7	1392.9	-90.6	-2.1	1374.3	1436.1	10.4	5.1
	(SD)	(451.58)	(429.08)	(404.91)	(27.47)	(461.42)	(425.97)	(399.24)	(26.20)
	Median	1462.0	1305.9	-60.0	-6.3	1230.2	1395.4	96.0	8.3
	Min,Max	764,2500	872,2463	-1023,788	-43,66	772,2648	756,2880	-1099,940	-42,77
Heart rate (bmp)	N	31	30	29	29	33	28	28	28
	Mean(SD)	81.3 (13.40)	78.8 (12.33)	-3.0 (12.39)	-2.3 (17.27)	73.8 (9.36)	75.3 (10.20)	1.9 (7.39)	3.0 (10.36)
	Median	82.0	77.0	-3.0	-3.1	73.0	76.0	3.0	3.5
	Min,Max	52,104	46,108	-34,32	-33,62	57,91	60,95	-11,21	-15,30
Cardiac output (L/min)	N	32	30	30	30	33	28	28	28
	Mean	4.743	4.817	0.097	5.284	4.605	4.572	0.096	3.211
	(SD)	(1.5221)	(1.4620)	(0.9857)	(22.0173)	(1.0804)	(1.3024)	(0.8670)	(20.8126)
	Median	4.550	4.605	0.250	4.670	4.700	4.400	-0.160	-3.230
	Min,Max	2.43,9.40	2.70,9.80	-2.67,2.30	-39.26,70.37	2.50,6.65	2.50,7.50	-1.50,2.70	-34.88,56.25
SVO_2 (%)	N	32	30	30	30	33	28	28	28
	Mean(SD)	64.7 (8.10)	64.7 (8.26)	0.4 (4.85)	0.8 (7.49)	62.8 (7.34)	59.5 (8.84)	-3.7 (6.78)	-5.8 (10.42)
	Median	66.5	66.5	1.0	1.3	64.0	59.6	-3.8	-6.0
	Min,Max	48,76	48,79	-9,11	-12,16	44,72	40,77	-19,9	-27,15

表 2.7.6.18-7 第12週（吸入前及び吸入後）における血行力学的パラメータの要約（MITT）（続き）

		Iloprost				Placebo			
	Statistic	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline	Baseline	Week 12	Change from Baseline	% Change from Baseline
Systemic (Cont'd)									
Arterial O_2 (%)	N	32	30	30	30	33	28	28	28
	Mean(SD)	93.9 (5.37)	92.8 (4.59)	-1.3 (3.90)	-1.3 (4.33)	94.0 (4.24)	92.4 (4.15)	-1.9 (4.08)	-2.0 (4.39)
	Median	96.0	93.0	-1.6	-1.8	95.0	92.5	-2.0	-2.1
	Min,Max	80,100	79,100	-8,11	-8,14	81,99	80,99	-12,5	-13,6

Max: maximum, MITT: modified intent to treat, Min: minimum, PAPmean: mean pulmonary arterial pressure, PAPsyst: systolic pulmonary arterial pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SAPmean: (systemic) mean arterial pressure, SD: standard deviation, SVO_2: mixed venous oxygen saturation, SVR: systemic vascular resistance

MITT: all randomized subjects who receive at least one dose of study drug and have any post-Baseline efficacy data.

PVRI=PVR*Body surface area

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.2.1.9.1, Table 14.2.1.9.2, 5.3.5.1.9 C200-002_add/Table 1/1, 1/2

2.7.6.18.2.2.2.5　　複合エンドポイント（事後解析）

以下の複合エンドポイントを設定し、事後解析を行った。

(1) Modified NYHA 機能分類の改善

(2) 歩行距離がベースラインと比較して 10%以上の改善

(3) 所定の評価時点において死亡又は臨床的悪化が認められないこと

複合エンドポイントの 3 項目をすべて満たすものをレスポンダーと定義した。レスポンダーの基準を満たした被験者数は、イロプロスト群では 8／32 例（25%）であり、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.2.1.10）。

2.7.6.18.2.3　安全性の結果

2.7.6.18.2.3.1　有害事象

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 7.0 によりコード化した。

有害事象と治験薬との因果関係は「関連性は考えにくい（unlikely related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」又は「おそらく関連あり（probably related）」のいずれかで判定し、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」の場合を治験薬と関連のある有害事象とした。

2.7.6.18.2.3.2　有害事象の要約

本試験で報告された有害事象の概要を表 2.7.6.18-8 に示す。

有害事象の発現割合はイロプロスト群で 100%、プラセボ群で 91%であり、ほぼすべての被験者で有害事象の発現がみられた。主要投与期中に死亡は認められなかった。両投与群で各 1 例が有害事象により試験を中止した。重篤な有害事象(SAE)の発現割合は、イロプロスト群で 14.3%、プラセボ群で 21.9%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 14.3%、プラセボ群 21.9%であった。

表 2.7.6.18-8　有害事象の概要（SAF）

Category [a]	Iloprost (N=35) n (%)	Placebo (N=32) n (%)
All adverse events	35[b] (100.0)	29 (90.6)
Mild	15 (42.9)	12 (37.5)
Moderate	15 (42.9)	10 (31.3)
Severe	5 (14.3)	7 (21.9)
All serious adverse events	5[b] (14.3)	7 (21.9)
Discontinuations	4 (11.4)	5 (15.6)
Due to adverse event	1 (2.9)[c]	1 (3.1)[c]
Not due to adverse event	3 (8.6)[c]	4 (12.5)[c]

SAF: safety analysis set

a: Patients may fall into more than one category.

b: An SAE of pneumonia in Patient 05-49 occurred 36 days after the start of open-label iloprost treatment, but is conservatively included in all AE analyses for the double-blind phase because the event was nearly within the 30-day post-blinded-phase window within which AEs are considered to have occurred within the double-blind phase.

c: The denominator used to calculate this percentage was the n for the treatment group.

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.1.1, 14.3.2.1, 14.3.2.2, 14.3.2.5

2.7.6.18.2.3.3　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群でみられた有害事象を表 2.7.6.18-9 に示す。

有害事象の発現割合は、イロプロスト群 100%（35／35 例）、プラセボ群 90.6%（29／32 例）であった。

いずれかの投与群で発現割合 20%以上の器官別大分類は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（イロプロスト群 68.6%、プラセボ群 40.6%）、神経系障害（62.9%、50.0%）、全身障害および投与

局所様態（45.7%、43.8%）、筋骨格系および結合組織障害（45.7%、21.9%）、胃腸障害（37.1%、34.4%）、血管障害（34.3%、15.6%）、感染症および寄生虫症（22.9%、28.1%）及び精神障害（8.6%、21.9%）であった。

いずれかの投与群で発現割合 10%以上の有害事象は、頭痛（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（20.0%、12.5%）、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）、浮動性めまい（14.3%、25.0%）、悪心（17.1%、15.6%）、胸部不快感（17.1%、12.5%）、動悸（11.4%、12.5%）、疲労（2.9%、15.6%）、呼吸困難増悪（2.9%、12.5%）、肺高血圧症（2.9%、12.5%）及び上気道感染（2.9%、12.5%）であった。

イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 5%以上高い事象は、頭痛（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（20.0%、12.5%）、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）、口内乾燥（8.6%、0%）、副鼻腔痛（5.7%、0%）、咽喉刺激感（5.7%、0%）、下痢（5.7%、0%）、舌痛（5.7%、0%）及び低カリウム血症（5.7%、0%）であった。一方、イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 5%以上低い有害事象は、浮動性めまい（イロプロスト群 14.3%、プラセボ群 25.0%）、疲労（2.9%、15.6%）、呼吸困難増悪（2.9%、12.5%）、肺高血圧症（2.9%、12.5%）、上気道感染（2.9%、12.5%）、腹部膨満（0%、9.4%）、口内炎（0%、6.3%）、嘔吐（0%、6.3%）、味覚異常（0%、6.3%）、右室不全（0%、6.3%）及び挫傷（0%、6.3%）であった。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、イロプロスト群で、咳嗽の発現割合が最も高く（イロプロスト群 40.0%、プラセボ群 18.8%）、次いで、咽喉頭疼痛（20.0%、6.3%）が高かった。咳嗽はこれまでに実施したイロプロスト吸入投与試験において、薬剤の吸入に関連して実薬及びプラセボの両方で報告されていることから、予測される有害事象であった。また、肺高血圧症の発現割合はイロプロスト群で 2.9%であったのに対し、プラセボ群では 12.5%であった。この結果は、プラセボ群で臨床的悪化が認められた被験者の割合が高いことと一致していた。

「神経系障害」では、イロプロスト群で、頭痛の発現割合が最も高く（イロプロスト群 54.3%、プラセボ群 21.9%）、次いで、浮動性めまい（14.3%、25.0%）、失神（2.9%、6.3%）であった。頭痛はイロプロストで予想される副作用であり、薬剤による血管拡張作用に関連すると考えられた。

「全身障害および投与局所様態」では、イロプロスト群で、胸痛の発現割合が最も高く（イロプロスト群 20.0%、プラセボ群 12.5%）、次いで、胸部不快感（17.1%、12.5%）が高かった。胸痛及び胸部不快感は、これまでのイロプロストの臨床試験でも報告されているが、PAH による症状かあるいは治験薬の吸引によるものか区別は困難である。本試験で発現した胸痛又は胸部不快感は軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。

「筋骨格系および結合組織障害」では、イロプロスト群で、顎痛の発現割合が最も高く（イロプロスト群 28.6%、プラセボ群 9.4%）、イロプロスト群での発現割合が高かった。

「胃腸障害」では、イロプロスト群で、悪心の発現割合が最も高かった（イロプロスト群 17.1%、プラセボ群 15.6%）。

「血管障害」では、イロプロスト群で、潮紅の発現割合が最も高く（イロプロスト群 25.7%、プラセボ群 9.4%）、イロプロスト群での発現割合が高かった。

「心臓障害」では、イロプロスト群で、動悸の発現割合が最も高かった（イロプロスト群 11.4%、プラセボ群 12.5%）。右室不全はイロプロスト群にはみられず、プラセボ群では 6.3%の発現で

あった。右室不全は PAH の自然経過に関連しており、これまでの臨床試験でもプラセボ群で報告されている。

表 2.7.6.18-9 有害事象（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Total patients with adverse events		35 (100.0)	29 (90.6)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (2.9)**	**3 (9.4)**
Anaemia	貧血	1 (2.9)	2 (6.3)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (3.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**5 (14.3)**	**6 (18.8)**
Bradycardia	徐脈	1 (2.9)	0
Palpitations	動悸	4 (11.4)	4 (12.5)
Right ventricular failure	右室不全	0	2 (6.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1 (2.9)**	**0**
Tinnitus	耳鳴	1 (2.9)	0
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**2 (6.3)**
Scleral haemorrhage	強膜出血	0	1 (3.1)
Visual disturbance	視覚障害	0	1 (3.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**13 (37.1)**	**11 (34.4)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	3 (9.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (3.1)
Diarrhoea	下痢	2 (5.7)	0
Dry mouth	口内乾燥	3 (8.6)	0
Gastrointestinal ulcer	胃腸潰瘍	1 (2.9)	0
Glossodynia	舌痛	2 (5.7)	0
Nausea	悪心	6 (17.1)	5 (15.6)
Oesophagitis	食道炎	1 (2.9)	0
Oral pain	口腔内痛	0	1 (3.1)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (2.9)	0
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	0	1 (3.1)
Stomatitis	口内炎	0	2 (6.3)
Tongue dry	舌乾燥	1 (2.9)	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (6.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**16 (45.7)**	**14 (43.8)**
Asthenia	無力症	0	1 (3.1)
Chest discomfort	胸部不快感	6 (17.1)	4 (12.5)
Chest pain	胸痛	7 (20.0)	4 (12.5)
Fatigue	疲労	1 (2.9)	5 (15.6)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (2.9)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1 (3.1)
Oedema	浮腫	1 (2.9)	2 (6.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (8.6)	3 (9.4)
Pain	疼痛	1 (2.9)	0
Rigors	悪寒	1 (2.9)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**8 (22.9)**	**9 (28.1)**
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (3.1)
Hordeolum	麦粒腫	1 (2.9)	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (2.9)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (3.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (3.1)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (2.9)	0
Oral infection	口腔感染	1 (2.9)	0

表 2.7.6.18-9 有害事象（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.9)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (2.9)	1 (3.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (5.7)	1 (3.1)
Tooth infection	歯感染	1 (2.9)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.9)	4 (12.5)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (2.9)**	**3 (9.4)**
Animal bite	動物咬傷	1 (2.9)	0
Contusion	挫傷	0	2 (6.3)
Muscle strain	筋挫傷	0	1 (3.1)
Investigations	**臨床検査**	**3 (8.6)**	**5 (15.6)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.9)	1 (3.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9)	2 (6.3)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (3.1)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (2.9)	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	1 (2.9)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.9)	0
Heart rate increased	心拍数増加	0	1 (3.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査値異常	1 (2.9)	1 (3.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (2.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (8.6)**	**4 (12.5)**
Anorexia	食欲不振	1 (2.9)	2 (6.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.9)	0
Fluid overload	水分過負荷	1 (2.9)	0
Fluid retention	体液貯留	0	1 (3.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (5.7)	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1 (3.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**16 (45.7)**	**7 (21.9)**
Arthralgia	関節痛	2 (5.7)	1 (3.1)
Back pain	背部痛	1 (2.9)	2 (6.3)
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (3.1)
Muscle cramp	筋痙攣	1 (2.9)	2 (6.3)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (2.9)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.9)	0
Myalgia	筋痛	1 (2.9)	0
Neck pain	頚部痛	1 (2.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (8.6)	2 (6.3)
Pain in jaw	顎痛	10 (28.6)	3 (9.4)
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (3.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**22 (62.9)**	**16 (50.0)**
Burning sensation	灼熱感	1 (2.9)	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (14.3)	8 (25.0)
Dizziness exertional	労作性めまい	0	1 (3.1)
Dysgeusia	味覚異常	0	2 (6.3)
Headache	頭痛	19 (54.3)	7 (21.9)
Lethargy	嗜眠	0	1 (3.1)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0	1 (3.1)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (2.9)	0
Syncope	失神	1 (2.9)	2 (6.3)

表 2.7.6.18-9 有害事象（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (8.6)**	**7 (21.9)**
Anxiety	不安	1 (2.9)	0
Depression	うつ病	1 (2.9)	2 (6.3)
Distractibility	転導性	0	1 (3.1)
Insomnia	不眠症	1 (2.9)	2 (6.3)
Libido decreased	リビドー減退	0	1 (3.1)
Panic attack	パニック発作	0	1 (3.1)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**3 (8.6)**	**4 (12.5)**
Haematuria	血尿	0	1 (3.1)
Nocturia	夜間頻尿	2 (5.7)	1 (3.1)
Polyuria	多尿	0	1 (3.1)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.9)	0
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (3.1)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Menorrhagia	月経過多	1 (2.9)	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	1 (3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**24 (68.6)**	**13 (40.6)**
Cough	咳嗽	14 (40.0)	6 (18.8)
Crackles lung	肺ラ音	1 (2.9)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (2.9)	2 (6.3)
Dysphonia	発声障害	1 (2.9)	0
Dyspnoea exacerbated	呼吸困難増悪	1 (2.9)	4 (12.5)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.9)	0
Haemoptysis	喀血	1 (2.9)	0
Hoarseness	嗄声	1 (2.9)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (2.9)	1 (3.1)
Nasal congestion	鼻閉	1 (2.9)	1 (3.1)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	7 (20.0)	2 (6.3)
Pleurisy	胸膜炎	1 (2.9)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (2.9)	4 (12.5)
Sinus pain	副鼻腔痛	2 (5.7)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.7)	0
Yawning	あくび	1 (2.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**5 (14.3)**	**5 (15.6)**
Night sweats	寝汗	1 (2.9)	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.9)	2 (6.3)
Rash	発疹	1 (2.9)	2 (6.3)
Rash papular	丘疹	1 (2.9)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (3.1)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (2.9)	0
Telangiectasia	毛細血管拡張症	1 (2.9)	0

表 2.7.6.18-9　有害事象（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Vascular disorders	**血管障害**	**12 (34.3)**	**5 (15.6)**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (3.1)
Flushing	潮紅	9 (25.7)	3 (9.4)
Hypotension	低血圧	2 (5.7)	1 (3.1)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	1 (2.9)	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.3.2.1

大半の有害事象の重症度は軽度〔イロプロスト群 42.9%（15／35 例）、プラセボ群 37.5%（12／32 例）〕又は中等度〔42.9%（15／35 例）、31.3%（10／32 例）〕であった（表 2.7.6.18-8）。

重症度が高度の有害事象は、イロプロスト群の 14.3%（5／35 例）に 7 件、プラセボ群の 21.9%（7／32 例）に 15 件が発現した。高度の有害事象を表 2.7.6.18-10 に示す。

表 2.7.6.18-10 高度の有害事象（SAF）

Treatment	Subject	MedDRA Ver. 7.0 Preferred Term		Relationship to study medication	SAE/ non-SAE
Iloprost	04-53	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE
	05-49	Pneumonia	肺炎	unlikely	SAE
	07-11	Headache	頭痛	possibly	non-SAE
	11-32	Headache	頭痛	probably	SAE
	16-16	Glossodynia	舌痛	possibly	non-SAE
		Pain in jaw	顎痛	possibly	non-SAE
		Headache	頭痛	possibly	non-SAE
Placebo	03-51	Cellulitis	蜂巣炎	unlikely	SAE
		Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	unlikely	SAE
		Muscle cramp	筋痙攣	unlikely	non-SAE
	07-37	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	non-SAE
		Panic attack	パニック発作	unlikely	non-SAE
	08-03	Stomatitis	口内炎	possibly	non-SAE
		Muscle strain	筋挫傷	unlikely	non-SAE
	15-30	Right ventricular failure	右室不全	possibly	SAE
		Pruritus	そう痒症	probably	non-SAE
	16-59	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE
	16-65	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE
		Systemic lupus erythematosus	全身エリテマトーデス	unlikely	SAE
	16-66	Anaemia	貧血	unlikely	SAE
		Fatigue	疲労	unlikely	non-SAE
		Muscle cramp	筋痙攣	unlikely	non-SAE

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set
引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Listing 16.2.3.2.2.1, 16.2.3.2.2.2

2.7.6.18.2.3.4 治験薬と関連のある有害事象

いずれかの投与群でみられた治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.18-11 に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、イロプロスト群 91.4%（32／35 例）、プラセボ群 59.4%（19／32 例）であった。

いずれかの投与群で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（イロプロスト群 48.6%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（31.4%、12.5%）、顎痛（25.7%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（17.1%、6.3%）、咽喉頭疼痛（17.1%、3.1%）、浮動性めまい（14.3%、18.8%）、胸部不快感（14.3%、12.5%）及び悪心（11.4%、6.3%）であった。

イロプロスト群の発現割合がプラセボ群と比較して 5%以上高い事象は、頭痛（イロプロスト群 48.6%、プラセボ群 21.9%）、咳嗽（31.4%、12.5%）、顎痛（25.7%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）、胸痛（17.1%、6.3%）、咽喉頭疼痛（17.1%、3.1%）、悪心（11.4%、6.3%）、咽喉刺激感（5.7%、0%）、口内乾燥（5.7%、0%）及び舌痛（5.7%、0%）であった。一方、イロプロスト群での発現割合がプラセボ群と比較して 5%以上低い事象は、呼吸困難増悪（0%、6.3%）、味覚異常（0%、6.3%）、疲労（0%、6.3%）、口内炎（0%、6.3%）及びそう痒症（0%、6.3%）であった。

表 2.7.6.18-11 治験薬と関連のある有害事象（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
At least one adverse event		32 (91.4)	19 (59.4)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Anaemia	貧血	1 (2.9)	1 (3.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2 (5.7)**	**4 (12.5)**
Palpitations	動悸	2 (5.7)	3 (9.4)
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (3.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (25.7)**	**6 (18.8)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (3.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (3.1)
Diarrhoea	下痢	1 (2.9)	0
Dry mouth	口内乾燥	2 (5.7)	0
Glossodynia	舌痛	2 (5.7)	0
Nausea	悪心	4 (11.4)	2 (6.3)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (2.9)	0
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	0	1 (3.1)
Stomatitis	口内炎	0	2 (6.3)
Vomiting	嘔吐	0	1 (3.1)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**10 (28.6)**	**6 (18.8)**
Chest discomfort	胸部不快感	5 (14.3)	4 (12.5)
Chest pain	胸痛	6 (17.1)	2 (6.3)
Fatigue	疲労	0	2 (6.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (3.1)
Rigors	悪寒	1 (2.9)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Oral infection	口腔感染	1 (2.9)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (3.1)
Investigations	**臨床検査**	**2 (5.7)**	**1 (3.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (2.9)	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	1 (2.9)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.9)	0
Heart rate increased	心拍数増加	0	1 (3.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (2.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (3.1)**
Anorexia	食欲不振	0	1 (3.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**11 (31.4)**	**4 (12.5)**
Arthralgia	関節痛	1 (2.9)	0
Back pain	背部痛	1 (2.9)	1 (3.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.9)	0
Myalgia	筋痛	1 (2.9)	0
Pain in jaw	顎痛	9 (25.7)	3 (9.4)

表 2.7.6.18-11　治験薬と関連のある有害事象（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**19 (54.3)**	**14 (43.8)**
Burning sensation	灼熱感	1 (2.9)	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (14.3)	6 (18.8)
Dysgeusia	味覚異常	0	2 (6.3)
Headache	頭痛	17 (48.6)	7 (21.9)
Lethargy	嗜眠	0	1 (3.1)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0	1 (3.1)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**2 (6.3)**
Insomnia	不眠症	0	1 (3.1)
Libido decreased	リビドー減退	0	1 (3.1)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (2.9)**	**0**
Menorrhagia	月経過多	1 (2.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**18 (51.4)**	**8 (25.0)**
Cough	咳嗽	11 (31.4)	4 (12.5)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (2.9)	2 (6.3)
Dysphonia	発声障害	1 (2.9)	0
Dyspnoea exacerbated	呼吸困難増悪	0	2 (6.3)
Haemoptysis	喀血	1 (2.9)	0
Hoarseness	嗄声	1 (2.9)	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	6 (17.1)	1 (3.1)
Pleurisy	胸膜炎	1 (2.9)	0
Sinus pain	副鼻腔痛	1 (2.9)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**4 (12.5)**
Pruritus	そう痒症	0	2 (6.3)
Rash	発疹	0	1 (3.1)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (3.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**10 (28.6)**	**4 (12.5)**
Flushing	潮紅	9 (25.7)	3 (9.4)
Hypotension	低血圧	1 (2.9)	1 (3.1)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Note: unrelated = unlikely, related = probably + possibly

Each subject is counted once with maximum relation to study drug within each category, ie. Each system organ class, each preferred term within each system organ class. The order or relation to study drug is: unlilkely < possibly < probably.

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.3.2.3

2.7.6.18.2.3.5　　死亡

主要投与期中に死亡は認められなかった。

2.7.6.18.2.3.6　　重篤な有害事象

SAE を表 2.7.6.18-12 に示す。

イロプロスト群の 5 例（14.3%）に 5 件、プラセボ群の 7 例（21.9%）に 13 件の SAE が認められた（5.3.5.1.8　C200-002/Listing 16.2.3.2.3.1）。各投与群で 2 例以上に認められた SAE は、肺高血圧症（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 4 例）及び右室不全（0 例、2 例）であった。

18 件の SAE のうちの 3 件（イロプロスト群 2 件、プラセボ群 1 件）は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連のある SAE と判断された（5.3.5.1.8　C200-002/Listing 16.2.3.2.3.2）。治験薬と関連のある SAE は、頭痛〔被験者番号 11-32（イロプロスト群）〕、右室不全〔被験者番号 15-30（プラセボ群）〕及び直腸出血〔被験者番号 17-61（イロプロスト群）〕であった。イロプロスト群で発現した治験薬と関連のある SAE の要約を以下に示す。

- 被験者番号 11-32
  本被験者は 51 歳の女性で、片頭痛及びボセンタンによる軽度の頭痛の既往歴を有しており、第 2 日のイロプロスト吸入の後に潮紅と共に再発性の高度な頭痛が発現し、2004 年 10 月 7 日に救急で診察を受け、鎮痛薬が処方された。本事象は治験薬と関連のある事象と考えられた（頭痛はイロプロストの予測される有害事象の 1 つである）。

- 被験者番号 17-61
  本被験者は 70 歳の男性であった。治験薬の投与開始から 3 ヵ月以上経過した後に、被験者から第 2 日目より直腸出血が始まったとの報告があった。放射線による前立腺癌の治療歴があり、クレスト症候群による肺高血圧症を有していた。結腸内視鏡検査では、上行結腸に散在する潰瘍形成がみられ、肛門管は紅斑しており、肛門管へ伸びる多数の遠位の直腸の血管形成異常が認められた。血管形成異常はアルゴンプラズマ凝固により治療された。治験責任（分担）医師は、腸での虚血を反映した可能性がある上行結腸に散在する潰瘍形成を含む結腸内視鏡検査の所見、及びイロプロストが局所の血管床への血流を変化させる可能性があり、血小板の働きの変化により止血される可能性もあることから、本 SAE の治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と評価した。薬物治療を変更することなく、非盲検下（長期継続投与）でイロプロストの投与を継続した。

表 2.7.6.18-12　重篤な有害事象（SAF）

MedDRA Ver. 7.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost N=35 n (%)	Placebo N=32 n (%)
Total patients with serious adverse events		5 (14.3)	7 (21.9)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (3.1)**
Anaemia	貧血	0	1 (3.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**2 (6.3)**
Right ventricular failure	右室不全	0	2 (6.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (2.9)**	**0**
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (2.9)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0**	**2 (6.3)**
Chest pain	胸痛	0	1 (3.1)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1 (3.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (2.9)**	**1 (3.1)**
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (3.1)
Pneumonia	肺炎	1 (2.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (3.1)**
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (3.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (2.9)**	**0**
Headache	頭痛	1 (2.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (5.7)**	**4 (12.5)**
Hypoxia	低酸素症	1 (2.9)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (2.9)	4 (12.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (3.1)**
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (3.1)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set

Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.3.2.5

2.7.6.18.2.3.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イロプロスト群の 1 例及びプラセボ群の 5 例に認められた。このうちの 3 例（イロプロスト群 1 例、プラセボ群 2 例）では治験薬と関連のある有害事象であった（5.3.5.1.8　C200-002/Listing 16.2.3.2.1.1, 16.2.3.2.1.2）

イロプロスト群では、被験者番号 11-32 は頭痛（高度、SAE）、悪心（軽度）及び浮動性めまい（軽度）を発現し、治験薬の投与を中止した。いずれも治験薬と関連のある有害事象であった（2.7.6.18.2.3.6 参照）。

プラセボ群では、被験者番号 07-37 は肺高血圧症（高度）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。被験者番号 13-50 は胸部不快感（中等度）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬と関連のある有害事象であった。被験者番号 15-30 は右室不全（高度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬と関連のある有害事象であった。被験者番号 16-59 は肺高血圧症（高度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。

本事象は治験薬との因果関係が否定された。被験者番号 16-66 は貧血（高度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。

2.7.6.18.2.3.8　臨床検査値

臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）パラメータの各被験者の値及びその平均値に、12 週間の主要投与期のいずれの測定時点でも、ベースラインと比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.3.3.1, 14.3.4.1, 14.3.5.1）。ボセンタンでは肝酵素異常との関連が認められたが、ALT/AST の臨床的に意味のある変化もみられなかった。

2.7.6.18.2.3.9　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重）の各評価日における値を表 2.7.6.18-13 に示す。バイタルサイン及び身体的所見に、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

QTc の延長はみられなかった（5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.3.7.3, 14.3.7.4）。また、ECG パラメータの各被験者の値及びその平均値に、ベースラインからの臨床的に意味のある異常変動は認められなかった（5.3.5.1.8　C200-002/Table 14.3.7.1, 14.3.7.2）。

表 2.7.6.18-13 各評価日におけるバイタルサイン（SAF）

Item	Time point	Statistic	Iloprost		Placebo	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Systolic BP (mmHg)						
	Baseline	N	35		32	
	(Day 1)	Mean (SD)	118.9 (16.55)		111.6 (14.07)	
		Median	118.0		110.0	
		Min, Max	90, 160		90, 146	
	Week 1	N	33	33	32	32
		Mean (SD)	110.8 (14.64)	-8.2 (14.55)	115.9 (14.35)	4.3 (13.52)
		Median	110.0	-9.0	115.5	6.0
		Min, Max	88, 148	-40, 20	94, 153	-20, 38
	Week 4	N	32	32	31	31
		Mean (SD)	113.7 (13.44)	-6.2 (13.03)	113.1 (13.41)	1.6 (13.21)
		Median	112.0	-6.0	112.0	0
		Min, Max	90, 146	-36, 18	90, 144	-24, 33
	Week 8	N	32	32	27	27
		Mean (SD)	117.5 (17.00)	-2.3 (13.74)	112.0 (11.21)	0 (12.11)
		Median	114.0	0	110.0	0
		Min, Max	90, 158	-40, 19	97, 140	-20, 30
	Week 12	N	32	32	30	30
		Mean (SD)	118.0 (16.40)	-1.8 (14.04)	110.2 (11.87)	-0.9 (12.44)
		Median	115.5	-2.0	110.0	-1.0
		Min, Max	86, 160	-30, 38	84, 136	-32, 20
Diastolic BP (mmHg)						
	Baseline	N	35		32	
	(Day 1)	Mean (SD)	70.2 (11.07)		68.0 (10.22)	
		Median	70.0		67.5	
		Min, Max	45, 92		43, 92	
	Week 1	N	32	32	32	32
		Mean (SD)	67.8 (11.02)	-2.4 (11.21)	70.7 (10.57)	2.8 (9.72)
		Median	70.0	-0.5	71.0	1.5
		Min, Max	37, 90	-34, 17	49, 90	-13, 18
	Week 4	N	32	32	31	31
		Mean (SD)	66.8 (9.58)	-4.0 (11.12)	68.2 (10.05)	-0.6 (8.10)
		Median	69.0	-3.0	68.0	0
		Min, Max	43, 86	-30, 18	51, 88	-23, 12
	Week 8	N	32	32	27	27
		Mean (SD)	70.3 (11.77)	-0.6 (7.21)	68.4 (9.56)	-0.9 (8.66)
		Median	69.0	0	70.0	-1.0
		Min, Max	45, 101	-16, 14	54, 90	-21, 14
	Week 12	N	32	32	30	30
		Mean (SD)	68.3 (11.73)	-2.5 (10.06)	68.1 (12.01)	0.1 (11.20)
		Median	70.0	-2.5	67.0	0.5
		Min, Max	43, 87	-25, 19	44, 93	-19, 27

表 2.7.6.18-13 各評価日におけるバイタルサイン（SAF）（続き）

Item	Time point	Statistic	Iloprost		Placebo	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Pulse rate (beats/min)						
	Baseline	N	35		32	
	(Day 1)	Mean (SD)	80.5 (12.37)		79.9 (13.20)	
		Median	80.0		79.0	
		Min, Max	54, 106		57, 108	
	Week 1	N	32	32	32	32
		Mean (SD)	82.9 (12.86)	2.3 (12.89)	79.8 (10.87)	-0.1 (12.24)
		Median	83.5	0	80.5	1.0
		Min, Max	60, 110	-22, 31	60, 106	-39, 20
	Week 4	N	32	32	31	31
		Mean (SD)	82.8 (10.28)	1.3 (11.82)	79.6 (11.16)	-0.3 (9.84)
		Median	84.0	0.5	75.0	2.0
		Min, Max	61, 100	-21, 27	60, 105	-23, 15
	Week 8	N	32	32	27	27
		Mean (SD)	85.1 (11.06)	3.5 (10.05)	80.7 (9.76)	0.7 (9.52)
		Median	85.0	3.5	80.0	2.0
		Min, Max	62, 110	-15, 24	66, 102	-28, 17
	Week 12	N	32	32	30	30
		Mean (SD)	84.0 (13.42)	2.4 (13.17)	82.6 (9.97)	2.1 (11.46)
		Median	82.0	1.5	80.0	0
		Min, Max	45, 110	-37, 36	60, 104	-15, 32
Weight (kg)						
	Baseline	N	35		32	
	(Day 1)	Mean (SD)	81.67 (19.369)		79.12 (22.435)	
		Median	76.30		75.75	
		Min, Max	43.4, 127.0		33.1, 142.9	
	Week 1	N	32	32	26	26
		Mean (SD)	79.72 (20.310)	-1.19 (10.663)	77.23 (22.651)	-1.99 (9.163)
		Median	75.15	0.30	71.05	0
		Min, Max	42.9, 126.0	-58.8, 5.4	33.1, 142.4	-46.6, 1.9
	Week 4	N	31	31	31	31
		Mean (SD)	80.17 (18.908)	-0.59 (3.991)	80.50 (20.377)	0.97 (8.709)
		Median	75.70	0	76.20	0
		Min, Max	42.6, 125.2	-20.1, 4.4	33.0, 129.7	-13.2, 45.4
	Week 8	N	32	32	26	26
		Mean (SD)	80.90 (18.673)	0.72 (2.440)	78.55 (20.941)	-0.68 (2.502)
		Median	77.80	0.80	75.40	-0.05
		Min, Max	44.0, 129.3	-4.0, 8.5	33.0, 135.0	-7.9, 3.1
	Week 12	N	31	31	29	29
		Mean (SD)	81.51 (19.393)	1.22 (3.374)	79.54 (20.313)	1.51 (8.742)
		Median	77.10	0.90	78.60	0.50
		Min, Max	44.0, 127.0	-4.1, 11.3	33.6, 136.1	-6.8, 45.4

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.8 C200-002/Table 14.3.6

2.7.6.18.3　　結論

有効性

ボセンタンとイロプロスト吸入剤の併用により、ボセンタン単剤投与を上回る効果が示唆された。

有効性主要評価項目のうち、6分間歩行距離では、ベースラインから第12週（吸入後）までの変化量の平均値は、イロプロスト群で30.43m、プラセボ群で4.07mであった。両投与群の平均値の差は約26mであり、イロプロスト吸入剤による治療は臨床的に意義のあることが示された。

Modified NYHA機能分類のベースラインから第12週までの変化は、イロプロスト群でプラセボ群を上回る改善が示された。

臨床的悪化までの時間は、第12週の評価時点において、イロプロスト群ではプラセボ群を上回る良好な推移を示した。第12週において、臨床的悪化はイロプロスト群では認められなかったが、プラセボ群では5例（15%）で認められた。

MITTでは、血行力学的パラメータのベースラインから第12週までの変化（平均値）は、イロプロスト群ではプラセボ群よりも改善が認められた（PAPsystは、イロプロスト群－10.1mmHg、プラセボ群1.7mmHg；PAPmeanは－6.0mmHg、2.3mmHg；PVRは－163.6dyn･sec･cm^{-5}、80.9dyn･sec･cm^{-5}；SVO_2は0.4%、－3.7%）。これらの血行力学的パラメータはいずれもイロプロスト群では好ましい変化を示したが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった。

事後解析により、主要投与期終了時点（第12週の吸入後）のレスポンダー（ベースラインと比較して6分間歩行距離が10%改善及びModified NYHA機能分類が改善を示し、臨床的悪化が認められないもの）は、イロプロスト群では8／32例（25%）であり、プラセボ群では認められなかった。

安全性

有害事象の発現割合はイロプロスト群で100%、プラセボ群で90.6%であった。イロプロスト群で発現割合が高かった有害事象は、頭痛（イロプロスト群54.3%、プラセボ群21.9%）、咳嗽（40.0%、18.8%）、顎痛（28.6%、9.4%）、潮紅（25.7%、9.4%）であり、イロプロスト吸入剤の既知の安全性プロファイルから予測されるものであった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、イロプロスト群91.4%及びプラセボ群59.4%であり、イロプロスト群で発現割合が高かった事象は、頭痛（イロプロスト群48.6%、プラセボ群21.9%）、咳嗽（31.4%、12.5%）、顎痛（25.7%、9.4%）及び潮紅（25.7%、9.4%）であった。

死亡はみられなかった。SAEの発現割合はイロプロスト群14.3%、プラセボ群21.9%であり、イロプロスト群でプラセボ群よりも低かった。いずれかの投与群において2例以上の被験者で報告されたSAEは、肺高血圧症（イロプロスト群1例、プラセボ群4例）及び右室不全（0例、2例）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14.3%、プラセボ群21.9%であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イロプロスト群の1例及びプラセボ群の5例に認められた。このうちの3例（イロプロスト群1例、プラセボ群2例）では治験薬と関連のある有害事象であった。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連する有害事象として、イロプロスト群の1例では頭痛（高度、SAE）、悪心（軽度）及び浮動性めまい（軽度）が、プラセボ群の1例では胸部不快感（中等度）が、プラセボ群の別の1例では右室不全（高度、SAE）が認められた。

QTc の延長はみられなかった。また、ECG パラメータの各被験者の値及びその平均値に、ベースラインからの臨床的に意味のある異常変動は認められなかった。臨床検査パラメータの各被験者の値及びその平均値にも、いずれの測定時点でも、ベースラインと比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ボセンタンとイロプロスト（5.0μg を 1 日あたり 6～9 回吸入）の併用投与について、良好な忍容性と安全性が認められた。

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］

参照項目：5.3.5.1.10 D-09.040（試験 C200-006：VISION 試験）

2.7.6.19.1　試験計画

試験の標題：
シルデナフィル治療下（経口投与）の肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたイロプロスト吸入投与の安全性及び有効性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

治験責任医師[redacted]，[redacted]
[redacted] ら

実施医療機関：52 施設、6 ヵ国（オーストリア、ドイツ、イタリア、スペイン、英国及び米国）
（52 施設中 34 施設で被験者が組入れられた。）

試験期間：
主要投与期（二重盲検）
最初の被験者の組入れ日　：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終来院日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
長期継続投与期（非盲検）
最初の被験者の組入れ日　：[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Ⅲ相（製造販売後臨床試験）

目的：
本試験の主要目的は、シルデナフィル単剤又はシルデナフィルとボセンタンとの併用下（経口投与）の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者において、イロプロストを吸入投与したときの有効性をプラセボと比較することであった。
また、シルデナフィル単剤又はシルデナフィルとボセンタンとの併用下（経口投与）の PAH 患者において、イロプロスト（1 日あたりの吸入回数は 6 回又は 4 回）を 16 週間二重盲検下で吸入投与したときの安全性をプラセボと比較し、その後の 32 週間非盲検下でイロプロストを長期間投与したときの安全性を評価した。
被験者の組入れが予定どおり進捗せず、[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日から被験者の組み入れを一時中断し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に正式に被験者の組入れを終了した。有効性評価のために設定した目標被験者数を満たさずに試験を中止したため、有効性の評価は行わなかった。

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

主要投与期

被験者を、イロプロスト 1 日 4 回群、イロプロスト 1 日 6 回群又はプラセボ群に層別割付けした。層別因子は、スクリーニング時の治療（シルデナフィルの経口投与／シルデナフィル＋ボセンタンの経口投与）、PAH の分類〔特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）又は家族性肺動脈性肺高血圧症（FPAH）／各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（APAH）〕及びベースラインの 6 分間歩行距離（350m 未満／350m 以上）であった。

イロプロスト 1 日 4 回群、イロプロスト 1 日 6 回群及びプラセボ群に 1：1：1 の比で無作為割付けする計画であったが、音声自動応答システム（IVRS）のプログラムエラーにより、割付け比は 2：2：1 となった。

被験者に、以下のいずれかの投与を 16 週間、二重盲検下で行った。

- イロプロスト 1 日 4 回＋プラセボ 1 日 2 回吸入投与（イロプロスト 1 日 4 回群）
- イロプロスト 1 日 6 回吸入投与（イロプロスト 1 日 6 回群）
- プラセボ 1 日 6 回吸入投与（プラセボ群）

長期継続投与期

16週間の主要投与期（二重盲検）を完了した被験者は、32週間の長期継続投与期（非盲検）に移行できるものとした。また、主要投与期を中止した被験者のうち、中止理由が疾患の進行で、かつ、4週間以上治験薬の投与を受けていた場合には、長期継続投与期への移行を可能とした。移行に際しての適格性は、被験者の病状が主要投与期に悪化し、PAHに対する治療が必要であると治験責任（分担）医師が判断した場合とし、治験依頼者の医学専門家と協議の上、承認を得ることとした。

被験者に、以下のいずれかの投与を32週間、非盲検下で行った。

- イロプロスト1日4回吸入投与（イロプロスト1日4回群）
- イロプロスト1日6回吸入投与（イロプロスト1日6回群）

主要投与期にイロプロストの投与を受けていた被験者は、長期継続投与期にも同じ投与を継続し、プラセボの投与を受けていた被験者は、長期継続投与期には無作為割付けにより1日4回又は6回のイロプロストの投与を受けた。

治験薬の投与

治験薬（イロプロスト又はプラセボ）は、携帯式のネブライザーI-Neb™ AAD® System（I-neb）を使用して、エアゾールとして投与された。被験者は必要な器具及び資料を支給され、同器具の使用に向けて十分な説明とトレーニングを受けた。

各用量のエアゾール送達速度は、I-nebの装置の前部に挿入されるディスクで調節される。I-nebは、Power Disc-6を用いてイロプロスト（市販名：Ventavis）を吸入投与するネブライザーとして、FDAの認可を受けているが、本試験では、特に米国でPower Disc-10を導入して被験者の治験薬の吸入時間の短縮を図った〔[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の米国での治験実施計画書の改訂（US Amendment 2）〕。FDAが承認した「Ventavis Patient Information」によれば、吸入時間は4～10分以内と想定された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日付のEUでの治験実施計画書の改訂（EU Amendment 1）により、I-nebが入手可能になる前の吸入装置Prodose® AAD®の使用も可としたが、被験者が実際にこの装置を使用した否かは確認できなかった。

主要投与期では、吸入は、起床時、就寝時、及びその間は2～3時間の間隔で4回とし、1日あたり吸入回数を6回とした。吸入を行う時間は、被験者のその日の活動に応じて変更を可とした。また、1日あたり6回を超える吸入は不可とした。

長期継続投与期では、1日4回群の被験者に対して、投与間隔についての特定の指示は行わなかった。

イロプロストの初回用量は2.5μgとした（マウスピース部分で計量）。この用量で忍容性が良好であった場合は、約2時間後に5.0μgのイロプロストを投与した。5.0μgで忍容性が認められなかった場合、用量を2.5μgに減量した。被験者が2.5μgの反復投与により忍容性が認められないと治験責任（分担）医師が判断した場合には、当該被験者の試験を中止することとした。シルデナフィル又はボセンタンの用量調整は、安全性上の懸念のために、減量又は投与中止のみ可とした。

診断と選択基準：

本試験の対象はPAH（IPAH／FPAH又はAPAH）患者である。

選択基準

(1)　文書による同意取得及び試験要件の遵守が可能であり、その意思を有するもの
（18未満の場合は、親権者又は法定後見人の署名の入手を必要とした）

(2)　12～85歳の男性又は女性（米国）、若しくは18～85歳の男性又は女性（ヨーロッパ）
〔治験実施計画書第1版では被験者の年齢の上限を80歳としていたが、治験実施計画書が改訂された（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付のEU Amendment 1及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日付のUS Amendment 1）〕

(3)　次のいずれかに該当する有症候性の PAH と診断されたもの
a）IPAH 又は FPAH
b）APAH
b)には以下を含む。
強皮症、全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病に伴う PAH で、実質性肺疾患が軽度又は認められないもの。スクリーニング前に術後 1 年以上経過している、心房中隔欠損症（ASD）、心室中隔欠損症（VSD）又は動脈管開存症（PDA）に伴う PAH。HIV に伴う PAH。食欲抑制剤（フェンフルラミン、フェンテルミン）の使用に伴う PAH。

(4)　スクリーニング前 12 週間以上にわたり、シルデナフィルの用法・用量が安定しており（1 日投与量 60～300mg を分割投与）、シルデナフィルの投与により臨床的に重要な副作用が認められず、忍容性が良好であるもの〔治験実施計画書第 1 版ではシルデナフィルの 1 日投与量を 20～80mg としていたが、治験実施計画書が改訂された（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の EU Amendment 2 及び US Amendment 1）〕

(5)　スクリーニング時の 6 分間歩行距離が 100～450m のもの
〔治験実施計画書第 1 版では 6 分間歩行距離の上限を 425m としていたが、治験実施計画書が改訂された（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の EU Amendment 2 及び US Amendment 1）〕

(6)　ベースライン又は過去 3 年以内に実施した心臓カテーテル検査の結果から、次の指標に基づき PAH と診断されるもの
a）安静時の平均肺動脈圧（PAPmean）が 25mmHg 超
b）肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧(LVEDP)が 15mmHg 以下
c）肺血管抵抗(PVR)が 240dyn･sec･cm^{-5}以上

(7)　肺機能検査で努力肺活量に対する一秒率（FEV_1/FVC）が 50%超で、a）全肺気量（TLC）が予測値の 70%超のもの、又は b）TLC が予測値の 60～70%の場合には肺画像における間質性肺疾患が軽度以下のレベルであるもの〔治験実施計画書第 1 版で規定していた「努力肺活量（FVC)の予測値の下限が 48%」は、治験実施計画書の改訂（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の EU Amendment 1 及び [redacted]年[redacted]月[redacted]日付の US Amendment 1）により削除された。〕

(8)　HIV 陽性の場合、患者は安定な状態にあり、a）スクリーニング前の 6 ヵ月間に活動性の日和見感染症の合併がなく、ウィルス負荷が検出されないこと、b）スクリーニング前の 3 ヵ月間は CD4+ T 細胞数が 200/mm^3を超えており、抗ウィルス薬の用法・用量に変更がないこと、c）試験中に抗ウィルス薬の用法・用量を変更する予定がないこと、d）ペンタミジン吸入剤を使用しないこと

(9)　肺血管造影、肺換気血流スキャン、胸部 CT スキャンなどにより、スクリーニング前の 3 年間に血栓塞栓性の疾患が認められていないことが記録により確認できるもの（肺塞栓症の発症リスクが低いことを意味する）

(10)　コルチコステロイドを併用する患者では、スクリーニング前 1 ヵ月間以上にわたりプレドニゾン 20mg/日以下の安定用量（他のステロイド薬もこれに相当する安定用量）を投与されていること

(11)　妊娠の可能性がある女性の場合は、試験中及び治験薬の最終投与後 1 ヵ月間、適切な避妊方法を実施することに同意するもの

(12)　ボセンタンとシルデナフィルを併用する患者では、スクリーニングの時点で 16 週間以上ボセンタンが投与されていること、また、スクリーニング前 8 週間以上は安定用量（最高で 125mg の 1 日 2 回投与）が投与されており、その間、肝トランスアミナーゼのレベルが安定しているもの(基準値上限の 2 倍未満)〔治験実施計画書の改訂（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の EU Amendment 2 及び US Amendment 1）により、シルデナフィルに加えてボセンタンを投与されている患者の組入れを可とした〕

除外基準

(1)　選択基準で規定された以外の原因による PAH（門脈肺高血圧を含む）を有するもの
(2)　スクリーニング前 12 週間以内に、プロスタサイクリン又はその類縁化合物の投与を受けたもの
(3)　スクリーニング前 12 週間以内に、ボセンタン又はその他のエンドセリン受容体拮抗薬を中止したもの
(4)　スクリーニング前 12 週間以内に、シルデナフィルの用量を変更したもの
(5)　シルデナフィルの投与に関連する可能性のある臨床的に重要な眼の異常（網膜異常、視覚障害など）を有するもの
(6)　過去にシルデナフィルの投与で忍容性が認められなかったもの
(7)　閉塞性睡眠時無呼吸症で未治療の患者、又はコントロール不良の患者
(8)　次のいずれかを伴う左心不全の既往歴を有するもの
- 大動脈弁又は僧帽弁の疾患
- 収縮性心膜炎
- 拘束性又はうっ血性の心筋症
- 拡張機能障害
- マルチゲート法によるラジオアイソトープ血管造影（MUGA）又は心エコーで左室駆出率（LVEF）が 40%未満
- 心エコーにより左室内径短縮率が 22%未満
- 症候性冠動脈虚血疾患
- 生命を脅かす不整脈

(9)　スクリーニング前 6 ヵ月以内に脳血管イベント（一過性脳虚血発作、脳卒中など）を発現したもの
(10)　胸部 X 線検査で、PAH 所見とは異なる医学的に重要な疾患を有するもの
(11)　スクリーニング前 6 ヵ月以内に心房中隔切開術を受けたもの
(12)　患者の歩行能力（6 分間歩行距離）に影響する可能性がある PAH 以外の疾患状態にあるもの
(13)　臨床的に重要な閉塞性の肺疾患（喘息、COPD など）を有するもの
(14)　スクリーニング時において、治験薬の有効性又は安全性の評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師により判断された臨床的に重要な検査値異常を有するもの
(15)　スクリーニング前 120 日以内に、治験薬が投与された、又は器具を使用したもの
(16)　反復測定により、良好なコントロール下にないと判断された全身性の高血圧症（収縮期血圧 160mmHg 超、又は拡張期血圧 100mmHg 超）を有するもの
(17)　全身性の低血圧症（収縮期血圧 95mmHg 未満）を有するもの
(18)　慢性腎不全（クレアチニン値が 2.5mg/dL 超、又は腎臓透析治療が必要）を有するもの
(19)　門脈肺高血圧症を含む慢性肝疾患又は肝硬変を有するもの
(20)　臨床的に重要な出血性障害又は活動性の出血を有するもの
(21)　本試験参加のための同意能力に影響する精神疾患、薬物乱用又はその他の障害を有するもの
(22)　妊婦又は授乳婦
(23)　PAH 治療のため、スクリーニング前 12 週間以内に新規の長期治療法（カルシウムチャネル拮抗薬などを指すが、これに限定されない）を追加又は中止したもの、又はスクリーニング前 30 日以内に血管拡張薬、ジギタリス、利尿薬、酸素療法、又は他の試験的な治療を受けたもの（これらの薬剤のうち利尿薬を除き、ベースライン前 7 日間に安定用量が使用されなかった場合には、本試験から除外することとした。抗凝固療法では適宜、変更を可とした。）
(24)　常用又は間歇投与される硝酸薬など、シルデナフィルで禁忌とされる薬剤を併用するもの
(25)　治験責任（分担）医師、治験スタッフ、又はその近親者
(26)　ボセンタンの添付文書で併用禁忌とされる薬剤（シクロスポリン、グリブリド）を使用するもの

（27）　以下の可能性のある悪性病変を有するもの。生存期間に影響を与える（余命1年未満）、肺に浸潤する、併用が禁忌又は禁止される薬剤の投与が必要、又は、PHの発現／悪化につながる肺塞栓症を引き起こす〔治験実施計画書の改訂（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付のEU Amendment 2及びUS Amendment 1）により追加された〕

有効性の評価項目：

6分間歩行距離、NYHA/WHO機能分類、臨床的悪化までの時間、Borgスコア（Borg dyspnea score）

なお、本試験では以下のいずれかの場合を臨床的悪化とした。
- PAHの悪化により死亡した場合
- PAHの悪化のために入院した場合
- 試験中のいずれかの時点でPAHの悪化により治験薬の投与を中止した場合
- PAHに対する追加の治療が必要となった場合
- 肺移植又は心房中隔切開術を受けた場合

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

被験者数：
計画時：180例（60例／群）

被験者数の設定根拠
すべての投与群における6分間歩行距離の標準偏差を61mと仮定し、有意水準を両側0.05とした場合、イロプロスト群（1日6回投与）とプラセボ群との比較において、6分間歩行距離のプラセボ群との差32mを80%の検出力で検出するためには各投与群60例の被験者が必要であった。

解析時
　主要投与期
　　安全性解析対象集団（SAF）：67例（イロプロスト1日6回群26例、イロプロスト1日4回群27例、プラセボ群14例）
　長期継続投与期
　　SAF：58例（イロプロスト1日6回群26例、イロプロスト1日4回群32例）

解析方法：
安全性及び忍容性評価項目の解析
すべての集計表は投与群別に示した。
臨床検査値は、所定の測定時点におけるベースラインからの変化量を集計し、その記述統計量及びシフトテーブルを示した。シフトテーブルでは基準値下限未満、基準値範囲内、基準値上限超の3カテゴリーで集計した。
バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重の記述統計量を示した。有効性については、被験者の組入れが予定どおり進捗せず、試験全体を中止したため、解析は実施したが、結果の考察は行わなかった。

2.7.6.19.1.1　　試験スケジュール

本試験は、スクリーニング期、16 週間の主要投与期及び 32 週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 2.7.6.19-1 に示す。

表 2.7.6.19-1 試験スケジュール

	Double-blind						Open-label			
Activity	Screening (Day -21 to -1)	Baseline Day 1	Day 8 (± 3 d)	Week 4 (± 7 d)	Week 10 (± 7 d)	Week 16 (± 7 d), Day 1 OL or ET	Week 17 Visit or TC (± 4 d)	Week 20 (± 7 d)	Week 32 (± 14 d)	Week 48 (+ 14 d) or ET[g]
Informed consent	X									
Medical history	X	X								
Physical	X					X		X	X	X
BP, HR, weight (pre-dose)	X	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X
BP, HR post second or fourth inhalation			X	X	X	X				
Labs[a]	X					X				X
Pregnancy Test[b]	X					X				X
Chest X-ray[c]	X									
Pulmonary Function Test	X									
ECG	X									
Right heart catheterization[d]		X				X				
6MWD[e] & Borg Score	X	X	X	X	X	X		X	X	X
NYHA/WHO Class assessment	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Evaluation for clinical worsening of PAH			X	X	X	X	X	X	X	X
Randomization		X				X				
Adverse Events (AEs)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study Drug compliance			X	X	X	X	X	X	X	X
Treatment times download[h]						X				(X)
Open-label evaluation/entry[i]						X				

ET = early termination, OL = open-label, BP = blood pressure, HR = heart rate.

[For footnotes, see next page]

表 2.7.6.19-1　試験スケジュール（続き）

a Hematology (complete blood count including hemoglobin, hematocrit, WBC with differential and platelets), Clinical Chemistry (sodium, potassium, chloride, creatinine, urea, bicarbonate, glucose, phosphate (or phosphorous), total bilirubin, uric acid, total protein, albumin, ALT/AST, alkaline phosphatase, GGT & lactate dehydrogenase), and urinalysis. For those patients also receiving bosentan, monthly liver transaminase levels (ALT/AST) and hemoglobin levels every 3 months are recommended as standard of care in accordance with the bosentan package insert.

b Female patients of childbearing potential only; urine or serum; for those patients also receiving bosentan at the time of screening, monthly tests recommended as standard of care in accordance with the bosentan package insert

c If not done within the previous 6 months

d In a subset of up to approximately 30% of patients at selected centers

e Test must be performed at least 4 hours after last sildenafil and bosentan (if also on bosentan) doses. All post-inhalation 6MWDs must be performed after the patient’s second or fourth dose of the day

f HR and BP to be obtained pre- and post-study drug inhalation

g All patients will be reminded that information on survival status and disease state will be collected via telephone 48 weeks (+ 2 weeks) after their randomization date

h For patients enrolled at sites in the US only where Amendment 2 has been approved. For patients enrolled on Day 1 of the Double-blind portion of the study and after the Power Disc-10 is introduced, treatment times data will be downloaded from the patient’s I-neb at Week 4 and Week 16. For patients already enrolled in the Double-blind portion of the study at the time of Amendment 2 approval, treatment times data will be downloaded from the patient’s I-neb at the next scheduled visit after the Power Disc-10 is introduced and at Week 16. For those patients already enrolled in the open label portion of the study at the time of Amendment 2 approval, treatment times will be downloaded approximately one month after the Power Disc-10 is introduced. If a patient terminates early, treatment times will be downloaded during the early termination visit.

i The initial dosing and subsequent dose adjustments of open-label iloprost should use the same procedure as noted in Protocol Section 6.1.2 for administration of the double-blind study drug

2.7.6.19.2　成績

2.7.6.19.2.1　被験者の背景

2.7.6.19.2.1.1　被験者の内訳及び試験中止理由の内訳

2.7.6.19.2.1.1.1　主要投与期

主要投与期における被験者の内訳及び試験中止理由を表 2.7.6.19-2 に示す。

合計 67 例（当初の計画の 37%に相当）が試験に組入れられた。全体で、67 例中 58 例（87%）が主要投与期を完了した。

イロプロスト群全体で 5 例が試験を中止し、中止理由は同意撤回 3 例、治験責任（分担）医師の判断 1 例、疾患の進行 1 例であった。追跡不能の被験者はいなかった。プラセボ群では 4 例が試験を中止し、中止理由は疾患の進行 1 例、有害事象 3 例であった。

表 2.7.6.19-2　被験者の内訳及び試験中止理由－主要投与期（SAF）

	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Placebo (N=14) n (%)	Total (N=67) n (%)
Completed the 16-week study period	23 (88)	25 (93)	10 (71)	58 (87)
Discontinued before 16 weeks	3 (12)	2 (7)	4 (29)	9 (13)
Withdrawal of consent	2 (8)	1 (4)	0	3 (4)
Adverse event	0	0	3 (21)	3 (4)
Investigator’s judgment	1 (4)	0	0	1 (1)
Termination by the sponsor	0	0	0	0
Discontinuation or dose reduction of sildenafil	0	0	0	0
Death [a]	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Disease progression - clinical worsening of PAH	0	1 (4)	1 (7)	2 (3)
Pregnancy	0	0	0	0
DSMB recommendation	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

DSMB: Data and safety Monitoring Board, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAF: safety analysis set

a: Placebo patient 6062/015, who withdrew from the study due to an AE, died on 17 April 2007, 3 months after taking her last dose of study medication (17th January 2007). Patient did not enter the open-label phase of the study.

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.1.1 Table 3.2

2.7.6.19.2.1.1.2　長期継続投与期

長期継続投与期における被験者の内訳及び試験中止理由を表 2.7.6.19-3 に示す。

主要投与期を完了した 58 例のうち、56 例が非盲検の長期継続投与期へ移行した。また、主要投与期において 4 週間以上の治験薬投与を受けており、治験責任（分担）医師により PAH に対する治療が必要であると判断され、移行に際しての適格性を満たした 2 例が、長期継続投与期に移行した。全体で、長期継続投与期へ移行した被験者の 72%が 32 週間の投与期間を完了した。

全体で 16 例が試験を中止し、中止理由は、死亡 2 例、有害事象 1 例、同意撤回 6 例、疾患の進行 3 例、追跡不能 1 例、治験責任（分担）医師の判断 1 例、その他 2 例であった。

表 2.7.6.19-3　被験者の内訳及び試験中止理由－長期継続投与期（SAF）

	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Entered Open-Label Extension	26 (100)	32 (100)	58 (100)
Completed 16 week double blind study	26 (100)	30 (94)	56 (97)
Completed 4 week double blind study and requirement of additional PAH-specified therapy	0	2 (6)	2 (3)
Completed the Open-Label Phase	18 (69)	24 (75)	42 (72)
Discontinued from the Open-Label Phase	8 (31)	8 (25)	16 (28)
Withdrawal of Consent	3 (12)	3 (9)	6 (10)
Adverse Event	1 (4)	0	1 (2)
Investigator's Judgement	1 (4)	0	1 (2)
Termination by the Sponsor	0	0	0
Discontinuation or Dose Reduction of Sildenafil	0	0	0
Death [a]	1 (4)	1 (3)	2 (3)
Lost to Follow-up	0	1 (3)	1 (2)
Disease Progression -Clinical Worsening of PAH	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Pregnancy	0	0	0
DSMB Recommendation	0	0	0
Other	1 (4)	1 (3)	2 (3)

DSMB: Data and safety Monitoring Board, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAF: safety analysis set

a: Placebo patient 6062/015, who withdrew from the study due to an AE, died on the 17th April 2007, 3 months after taking her last dose of study medication (17th January 2007). Patient did not enter the Open-Label phase of the study.

Three patients died after withdrawal from the Open-Label phase: Patient 6003/008 withdrew due to worsening of PAH and patients 6114/064 and 6152/054 withdrew consent.

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.1.2 Table 3

2.7.6.19.2.1.2　　被験者の取扱い及び解析対象集団

2.7.6.19.2.1.2.1　　主要投与期

SAFには、主要投与期に治験薬の投与を受けた全67例を含めた。53例にはイロプロストが投与され（1日6回群26例、1日4回群27例）、14例にはプラセボが投与された。

有効性評価はModified intent to treat（MITT）を対象とした。MITTは治験薬が少なくとも1回投与され、ベースライン以降に有効性データを有するすべての無作為割付けされた被験者を含めることとした。プラセボ群の1例（被験者番号6003/007）はベースライン以降の有効性データを有さなかったため、MITTから除外された。なお、試験全体を中止したため、有効性評価は行わなかった。

表 2.7.6.19-4　解析対象集団の要約－主要投与期

	Iloprost 6x/day n (%)	Iloprost 4x/day n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects Randomized	26	27	14	67
Safety Population [a]	26 (100)	27 (100)	14 (100)	67 (100)
MITT Population [b]	26 (100)	27 (100)	13 (93)	66 (99)

MITT: modified intent to treat

a: All patients randomized who received at least one dose of study drug.

b: All patients randomized who received at least one dose of study drug and had at least one or more post-baseline efficacy measurements. Patient 6003/007 (placebo group) had no post-baseline efficacy measurements and was excluded from the MITT

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.1.1 Table 1

治験実施計画書からの逸脱は、全体で35例（52％）に認められた（5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.1 Table 5.2）。選択基準／除外基準違反が最も多く（24例、36％）、選択基準違反には、スクリーニング時に肺機能検査で全肺気量が測定できなかった被験者、スクリーニング前12週間以上にわたりシルデナフィルの用法・用量が安定していなかった被験者が含まれた。

2.7.6.19.2.1.2.2　長期継続投与期

SAFには、長期継続投与期にイロプロストの投与を受けた全58例を含めた（1日6回群26例、1日4回群32例）。長期継続投与期ではMITTはSAFと同じ集団であった。

表 2.7.6.19-5　解析対象集団の要約－長期継続投与期

	Iloprost 6x/day n (%)	Iloprost 4x/day n (%)	Total n (%)
Subjects Randomized	26	32	58
Subjects Completed Double-Blind Phase	26	30	56
Subjects Entered Open-Label Phase [a]	26	32	58
Safety Population [b]	26 (100)	32 (100)	58 (100)
MITT Population [c]	26 (100)	32 (100)	58 (100)

MITT: modified intent to treat

a: Patients 6067/021 and 6114/064 withdrew from the Double-Blind phase (after completing 4 weeks treatment) but required additional PAH-specific therapy and therefore continued into the Open-Label phase.

b: All patients who entered the Open-Label phase and received at least one dose of study drug after Week 16.

c: All patients who entered the Open-Label phase, received at least one dose of study drug after Week 16 and had at least one or more post-baseline efficacy measurements.

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.1.2 Table 1

治験実施計画書からの逸脱は、全体で13例（22％）に認められた（5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.2 Table 5）。試験手順に関連する逸脱が多く（10例、17%）、これには、安定用量のシルデナフィルが投与される期間にシルデナフィルの用量を変更、治験薬の初回用量として2.5μgではなく5.0μgが投与された、治験薬投与の中断、来院日に実施する検査又は手順が行われなかった、実施医療機関により重篤な有害事象が報告されなかった、規定回数以上の来院、服薬カード又は未使用治験薬を返却しなかった、が含まれた。

2.7.6.19.2.1.3　　人口統計学的及びベースライン特性

2.7.6.19.2.1.3.1　　主要投与期

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.19-6 に示す。

SAF 全体で、女性（78%）及び白人（76%）の割合が高かった。年齢の範囲は 24～85 歳（平均値 54.8 歳）と幅広かった。プラセボ群では男性被験者が 1 例のみであった（各イロプロスト群では 6～8 例）。

多くの被験者（70%）が IPAH 又は FPAH と診断され、残りの被験者は APAH と診断された。APAH と診断された被験者の割合は、プラセボ群で 43%であり、両イロプロスト群（1 日 6 回群で 31%、1 日 4 回群で 22%）よりも高かった。NYHA 機能分類はクラスⅣの 1 例を除き、クラスⅡ又はⅢであった。ベースラインの治療は、シルデナフィル単剤投与が 73%、シルデナフィルとボセンタンの併用が 27%であった。ボセンタンが投与されていた被験者の割合は、イロプロスト 1 日 4 回群（22%）でイロプロスト 1 日 6 回群（31%）及びプラセボ群（29%）よりもやや低かった。

表 2.7.6.19-6　人口統計学的及びベースライン特性－主要投与期（SAF）

	Iloprost 6x/day (N=26)	Iloprost 4x/day (N=27)	Placebo (N=14)	Total (N=67)
Age (years)				
N	26	27	14	67
Mean (SD)	51.9 (11.95)	56.6 (16.27)	56.9 (11.90)	54.8 (13.85)
Median	51.0	59.0	55.5	54.0
Min, Max	29, 74	24, 85	32, 73	24, 85
Age (years) Range n (%)				
12-18	0	0	0	0
19-40	4 (15)	4 (15)	1 (7)	9 (13)
41-64	19 (73)	13 (48)	8 (57)	40 (60)
≥65	3 (12)	10 (37)	5 (36)	18 (27)
Gender n (%)				
Male	6 (23)	8 (30)	1 (7)	15 (22)
Female	20 (77)	19 (70)	13 (93)	52 (78)
Race n (%)				
Caucasian	20 (77)	23 (85)	8 (57)	51 (76)
Black	1 (4)	0	2 (14)	3 (4)
Hispanic	3 (12)	4 (15)	3 (21)	10 (15)
Native American	0	0	0	0
Asian	2 (8)	0	0	2 (3)
Other	0	0	1 (7)	1 (1)
6-Minute Walk Distance (m)				
N	26	27	14	67
Mean (SD)	322.4 (91.12)	303.8 (75.22)	298.0 (118.4)	309.8 (90.78)
Median	343.5	326.0	308.5	326.0
Min, Max	160, 449	125, 414	101, 448	101, 449
<350 m n (%)	15 (58)	19 (70)	8 (57)	42 (63)
≥350 m n (%)	11 (42)	8 (30)	6 (43)	25 (37)
PAH Diagnosis n (%)				
IPAH or FPAH	18 (69)	21 (78)	8 (57)	47 (70)
APAH*	8 (31)	6 (22)	6 (43)	20 (30)
NYHA Functional Class n (%)				
Ⅰ	0	0	0	0
Ⅱ	6 (23)	9 (33)	4 (29)	19 (28)
Ⅲ	19 (73)	18 (67)	10 (71)	47 (70)
Ⅳ	1 (4)	0	0	1 (1)
Prescreening Oral Regimen n (%)				
Sildenafil	18 (69)	21 (78)	10 (71)	49 (73)
Sildenafil + Bosentan	8 (31)	6 (22)	4 (29)	18 (27)

APAH: associated pulmonary arterial hypertension, FPAH: familial pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, Max: maximum, Min: minimum, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

* Subjects with more than one associated PAH were only counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.1 Table 7.2

2.7.6.19.2.1.3.2　　長期継続投与期

長期継続投与期に移行した被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.19-7 に示す。

主要投与期に治験薬の投与を受けた 67 例のうちの 58 例が長期継続投与期に移行し、これらの集団の人口統計学的及びベースライン特性はほぼ同様であった。

概して、両投与群の人口統計学的及びベースライン特性は同様であった。イロプロスト 1 日 4 回群では年齢の平均値及び中央値がイロプロスト 1 日 6 回群よりもやや高く、65 歳以上の被験者の割合も高かった。イロプロスト 1 日 4 回群では女性の割合がイロプロスト 1 日 6 回群よりもやや低かった。

表 2.7.6.19-7　人口統計学的及びベースライン特性－長期継続投与期（SAF）

	Iloprost 6x/day (N=26)	Iloprost 4x/day (N=32)	Total (N=58)
Age (years)			
N	26	32	58
Mean (SD)	52.4 (13.33)	56.7 (15.17)	54.7 (14.41)
Median	50.5	58.0	54.5
Min, Max	29, 74	24, 85	24, 85
Age (years) Range n (%)			
12-18	0	0	0
19-40	5 (19)	4 (13)	9 (16)
41-64	16 (62)	17 (53)	33 (57)
≥ 65	5 (19)	11 (34)	16 (28)
Gender n (%)			
Male	4 (15)	9 (28)	13 (22)
Female	22 (85)	23 (72)	45 (78)
Race n (%)			
Caucasian	18 (69)	26 (81)	44 (76)
Black	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Hispanic	4 (15)	4 (13)	8 (14)
Asian	2 (8)	0	2 (3)
Other	0	1 (3)	1 (2)
6-Minute Walk Distance (m)			
N	26	32	58
Mean (SD)	317.4 (92.74)	298.8 (84.98)	307.1 (88.25)
Median	321.5	316.5	321.5
Min, Max	160, 449	101, 414	101, 449
< 350m n (%)	16 (62)	22 (69)	38 (66)
≥ 350m n (%)	10 (38)	10 (31)	20 (34)
PAH Diagnosis n (%)			
IPAH or FPAH	18 (69)	24 (75)	42 (72)
APAH*	8 (31)	8 (25)	16 (28)
NYHA Functional Class n (%)			
Ⅰ	0	0	0
Ⅱ	6 (23)	8 (25)	14 (24)
Ⅲ	20 (77)	24 (75)	44 (76)
Ⅳ	0	0	0
Prescreening Oral Regimen n (%)			
Sildenafil	20 (77)	24 (75)	44 (76)
Sildenafil + Bosentan	6 (23)	8 (25)	14 (24)

APAH: associated pulmonary arterial hypertension, FPAH: familial pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, Max: maximum, Min: minimum, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

* Subjects with more than one associated PAH were only counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.2 Table 7

2.7.6.19.2.1.4　　服薬状況

2.7.6.19.2.1.4.1　　主要投与期

主要投与期における各投与群での治験薬の投与期間を表 2.7.6.19-8 に示す。

各投与群の被験者の約 70%は 16 週間以上治験薬が投与された。投与期間の中央値は、イロプロスト 1 日 6 回群及びイロプロスト 1 日 4 回群では共に 16.14 週であり、プラセボ群では 16.21 週であった

表 2.7.6.19-8　治験薬の投与期間－主要投与期（SAF）

Duration of exposure (Weeks)	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
0-1	0	0	1 (7)
> 1-4	2 (8)	1 (4)	1 (7)
> 4-10	0	0	1 (7)
> 10-16	5 (19)	7 (26)	1 (7)
> 16	19 (73)	19 (70)	10 (71)
Overall Extent of Exposure			
Mean (SD)	15.22 (3.803)	15.55 (3.152)	13.35 (6.005)
Median	16.14	16.14	16.21
Min, Max	3.0, 18.0	1.1, 18.0	0.3, 17.7

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.1.1 Table 9.2

2.7.6.19.2.1.4.2　　長期継続投与期

長期継続投与期における各投与群での治験薬の投与期間を表 2.7.6.19-9 に示す。

イロプロスト 1 日 6 回群の 73%及びイロプロスト 1 日 4 回群の 78%は 16 週間以上治験薬が投与され、イロプロスト 1 日 6 回群の 54%及びイロプロスト 1 日 4 回群の 56%は 32 週間以上治験薬が投与された。投与期間の中央値は、両投与群共に 32 週間を超えていた。

表 2.7.6.19-9 治験薬の投与期間－長期継続投与期（SAF）

Extent of exposure (Weeks)	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)
0-1 (Week 17)	0	0
> 1-4 (Week 20)	1 (4)	2 (6)
> 4-16 (Week 32)	5 (19)	2 (6)
> 16-32 (Week 48)	5 (19)	7 (22)
> 32	14 (54)	18 (56)
Unknown [a]	1 (4)	3 (9)
Overall Extent of Exposure		
Mean (SD)	27.22 (10.32)	29.83 (9.159)
Median	32.14	32.71
Min, Max	3.9, 38.6	3.1, 37.9

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

a: Last dose date was unknown for some patients.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.1.2 Table 9

2.7.6.19.2.2　　有効性の結果

本試験は、被験者の組入れが予定どおり進捗せず、試験全体を中止した。そのため、解析は実施したが、適切な解釈をすることは困難であった。

統計解析計画書〔治験総括報告書（5.3.5.1.10　D-09.040/Appendix 16.1.9）〕に従って実施した解析の結果は、治験総括報告書の以下の章に示した。

- Section 15.2.1 Table 11～Table 18
- Section 15.2.2 Table 11～Table 17
- Section 15.4.1 Figure 1～Figure 6
- Section 15.4.2 Figure 1～Figure 4
- Appendix 16.2.1 Listing 13～Listing 15
- Appendix 16.2.2 Listing 13～Listing 15

2.7.6.19.2.3　　安全性の結果

2.7.6.19.2.3.1　　有害事象

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 10.0 によりコード化した。

有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし（unrelated）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」又は「おそらく関連あり（probably related）」のいずれかで判定し、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」の場合を治験薬と関連のある有害事象とした。

2.7.6.19.2.3.2　　有害事象の要約

本試験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.19-10 に示す。

主要投与期における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、イロプロスト 1 日 6 回群 92%、イロプロスト 1 日 4 回群 81%、プラセボ群 100%であった。重篤な TEAE の発現割合は、イロプロスト 1 日 6 回群 12%、イロプロスト 1 日 4 回群 19%、プラセボ群の 21%であった。TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、イロプロスト 1 日 6 回及びイロプロスト 1 日 4 回群 0%、プラセボ群 21%であった。主要投与期中に死亡した被験者はいなかった。

長期継続投与期における TEAE の発現割合は、イロプロスト 1 日 6 回群 88%、イロプロスト 1 日 4 回群 94%であった。重篤な TEAE の発現割合は、イロプロスト 1 日 6 回群 15%、イロプロスト 1 日 4 回群 41%であった。TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、イロプロスト 1 日 6 回群 4%、イロプロスト 1 日 4 回群 0%であった。長期継続投与期に両イロプロスト投与群で各 1 例、合計 2 例が死亡した。

表 2.7.6.19-10 治験薬投与下で発現した有害事象の要約－試験全体（SAF）

	16-week double-blind phase			32-week open-label phase		
	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Placebo (N=14) n (%)	Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Patients with at least one TEAE	24 (92)	22 (81)	14 (100)	23 (88)	30 (94)	53 (91)
Patients who died	0	0	0	1 (4)	1 (3)	2 (3)
Patients with at least one serious TEAE	3 (12)	5 (19)	3 (21)	4 (15)	13 (41)	17 (29)
Patients who discontinued study drug due to an TEAE	0	0	3 (21)	1 (4)	0	1 (2)

SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 19, Section 15.3.2 Table 18

2.7.6.19.2.3.3 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

2.7.6.19.2.3.3.1 主要投与期

全被験者集団の 3 例以上に発現した TEAE を表 2.7.6.19-11 に示す。

TEAE の発現割合は、イロプロスト群全体で 87%（イロプロスト 1 日 6 回群 92%、イロプロスト 1 日 4 回群 81%）、プラセボ群で 100%であった。

イロプロスト群全体又はプラセボ群で発現割合 10%以上の TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 32%、プラセボ群 14%）、咳嗽（26%、14%）、潮紅（17%、7%）、低血圧（13%、7%）、鼻咽頭炎（11%、7%）、浮動性めまい（8%、21%）、肺高血圧症（2%、21%）であった。

イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 5%以上高い TEAE は、頭痛（イロプロスト群全体 32%、プラセボ群 14%）、咳嗽（26%、14%）、潮紅（17%、7%）、低血圧（13%、7%）、失神（9%、0%）、末梢性浮腫（8%、0%）、鼻出血（8%、0%）、口内乾燥（6%、0%）、動悸（6%、0%）、副鼻腔炎（6%、0%）、背部痛（6%、0%）、失神寸前の状態（6%、0%）、咽喉乾燥（6%、0%）であった。一方、イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して 5%以上低い TEAE は、浮動性めまい（8%、21%）、肺高血圧症（2%、21%）、咽頭炎（2%、7%）、水分過負荷（2%、7%）、四肢痛（2%、7%）、心不全（0%、7%）、胸痛（0%、7%）、口腔カンジダ症（0%、7%）、挫傷（0%、7%）、食欲減退（0%、7%）、高カリウム血症（0%、7%）、筋骨格痛（0%、7%）、灼熱感（0%、7%）、味覚減退（0%、7%）、咽喉絞扼感（0%、7%）、眼窩周囲浮腫（0%、7%）であった（5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 20）。

表 2.7.6.19-11 全被験者集団の3例以上に発現したTEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [c]		24 (92)	22 (81)	46 (87)	14 (100)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**6 (23)**	**2 (7)**	**8 (15)**	**1 (7)**
Palpitations	動悸	3 (12)	0	3 (6)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (35)**	**4 (15)**	**13 (25)**	**2 (14)**
Diarrhoea	下痢	2 (8)	1 (4)	3 (6)	1 (7)
Dry mouth	口内乾燥	2 (8)	1 (4)	3 (6)	0
Nausea	悪心	2 (8)	2 (7)	4 (8)	1 (7)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**9 (35)**	**5 (19)**	**14 (26)**	**2 (14)**
Chest discomfort	胸部不快感	4 (15)	1 (4)	5 (9)	1 (7)
Fatigue	疲労	2 (8)	1 (4)	3 (6)	1 (7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4)	3 (11)	4 (8)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**14 (54)**	**9 (33)**	**23 (43)**	**5 (36)**
Bronchitis	気管支炎	0	2 (7)	2 (4)	1 (7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (15)	2 (7)	6 (11)	1 (7)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (12)	0	3 (6)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (8)	0	2 (4)	1 (7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (23)**	**3 (11)**	**9 (17)**	**2 (14)**
Back pain	背部痛	3 (12)	0	3 (6)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**14 (54)**	**11 (41)**	**25 (47)**	**4 (29)**
Dizziness	浮動性めまい	4 (15)	0	4 (8)	3 (21)
Headache	頭痛	10 (38)	7 (26)	17 (32)	2 (14)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4)	2 (7)	3 (6)	0
Syncope	失神	2 (8)	3 (11)	5 (9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**14 (54)**	**11 (41)**	**25 (47)**	**6 (43)**
Cough	咳嗽	6 (23)	8 (30)	14 (26)	2 (14)
Dry throat	咽喉乾燥	3 (12)	0	3 (6)	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (8)	0	2 (4)	1 (7)
Epistaxis	鼻出血	2 (8)	2 (7)	4 (8)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (8)	1 (4)	3 (6)	1 (7)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	1 (4)	1 (2)	3 (21)
Throat irritation	咽喉刺激感	4 (15)	0	4 (8)	1 (7)
Vascular disorders	**血管障害**	**8 (31)**	**6 (22)**	**14 (26)**	**2 (14)**
Flushing	潮紅	6 (23)	3 (11)	9 (17)	1 (7)
Hypotension	低血圧	3 (12)	4 (15)	7 (13)	1 (7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 20

有害事象の重症度を、「軽度」、「中等度」、「高度」、「生命を脅かす」に分類した。重症度が「生命を脅かす」と判定された TEAE の発現割合は、イロプロスト 1 日 6 回群で 4%（1／26 例）、イロプロスト 1 日 4 回群で 4%（1／27 例）であった。イロプロスト 1 日 6 回群の 1 例では多発性骨髄腫が、イロプロスト 1 日 4 回群の 1 例では肺高血圧症が発現した。また、重症度が高度の TEAE の発現割合は、イロプロスト群全体で 13%（7／53 例）〔イロプロスト 1 日 6 回群で 19%（5／26 例）、イロプロスト 1 日 4 回群で 7%（2／27 例）〕、プラセボ群で 29%（4／14 例）であった。イロプロスト 1 日 6 回群では右室不全、感染、背部痛、失神及び咳嗽が各 1 例に、イロプロスト 1 日 4 回群では肺炎及び体液貯留が各 1 例に、プラセボ群では心不全及び胸痛が各 1 例に、肺高血圧症が 2 例に認められた（5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.3.1 Table 26）。これらの TEAE の多くは重篤な TEAE として報告された。

2.7.6.19.2.3.3.2　　長期継続投与期

全被験者集団の 3 例以上に発現した TEAE を表 2.7.6.19-12 に示す。

TEAE の発現割合は、イロプロスト群全体で 91%（イロプロスト 1 日 6 回群 88%、イロプロスト 1 日 4 回群 94%）であった。

イロプロスト群全体で発現割合 10%以上の TEAE は、頭痛（28%）、咳嗽（19%）、潮紅（17%）、浮動性めまい（14%）、失神（12%）、咽喉頭疼痛（12%）、口内乾燥（10%）、胸部不快感（10%）及び上気道感染（10%）であった。イロプロスト 1 日 6 回群での発現割合がイロプロスト 1 日 4 回群よりも 5%以上高い TEAE は、頭痛（イロプロスト 1 日 6 回群 38%、イロプロスト 1 日 4 回群 19%）、潮紅（23%、13%）、浮動性めまい（23%、6%）、咽喉頭疼痛（19%、6%）、口内乾燥（15%、6%）、鼻咽頭炎（15%、3%）、動悸（15%、0%）、呼吸困難（12%、6%）、悪心（12%、0%）、気管支炎（8%、0%）、背部痛（8%、0%）、不安（8%、0%）、咽喉乾燥（8%、0%）であった（5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.3.2 Table 19）。

表 2.7.6.19-12 全被験者集団の3例以上に発現したTEAE－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [c]		23 (88)	30 (94)	53 (91)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (4)**	**3 (9)**	**4 (7)**
Anaemia	貧血	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (19)	7 (22)	12 (21)
Cardiac failure	心不全	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Palpitations	動悸	4 (15)	0	4 (7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**6 (23)**	**9 (28)**	**15 (26)**
Constipation	便秘	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Diarrhoea	下痢	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Dry mouth	口内乾燥	4 (15)	2 (6)	6 (10)
Dysphagia	嚥下障害	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Nausea	悪心	3 (12)	0	3 (5)
Vomiting	嘔吐	0	3 (9)	3 (5)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**7 (27)**	**10 (31)**	**17 (29)**
Asthenia	無力症	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Chest discomfort	胸部不快感	3 (12)	3 (9)	6 (10)
Chest pain	胸痛	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Oedema	浮腫	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (8)	3 (9)	5 (9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**12 (46)**	**14 (44)**	**26 (45)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (15)	1 (3)	5 (9)
Pneumonia	肺炎	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (8)	4 (13)	6 (10)
Investigations	**臨床検査**	**3 (12)**	**2 (6)**	**5 (9)**
International normalised ratio increased	INR増加	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**3 (12)**	**7 (22)**	**10 (17)**
Pain in extremity	四肢痛	0	4 (13)	4 (7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**14 (54)**	**15 (47)**	**29 (50)**
Dizziness	浮動性めまい	6 (23)	2 (6)	8 (14)
Headache	頭痛	10 (38)	6 (19)	16 (28)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Syncope	失神	1 (4)	6 (19)	7 (12)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (15)**	**1 (3)**	**5 (9)**
Depression	うつ病	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**14 (54)**	**15 (47)**	**29 (50)**
Cough	咳嗽	5 (19)	6 (19)	11 (19)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (12)	2 (6)	5 (9)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	5 (19)	2 (6)	7 (12)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (4)	4 (13)	5 (9)

表 2.7.6.19-12 全被験者集団の3例以上に発現したTEAE－長期継続投与期（SAF）（続き）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (12)**	**5 (16)**	**8 (14)**
Rash	発疹	1 (4)	2 (6)	3 (5)
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (27)**	**5 (16)**	**12 (21)**
Flushing	潮紅	6 (23)	4 (13)	10 (17)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 19

重症度が「生命を脅かす」と判定されたTEAEの発現割合は、イロプロスト群全体で3%（2／58例）であった。いずれもイロプロスト1日6回群でみられ、1例では多発性骨髄腫が、別の1例では肺高血圧症が発現した。また、重症度が高度のTEAEは、全体の26%（15／58例）に発現し、イロプロスト1日6回群では無力症、肺炎球菌性敗血症、敗血症、硬膜下血腫、手首関節骨折、背部痛、失神及び呼吸困難が各1例に、イロプロスト1日4回群では肺高血圧症が4例、貧血、心房粗動、心不全、うっ血性心不全、右室不全、帯状疱疹、肺炎、水分過負荷、痛風及び低酸素症が各1例に発現した（5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 25）。これらのTEAEの多くは重篤なTEAEとして報告された。

2.7.6.19.2.3.4 治験薬と関連のある有害事象

2.7.6.19.2.3.4.1 主要投与期

全被験者集団の3例以上に発現した治験薬と関連のあるTEAEを表 2.7.6.19-13に示す。

治験薬と関連のあるTEAEの発現割合は、イロプロスト群全体で64%（イロプロスト1日6回群73%、イロプロスト1日4回群56%）、プラセボ群で64%であった。

イロプロスト群全体又はプラセボ群で発現割合10%以上の治験薬と関連のあるTEAEは、頭痛（イロプロスト群全体30%、プラセボ群14%）、潮紅（17%、0%）、咳嗽（15%、0%）及び低血圧（11%、7%）であった。

イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して5%以上高い治験薬と関連のあるTEAEは、頭痛（イロプロスト群全体30%、プラセボ群14%）、潮紅（17%、0%）、咳嗽（15%、0%）、下痢（6%、0%）であった。一方、イロプロスト群全体の発現割合がプラセボ群と比較して5%以上低い治験薬と関連のあるTEAEは、呼吸困難（2%、7%）、胸痛（0%、7%）、口腔カンジダ症（0%、7%）、食欲減退（0%、7%）、筋骨格痛（0%、7%）、灼熱感（0%、7%）、味覚減退（0%、7%）、肺高血圧症（0%、7%）であった（5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 21）。

表 2.7.6.19-13　全被験者集団の3例以上に発現した治験薬と関連のあるTEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [c]		19 (73)	15 (56)	34 (64)	9 (64)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (27)**	**3 (11)**	**10 (19)**	**1 (7)**
Diarrhoea	下痢	2 (8)	1 (4)	3 (6)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**5 (19)**	**3 (11)**	**8 (15)**	**2 (14)**
Chest discomfort	胸部不快感	3 (12)	0	3 (6)	1 (7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**11 (42)**	**8 (30)**	**19 (47)**	**4 (29)**
Dizziness	浮動性めまい	4 (15)	0	4 (8)	1 (7)
Headache	頭痛	9 (35)	7 (26)	16 (30)	2 (14)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**12 (46)**	**4 (15)**	**16 (30)**	**3 (21)**
Cough	咳嗽	5 (19)	3 (11)	8 (15)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	3 (12)	0	3 (6)	1 (7)
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (27)**	**6 (22)**	**13 (25)**	**1 (7)**
Flushing	潮紅	6 (23)	3 (11)	9 (17)	0
Hypotension	低血圧	2 (8)	4 (15)	6 (11)	1 (7)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.3.1 Table 21

2.7.6.19.2.3.4.2　　長期継続投与期

全被験者集団の3例以上に発現した治験薬と関連のあるTEAEを表 2.7.6.19-14に示す。

治験薬と関連のあるTEAEの発現割合は、イロプロスト群全体で59%（イロプロスト1日6回群65%、イロプロスト1日4回群53%）であった。

イロプロスト群全体で発現割合10%以上の治験薬と関連のあるTEAEは、頭痛（28%）、潮紅（17%）、咳嗽（10%）及び浮動性めまい（10%）であった。これらのTEAEの発現割合は、いずれもイロプロスト1日6回群でイロプロスト1日4回群よりも高かった。イロプロスト1日6回群での発現割合がイロプロスト1日4回群よりも5%以上高いTEAEは、頭痛（イロプロスト1日6回群38%、イロプロスト1日4回群19%）、潮紅（23%、13%）、浮動性めまい（19%、3%）、咳嗽（15%、6%）、咽喉頭疼痛（15%、3%）、口内乾燥（12%、3%）、動悸（8%、0%）、咽喉乾燥（8%、0%）であった（5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.3.2 Table 20）。

表 2.7.6.19-14　全被験者集団の3例以上に発現した治験薬と関連のあるTEAE
－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Total Number (%) of Subjects With AEs [c]		17 (65)	17 (53)	34 (59)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (19)**	**4 (13)**	**9 (16)**
Dry mouth	口内乾燥	3 (12)	1 (3)	4 (7)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**4 (15)**	**3 (9)**	**7 (12)**
Chest discomfort	胸部不快感	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (50)**	**8 (25)**	**21 (36)**
Dizziness	浮動性めまい	5 (19)	1 (3)	6 (10)
Headache	頭痛	10 (38)	6 (19)	16 (28)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**10 (38)**	**4 (13)**	**14 (24)**
Cough	咳嗽	4 (15)	2 (6)	6 (10)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	4 (15)	1 (3)	5 (9)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (23)**	**5 (16)**	**11 (19)**
Flushing	潮紅	6 (23)	4 (13)	10 (17)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Section 15.3.2 Table 20

2.7.6.19.2.3.5　死亡

2.7.6.19.2.3.5.1　主要投与期

16 週間の主要投与期中に死亡した被験者はいなかった。

本試験の同意を取得した 1 例が無作為割付けの前にインフルエンザにより死亡した。また、プラセボ群の 1 例（被験者番号 6062/015）は試験を中止した 3 ヵ月後に PAH に続発する心停止により死亡した。これら 2 例の死亡は治験実施計画書で規定された試験期間外に生じたため、SAF の集計には含めなかった。

2.7.6.19.2.3.5.2　長期継続投与期

32 週間の長期継続投与期中に以下の 2 例が死亡した。

- 被験者番号 6062/022（イロプロスト 1 日 6 回群）は、第 4 日に重篤な TEAE として報告されたループス血管炎の急性憎悪により入院した。更に、当該被験者では敗血症及び硬膜下血腫が発現し、第 27 日に死亡した。治験責任（分担）医師の記録では、高度の右心不全及び PAH の悪化の結果として死亡したとされ、これらの事象と治験薬との因果関係は否定された。

- 被験者番号 6046/034（イロプロスト 1 日 4 回群）は、重篤な TEAE として PAH の悪化及び肺炎を発現し、治験薬の投与を中止した。当該被験者は、治験薬の投与を中止した 20 日後（第 34 日）に肺炎及び PAH の悪化により死亡した。治験責任（分担）医師によりこれらの事象と治験薬との因果関係は否定された。

長期継続投与期に試験を中止した後、3 例が死亡した。被験者番号 6003/008（イロプロスト 1 日 6 回群）は、疾患の進行により第 84 日に治験薬の投与を中止した後、第 118 日に右心不全により死亡した。被験者番号 6114/064（イロプロスト 1 日 4 回群）は、第 26 日に同意撤回により治験薬の投与を中止し、第 99 日に死亡した（死因は不明）。被験者番号 6152/054（イロプロスト 1 日 6 回群）は、第 25 日と第 54 日の間に同意撤回により治験薬の投与を中止し、第 222 日に PAH で死亡した。

2.7.6.19.2.3.6　重篤な有害事象

2.7.6.19.2.3.6.1　主要投与期

主要投与期に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.19-15 に示す。

重篤な TEAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 3／26 例（12%）、イロプロスト 1 日 4 回群の 5／27 例（19%）、及びプラセボ群の 3／14 例（21%）に発現した。3 例に発現した肺高血圧症（イロプロスト 1 日 4 回群 1 例、プラセボ群 2 例）を除き、その他の重篤な TEAE は 1 例のみでの発現であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、プラセボ群にみられた胸痛のみであった（5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 24）。

表 2.7.6.19-15 重篤な TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Total Number (%) of Subjects With SAEs [c]		3 (12)	5 (19)	8 (15)	3 (21)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (4)**	**1 (4)**	**2 (4)**	**0**
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (4)	1 (2)	0
Right ventricular failure	右室不全	1 (4)	0	1 (2)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**1 (4)**	**1 (2)**	**0**
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (4)	1 (2)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0**	**0**	**0**	**1 (7)**
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (4)**	**2 (7)**	**3 (6)**	**0**
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (4)	1 (2)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (4)	0	1 (2)	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (4)	1 (2)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**0**
Fluid overload	水分過負荷	1 (4)	0	1 (2)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**0**
Multiple myeloma	多発性骨髄腫	1 (4)	0	1 (2)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (4)**	**1 (2)**	**0**
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (4)	1 (2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**2 (7)**	**2 (4)**	**2 (14)**
Epistaxis	鼻出血	0	1 (4)	1 (2)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	1 (4)	1 (2)	2 (14)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 23

2.7.6.19.2.3.6.2 長期継続投与期

長期継続投与期に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.19-16 に示す。

重篤な TEAE はイロプロスト 1 日 6 回群の 4／26 例（15%）及びイロプロスト 1 日 4 回群の 13／32 例（41%）に発現した。肺高血圧症（4 例）、肺炎及び水分過負荷（各 2 例）を除き、その他の重篤な TEAE はいずれも 1 例のみでの発現であった。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連のある重篤な TEAE と判断されたものはなかった（5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 23）。

表 2.7.6.19-16 重篤な TEAE－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class [a] Preferred Term [b]		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Total Number (%) of Subjects With SAEs [c]		4 (15)	13 (41)	17 (29)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (3)**	**1 (2)**
Anaemia	貧血	0	1 (3)	1 (2)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**4 (13)**	**4 (7)**
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (3)	1 (2)
Cardiac failure	心不全	0	1 (3)	1 (2)
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (3)	1 (2)
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	1 (3)	1 (2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (12)**	**2 (6)**	**5 (9)**
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (3)	1 (2)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	1 (4)	0	1 (2)
Pneumonia	肺炎	1 (4)	1 (3)	2 (3)
Sepsis	敗血症	1 (4)	0	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (8)**	**0**	**2 (3)**
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (4)	0	1 (2)
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (4)	0	1 (2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4)**	**2 (6)**	**3 (5)**
Dehydration	脱水	1 (4)	0	1 (2)
Fluid overload	水分過負荷	0	2 (6)	2 (3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**
Multiple myeloma	多発性骨髄腫	1 (4)	0	1 (2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**2 (6)**	**2 (3)**
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (3)	1 (2)
Syncope	失神	0	1 (3)	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (4)**	**3 (9)**	**4 (7)**
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (4)	3 (9)	4 (7)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**
Lupus vasculitis	ループス血管炎	1 (4)	0	1 (2)

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Subjects who had more than one event within the same system organ class were counted once.

b: Subjects who had more than one event assigned to the same MedDRA preferred term were counted once.

c: Subjects who had more than one event were counted once.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 22

2.7.6.19.2.3.7　　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.6.19.2.3.7.1　　主要投与期

主要投与期に発現した治験薬の投与中止に至ったTEAEを表 2.7.6.19-17に示す。

合計7例がTEAEにより治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、イロプロスト1日6回群12%（3／26例）、イロプロスト1日4回群4%（1／27例）、プラセボ群21%（3／14例）であった。各事象はいずれも1例のみの発現であった。イロプロスト1日4回群の1例で認められた心房細動を除き、その他の事象は治験薬と関連のあるTEAEであった。

イロプロスト1日4回群の1例（被験者番号6109/051）で認められた心房細動、及びプラセボ群の1例（被験者番号6003/007）で認められた胸痛は、重篤なTEAEとしても報告された。

プラセボ群では1例が肺高血圧症（PAHの悪化）により治験薬の投与を中止した。また、他の1例（被験者番号6062/015）が口腔カンジダ症により治験薬の投与を中止し、その約3ヵ月後にPAHに続発する心停止により死亡した（2.7.6.19.2.3.5.1参照）。

表 2.7.6.19-17　治験薬の投与中止に至ったTEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=27) n (%)	Iloprost Total (N=53) n (%)	Placebo (N=14) n (%)
Number of Subjects With AE Leading to Discontinuation		3 (12)	1 (4)	4 (8)	3 (21)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (4)**	**1 (2)**	**0**
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (4)	1 (2)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**0**
Diarrhoea	下痢	1 (4)	0	1 (2)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**1 (5)**
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (5)
Fatigue	疲労	1 (4)	0	1 (2)	0
Swelling	腫脹	1 (4)	0	1 (2)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**1 (5)**
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	0	1 (5)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4)	0	1 (2)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**0**
Dizziness	浮動性めまい	1 (4)	0	1 (2)	0
Headache	頭痛	1 (4)	0	1 (2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**1 (5)**
Dysphonia	発声障害	1 (4)	0	1 (2)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	0	0	1 (5)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**	**0**
Flushing	潮紅	1 (4)	0	1 (2)	0

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Appendix 16.2.1, Listing 20

2.7.6.19.2.3.7.2　　長期継続投与期

長期継続投与期に発現した治験薬の投与中止に至ったTEAEを表 2.7.6.19-18に示す。

合計9例（16%）がTEAEにより治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、イロプロスト1日6回群8%（2／26例）、イロプロスト1日4回群22%（7／32例）であった。4例に発現した肺高血圧症（すべてイロプロスト1日4回群）を除き、その他の事象はいずれも1例のみの発現であった。イロプロスト1日4回群で認められた頻脈、腹部膨満、咽喉頭疼痛及び咽喉刺激感（各1例）、並びにイロプロスト1日6回群で認められた頭痛（1例）は、治験薬と関連のあるTEAEであった。

肺高血圧症(被験者番号6059/052及び6120/030)、肺炎及び肺高血圧症(被験者番号6046/034)、右室不全（被験者番号 6089/036）、並びに手首関節骨折（被験者番号 6044/017）は重篤なTEAEとしても報告された。

イロプロスト1日4回群の4例が肺高血圧症（PAHの悪化）により治験薬の投与を中止し、そのうちの1例（被験者番号6046/034）は、肺炎及びPAHの悪化により死亡した（2.7.6.19.2.3.5.2参照）。

表 2.7.6.19-18　治験薬の投与中止に至ったTEAE－長期継続投与期（SAF）

MedDRA Ver. 10.0 System Organ Class Preferred Term		Iloprost 6x/day (N=26) n (%)	Iloprost 4x/day (N=32) n (%)	Total (N=58) n (%)
Number of Subjects With AE Leading to Discontinuation		2 (8)	7 (22)	9 (16)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**2 (6)**	**2 (3)**
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (3)	1 (2)
Tachycardia	頻脈	0	1 (3)	1 (2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**1 (3)**	**1 (2)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (3)	1 (2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**1 (3)**	**1 (2)**
Pneumonia	肺炎	0	1 (3)	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (4)	0	1 (2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (4)**	**0**	**1 (2)**
Headache	頭痛	1 (4)	0	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**6 (19)**	**6 (10)**
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	1 (3)	1 (2)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	4 (13)	4 (7)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (3)	1 (2)

引用元：5.3.5.1.10　D-09.040/Appendix 16.2.2 Listing 19

2.7.6.19.2.3.8　臨床検査値

2.7.6.19.2.3.8.1　主要投与期

ベースラインから第16週までにおいて、臨床検査(血液学的検査及び血液生化学検査)パラメータのばらつきは大きかったが、いずれのパラメータについてもベースラインからの変化量の平均値に明らかなパターンは認められなかった。

血液学的検査では、貧血に一致する変化（ヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリット減少）がみられた全身性エリテマトーデスを有するプラセボ群の1例を除き、臨床的に意味のある変化は認められなかった。イロプロスト群の3例では、ベースラインから第16週までの間に血小板数の減少（10%～31%）が認められた。このうち第48週のデータが得られた2例では、血小板数の減少は一時的なものであり、基準値範囲内又は基準値範囲近くまで回復した。

血液生化学検査では、AST、ALT、ALP又はγ－GTPが基準値範囲内から異常高値となった被験者が認められたが、臨床的に意味のある変化は認められず、肝機能検査で臨床的に重要な変化が認められた被験者はいなかった。

尿検査では、数例で蛋白又は潜血が認められたが、治験薬投与及び治験薬の用量との明らかな関連性はみられなかった。

2.7.6.19.2.3.8.2　長期継続投与期

第48週までについても、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）パラメータのばらつきは大きかったが、いずれのパラメータについてもベースラインからの変化量の平均値に明らかなパターンは認められなかった。

血液学的検査では、ヘモグロビンの変動が5例（いずれもイロプロスト1日4回群）、赤血球数の変動が2例（イロプロスト1日6回群1例、イロプロスト1日4回群1例）、血小板数の変動が3例(いずれもイロプロスト1日4回群)で認められ、いずれも第16週に基準値範囲内であったものが第48週に異常低値となった。また、白血球数の変動が2例（イロプロスト1日6回群1例、イロプロスト1日4回群1例）で認められ、第16週に基準値範囲内であったものが第48週に異常高値となった。

血液生化学検査では、ASTの変動が1例（イロプロスト1日6回群）、ALTの変動が4例（イロプロスト1日6回群2例、イロプロスト1日4回群2例）、ビリルビンの変動が1例（イロプロスト1日4回群）、クレアチニンの変動が4例（いずれもイロプロスト1日4回群）で認められ、いずれも第16週に基準値範囲内であったものが第48週に異常高値となった。また、血糖の変動が6例（イロプロスト1日6回群2例、イロプロスト1日4回群4例）では認められ、第16週に基準値範囲内又は異常低値であったものが第48週に異常高値となった。

尿検査では、主要投与期と同様に数例で蛋白又は潜血が認められた。

2.7.6.19.2.3.9　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

各評価日におけるバイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重)を表 2.7.6.19-19及び表 2.7.6.19-20に示す。

主要投与期、長期継続投与期のいずれにおいても、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重）及び身体的所見に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.19-19 各評価日におけるバイタルサインー主要投与期（SAF）

Item Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=27)		Placebo (N=14)	
		Value	Change from baseline	Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Systolic BP (mmHg)							
Week 1(Day 8)							
Baseline	N[a]	25		26		13	
	Mean	111.5		112.2		118.3	
	SD	15.77		12.73		15.53	
	Median	114.0		114.0		114.0	
	Min, Max	82, 143		82, 137		95, 140	
Week 1(Day 8)	Mean	109.8	-1.7	111.8	-0.3	115.1	-3.2
Pre-dose	SD	14.84	10.04	16.09	15.59	12.47	10.22
	Median	110.0	-1.0	110.0	-1.0	110.0	-1.0
	Min, Max	82, 136	-25, 21	70, 140	-30, 32	94, 138	-17, 16
Week 4							
Baseline	N[a]	23		26		11	
	Mean	111.6		112.2		118.0	
	SD	16.48		12.73		14.45	
	Median	114.0		114.0		114.0	
	Min, Max	82, 143		82, 137		95, 136	
Week 4	Mean	112.4	0.8	113.8	1.6	117.5	-0.5
Pre-dose	SD	18.37	12.26	20.59	15.39	9.36	8.30
	Median	110.0	0	110.0	0	110.0	0
	Min, Max	80, 152	-33, 20	80, 176	-20, 39	99, 129	-10, 15
Week 10							
Baseline	N[a]	23		26		11	
	Mean	111.6		112.2		118.0	
	SD	16.48		12.73		14.45	
	Median	114.0		114.0		114.0	
	Min, Max	82, 143		82, 137		95, 136	
Week 10	Mean	113.3	1.7	113.0	0.8	118.6	0.6
Pre-dose	SD	19.53	13.62	14.51	12.05	15.96	10.80
	Median	110.0	0	110.0	0	110.0	0
	Min, Max	81, 163	-26, 33	90, 162	-20, 25	92, 150	-26, 14
Week 16							
Baseline	N[a]	23		26		11	
	Mean	111.6		112.2		116.0	
	SD	16.48		12.73		15.34	
	Median	114.0		114.0		114.0	
	Min, Max	82, 143		82, 137		95, 136	
Week 16	Mean	111.0	-0.7	109.9	-2.3	117.4	1.4
Pre-dose	SD	13.59	13.47	13.69	13.98	18.35	11.96
	Median	113.0	-1.0	113.0	-1.0	113.0	-1.0
	Min, Max	89, 135	-32, 22	90, 138	-23, 30	100, 160	-22, 24

表 2.7.6.19-19 各評価日におけるバイタルサインー主要投与期（SAF）（続き）

Item	Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=27)		Placebo (N=14)	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Diastolic BP (mmHg)								
Week 1(Day 8)								
	Baseline	N[a]	25		26		13	
		Mean	69.4		68.3		73.5	
		SD	8.94		7.26		10.20	
		Median	70.0		70.0		70.0	
		Min, Max	51, 88		58, 85		60, 90	
	Week 1(Day 8)	Mean	70.1	0.8	69.1	0.8	73.7	0.2
	Pre-dose	SD	10.44	6.94	11.18	8.90	11.69	7.14
		Median	70.0	1.0	70.0	1.0	70.0	1.0
		Min, Max	54, 91	-14, 15	40, 95	-20, 18	52, 94	-10, 12
Week 4								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	69.7		68.3		74.1	
		SD	9.72		7.26		10.10	
		Median	70.0		70.0		70.0	
		Min, Max	51, 88		58, 85		60, 90	
	Week 4	Mean	70.1	0.4	71.3	3.0	71.7	-2.4
	Pre-dose	SD	11.86	9.72	10.57	9.59	11.28	6.52
		Median	68.0	2.0	68.0	2.0	68.0	2.0
		Min, Max	54, 98	-17, 20	40, 90	-20, 30	46, 84	-14, 10
Week 10								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	69.7		68.3		74.1	
		SD	9.72		7.26		10.10	
		Median	70.0		70.0		70.0	
		Min, Max	51, 88		58, 85		60, 90	
	Week 10	Mean	70.7	1.0	72.0	3.6	74.9	0.8
	Pre-dose	SD	11.98	10.78	9.50	7.65	11.65	6.62
		Median	70.0	0	70.0	0	70.0	0
		Min, Max	53, 96	-16, 26	58, 94	-12, 21	60, 96	-14, 10
Week 16								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	69.7		68.3		74.1	
		SD	9.72		7.26		10.10	
		Median	70.0		70.0		70.0	
		Min, Max	51, 88		58, 85		60, 90	
	Week 16	Mean	70.1	0.4	68.0	-0.4	73.1	-1.0
	Pre-dose	SD	9.57	10.43	8.78	8.38	10.89	9.59
		Median	70.0	0	70.0	0	70.0	0
		Min, Max	52, 82	-16, 16	50, 82	-19, 15	58, 95	-19, 18

表 2.7.6.19-19 各評価日におけるバイタルサインー主要投与期（SAF）（続き）

Item	Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=27)		Placebo (N=14)	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Heart Rate (bpm)								
Week 1(Day 8)								
	Baseline	N[a]	25		26		13	
		Mean	79.2		79.6		79.8	
		SD	12.39		10.19		11.99	
		Median	81.0		81.0		81.0	
		Min, Max	55, 102		62, 104		60, 102	
	Week 1(Day 8)	Mean	80.7	1.4	79.2	-0.4	78.9	-0.8
	Pre-dose	SD	14.35	13.70	10.27	9.35	10.20	7.12
		Median	80.0	-4.0	80.0	-4.0	80.0	-4.0
		Min, Max	54, 114	-20, 33	62, 104	-25, 18	60, 97	-8, 15
Week 4								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	78.2		79.6		78.5	
		SD	12.25		10.19		10.73	
		Median	78.0		78.0		78.0	
		Min, Max	55, 102		62, 104		60, 92	
	Week 4	Mean	78.1	-0.1	82.0	2.5	79.7	1.3
	Pre-dose	SD	12.26	13.36	12.73	7.48	9.24	10.03
		Median	77.0	0	77.0	0	77.0	0
		Min, Max	61, 115	-28, 28	61, 111	-11, 20	68, 97	-16, 19
Week 10								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	78.2		79.6		78.5	
		SD	12.25		10.19		10.73	
		Median	78.0		78.0		78.0	
		Min, Max	55, 102		62, 104		60, 92	
	Week 10	Mean	76.1	-2.1	82.0	2.4	79.3	0.8
	Pre-dose	SD	11.31	14.02	14.40	14.98	9.36	12.84
		Median	76.0	1.0	76.0	1.0	76.0	1.0
		Min, Max	59, 98	-34, 18	44, 115	-30, 40	65, 92	-24, 28
Week 16								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	78.2		79.6		78.1	
		SD	12.25		10.19		10.89	
		Median	78.0		78.0		78.0	
		Min, Max	55, 102		62, 104		60, 92	
	Week 16	Mean	76.5	-1.7	77.1	-2.5	76.3	-1.8
	Pre-dose	SD	9.60	10.98	10.89	9.07	9.50	13.91
		Median	73.0	1.0	73.0	1.0	73.0	1.0
		Min, Max	56, 91	-31, 18	62, 116	-18, 15	60, 88	-28, 25

表 2.7.6.19-19 各評価日におけるバイタルサインー主要投与期（SAF）（続き）

Item	Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=27)		Placebo (N=14)	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Weight (lbs)								
Week 1(Day 8)								
	Baseline	N[a]	25		26		13	
		Mean	170.7		163.3		178.2	
		SD	38.56		36.11		39.21	
		Median	169.5		169.5		169.5	
		Min, Max	108, 264		112, 255		118, 267	
	Week 1(Day 8)	Mean	170.4	0.3	160.4	-0.1	178.1	-0.1
	Pre-dose	SD	39.02	3.87	32.23	3.69	39.88	2.51
		Median	169.5	0	169.5	0	169.5	0
		Min, Max	103, 264	-11, 8	114, 253	-7, 11	112, 264	-6, 4
Week 4								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	167.2		163.3		180.0	
		SD	36.66		36.11		39.57	
		Median	168.3		168.3		168.3	
		Min, Max	108, 264		112, 255		118, 267	
	Week 4	Mean	167.7	0.6	162.7	-0.6	177.9	-2.1
	Pre-dose	SD	36.12	3.90	36.03	3.84	42.63	6.80
		Median	170.0	0	170.0	0	170.0	0
		Min, Max	108, 266	-7, 13	112, 257	-10, 6	101, 264	-17, 3
Week 10								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	167.2		163.3		180.0	
		SD	36.66		36.11		39.57	
		Median	168.3		168.3		168.3	
		Min, Max	108, 264		112, 255		118, 267	
	Week 10	Mean	166.1	-1.0	161.5	-3.5	173.0	-2.8
	Pre-dose	SD	32.45	10.29	34.33	6.21	41.37	7.40
		Median	171.6	1.1	171.6	1.1	171.6	1.1
		Min, Max	104, 218	-46, 8	114, 249	-19, 4	100, 263	-18, 4
Week 16								
	Baseline	N[a]	23		26		11	
		Mean	167.2		163.3		181.8	
		SD	36.66		36.11		40.28	
		Median	168.3		168.3		168.3	
		Min, Max	108, 264		112, 255		118, 267	
	Week 16	Mean	169.0	1.8	161.1	-2.3	180.0	-1.8
	Pre-dose	SD	36.46	5.15	34.70	6.04	43.55	8.03
		Median	172.0	2.5	172.0	2.5	172.0	2.5
		Min, Max	101, 268	-7, 13	111, 249	-15, 12	95, 260	-23, 6

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

a: Includes only subjects with both Baseline and the specified post-baseline visit.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.1 Table 33.1

表 2.7.6.19-20　各評価日におけるバイタルサインー長期継続投与期（SAF）

Item	Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=32)	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Systolic BP (mmHg)						
Week 17						
	Baseline	N[a]	3		8	
		Mean	122.0		108.5	
		SD	3.46		12.18	
		Median	120.0		109.0	
		Min, Max	120, 126		94, 130	
	Week 17	Mean	116.7	-5.3	113.1	4.6
	Pre-dose	SD	5.77	5.03	11.63	13.36
		Median	120.0	-6.0	115.0	4.5
		Min, Max	110, 120	-10, 0	95, 130	-10, 20
Week 20						
	Baseline	N[a]	25		30	
		Mean	112.8		110.8	
		SD	14.12		15.52	
		Median	115.0		110.0	
		Min, Max	80, 135		90, 142	
	Week 20	Mean	114.6	1.8	112.0	1.3
	Pre-dose	SD	15.21	15.28	14.41	11.96
		Median	113.0	3.0	113.5	-1.0
		Min, Max	84, 145	-25, 28	88, 144	-20, 28
Week 32						
	Baseline	N[a]	20		26	
		Mean	112.2		112.7	
		SD	15.04		15.62	
		Median	114.5		110.5	
		Min, Max	80, 135		90, 142	
	Week 32	Mean	114.8	2.7	112.0	-0.6
	Pre-dose	SD	16.88	17.20	14.07	11.45
		Median	116.0	4.0	110.0	2.0
		Min, Max	94, 150	-34, 33	90, 144	-30, 18
Week 48						
	Baseline	N[a]	17		24	
		Mean	110.5		112.8	
		SD	15.55		16.03	
		Median	110.0		110.5	
		Min, Max	80, 135		90, 142	
	Week 48	Mean	117.6	7.1	118.8	6.0
	Pre-dose	SD	18.20	16.99	16.93	15.38
		Median	117.0	4.0	120.0	6.0
		Min, Max	90, 160	-20, 45	98, 154	-25, 49

表 2.7.6.19-20　各評価日におけるバイタルサイン－長期継続投与期（SAF）（続き）

Item	Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=32)	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Diastolic BP (mmHg)						
Week 17						
	Baseline	N[a]	3		8	
		Mean	78.0		67.3	
		SD	3.46		8.35	
		Median	80.0		64.0	
		Min, Max	74, 80		60, 80	
	Week 17	Mean	72.3	-5.7	67.9	0.6
	Pre-dose	SD	9.29	6.03	7.99	8.88
		Median	75.0	-5.0	68.0	1.0
		Min, Max	62, 80	-12, 0	53, 80	-15, 15
Week 20						
	Baseline	N[a]	25		30	
		Mean	72.4		69.1	
		SD	10.74		9.87	
		Median	74.0		67.0	
		Min, Max	40, 91		48, 90	
	Week 20	Mean	72.3	-0.1	69.8	0.7
	Pre-dose	SD	9.65	10.13	12.01	13.65
		Median	72.0	0	69.0	2.0
		Min, Max	50, 87	-20, 20	49, 99	-40, 32
Week 32						
	Baseline	N[a]	20		26	
		Mean	71.9		69.2	
		SD	11.29		10.25	
		Median	72.0		68.5	
		Min, Max	40, 91		48, 90	
	Week 32	Mean	72.4	0.5	68.5	-0.8
	Pre-dose	SD	9.61	10.65	10.32	9.40
		Median	71.0	-0.5	69.5	1.0
		Min, Max	60, 94	-22, 20	48, 91	-20, 16
Week 48						
	Baseline	N[a]	17		24	
		Mean	70.5		68.6	
		SD	11.02		10.37	
		Median	70.0		66.0	
		Min, Max	40, 86		48, 90	
	Week 48	Mean	68.8	-1.6	71.1	2.5
	Pre-dose	SD	13.10	9.56	10.84	11.65
		Median	68.0	0	67.0	0
		Min, Max	48, 95	-14, 20	58, 100	-20, 28

表 2.7.6.19-20 各評価日におけるバイタルサイン－長期継続投与期（SAF）（続き）

Item	Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=32)	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Heart Rate (bpm)						
Week 17						
	Baseline	N[a]	3		8	
		Mean	81.7		85.4	
		SD	8.50		12.41	
		Median	85.0		82.0	
		Min, Max	72, 88		68, 112	
	Week 17	Mean	84.3	2.7	81.3	-4.1
	Pre-dose	SD	7.51	15.95	11.36	10.23
		Median	80.0	-5.0	80.0	-9.0
		Min, Max	80, 93	-8, 21	68, 100	-14, 12
Week 20						
	Baseline	N[a]	25		30	
		Mean	77.4		82.3	
		SD	10.92		10.61	
		Median	79.0		82.0	
		Min, Max	52, 102		62, 112	
	Week 20	Mean	77.1	-0.3	81.4	-1.0
	Pre-dose	SD	9.83	13.59	10.54	10.91
		Median	74.0	-2.0	80.5	-0.5
		Min, Max	60, 105	-31, 33	64, 105	-23, 24
Week 32						
	Baseline	N[a]	20		26	
		Mean	78.3		82.9	
		SD	11.56		10.68	
		Median	79.5		82.0	
		Min, Max	52, 102		62, 112	
	Week 32	Mean	77.2	-1.1	79.5	-3.5
	Pre-dose	SD	11.88	14.46	9.64	9.12
		Median	75.5	-2.5	80.0	-6.0
		Min, Max	58, 109	-26, 18	61, 100	-16, 21
Week 48						
	Baseline	N[a]	17		24	
		Mean	76.9		82.5	
		SD	10.77		10.88	
		Median	79.0		82.0	
		Min, Max	52, 102		62, 112	
	Week 48	Mean	73.8	-3.1	75.9	-6.6
	Pre-dose	SD	10.45	13.11	10.30	9.21
		Median	74.0	0	76.0	-5.5
		Min, Max	52, 90	-28, 18	52, 92	-31, 9

表 2.7.6.19-20 各評価日におけるバイタルサイン－長期継続投与期（SAF）（続き）

Item	Time point	Statistic	Iloprost 6x/day (N=26)		Iloprost 4x/day (N=32)	
			Value	Change from baseline	Value	Change from baseline
Weight (lbs)						
Week 17						
	Baseline	N[a]	3		8	
		Mean	186.7		163.4	
		SD	25.10		27.66	
		Median	187.9		161.7	
		Min, Max	161, 211		118, 205	
	Week 17	Mean	187.4	0.7	156.5	-6.8
	Pre-dose	SD	21.61	4.45	31.69	8.76
		Median	191.4	3.1	159.0	-5.8
		Min, Max	164, 207	-4, 4	92, 199	-26, 2
Week 20						
	Baseline	N[a]	23		30	
		Mean	173.0		170.9	
		SD	36.63		38.70	
		Median	171.6		165.3	
		Min, Max	108, 264		113, 267	
	Week 20	Mean	173.6	0.7	168.2	-2.7
	Pre-dose	SD	36.84	4.74	38.03	6.99
		Median	173.6	0	164.4	-1.0
		Min, Max	102, 268	-6, 13	94, 261	-24, 11
Week 32						
	Baseline	N[a]	19		26	
		Mean	166.5		172.7	
		SD	37.11		39.75	
		Median	169.5		169.4	
		Min, Max	108, 264		118, 267	
	Week 32	Mean	168.3	1.9	170.5	-2.2
	Pre-dose	SD	37.20	5.14	38.70	8.92
		Median	168.7	2.9	160.2	-0.4
		Min, Max	101, 268	-7, 15	102, 264	-26, 14
Week 48						
	Baseline	N[a]	17		24	
		Mean	165.9		171.4	
		SD	39.26		41.36	
		Median	169.5		161.7	
		Min, Max	108, 264		118, 267	
	Week 48	Mean	165.2	-0.7	169.1	-2.3
	Pre-dose	SD	39.82	10.76	40.31	10.58
		Median	166.1	2.0	151.5	0.4
		Min, Max	100, 266	-32, 15	106, 265	-26, 19

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

a: Includes only subjects with both Baseline and the specified post-baseline visit.

引用元：5.3.5.1.10 D-09.040/Section 15.3.2 Table 32

2.7.6.19.3　　結論

有効性

被験者の組入れが予定どおり進捗しなかったため、試験全体を中止した。有効性に関する評価・検討は行わなかった。

安全性

主要投与期において、イロプロスト群でプラセボ群よりも高い発現割合で認められたTEAEのうち、比較的よくみられたものは、頭痛、咳嗽、潮紅及び低血圧であった。これらのTEAEはいずれも重篤ではなかった。長期継続投与期において、比較的よくみられたTEAEは、頭痛、咳嗽、潮紅及び浮動性めまいであり、これらのTEAEはいずれも重篤ではなかった。

主要投与期中に死亡した被験者はいなかった。長期継続投与期中に2例が死亡した。いずれの死亡も、治験責任（分担）医師はPAHの悪化による二次的な要因に起因するものであるとした。治験薬の投与を中止した30日後以降に4例が死亡した。1例は主要投与期にプラセボ群が投与され、PAHに続発する心停止により死亡した。他の3例は長期継続投与期にイロプロストが投与され、うち2例は治験責任（分担）医師がPAHの悪化による二次的な要因に起因するものとし、残りの1例の死因は不明であった。

主要投与期における重篤なTEAEの発現割合は、イロプロスト群全体で15%（8／53例）、プラセボ群で21%（3／14例）であった。長期継続投与期における重篤なTEAEの発現割合は、イロプロスト群全体で29%（17／58例）であった。PAHの悪化は、主要投与期、長期継続投与期共に最もよくみられた重篤なTEAEであった。主要投与期において、重篤なTEAEとして肺高血圧症が3例（イロプロスト1日4回群1例、プラセボ群2例）にみられ、右室不全がイロプロスト1日6回群の1例にみられた。長期継続投与期において、重篤なTEAEとして肺高血圧症が4例（イロプロスト1日6回群1例、イロプロスト1日4回群3例)にみられた。また、重篤なTEAEとして右室不全及び心不全が各1例（いずれもイロプロスト1日4回群）にみられた。

主要投与期において、重篤なTEAEとして失神寸前の状態が1例（イロプロスト1日4回群）にみられた。また、長期継続投与期において、失神寸前の状態及び失神が各1例（イロプロスト1日4回群）にみられた。これらの事象について、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定された。失神又は失神寸前の状態はプラセボ群ではみられなかった。

臨床検査値について臨床的に意味のある変化は認められず、肝機能検査でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン又は身体的所見について、臨床的に重要な所見は認められなかった。

概して、イロプロスト及び本試験の基礎治療として用いた2つの薬剤（シルデナフィル、ボセンタン）の既知の安全性プロファイルから予測されない安全性上の懸念は認められず、48週間の投与期間を通して、本試験で用いた投与法の忍容性は許容可能と考えられた。

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］

参照項目：5.3.5.2.1 PH-37850（試験 15503：IBUKI 試験）
5.3.5.2.7 PH-38026（試験 15503：IBUKI 試験）

2.7.6.20.1 試験計画

試験の標題：
肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした BAY q 6256（イロプロスト）吸入療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討する多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験

治験調整医師：[redacted]

実施医療機関：18 施設、1 ヵ国（日本）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
長期継続投与期（第 52 週まで）における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Ⅲ相

目的：
主要投与期：日本人の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に、イロプロスト吸入投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
長期継続投与期：主要投与期を完了した日本人の PAH 患者を対象に長期イロプロスト吸入投与の安全性、忍容性及び有効性を検討する。

試験方法：
本試験は、日本人の PAH 患者（NYHA/WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ）を対象とする多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験であり、被験者の適格性を判断するスクリーニング来院（ベースライン）及び次の二つの投与期からなる。

(1) 主要投与期：12 週間投与
(2) 長期継続投与期：40 週間投与（ただし、被験者が継続投与を希望した場合は、本剤が市販及び保険償還されるまで）

スクリーニング来院は、イロプロスト吸入投与の開始前 2 週間以内とし、病歴、6 分間歩行距離テスト及び右心カテーテル検査などにより被験者の適格性を判定した。

用量及び投与方法
適格基準をすべて満たした被験者は、主要投与期の初日（第 1 日）に、イロプロストの吸入を開始した。初回用量はネブライザーの位置で 2.5μg とし、被験者の忍容性に問題がない場合、初回吸入終了の 2 時間後に 5.0μg に増量して 2 回目の吸入を行った。1 回 5.0μg で忍容性に問題が認められた場合、1 回 2.5μg に減量した。1 回 2.5μg の吸入で忍容性に問題が認められた場合には投与を中止することとした。決定された 1 回用量での複数回の吸入において、安全性に問題がないか確認するため、第 1 日から翌朝（第 2 日）まで入院下にて被験者を観察した。
吸入回数は、起床時、入眠前、その間 2～3 時間の間隔をあけて 4 回、すなわち、1 日に計 6 回とした。なお、1 日 3 回までの追加吸入を可能とした（1 日に最大 9 回）。
イロプロストの吸入には、ネブライザーとして I-neb を使用した。

治験責任（分担）医師は、適切な 1 回用量が決定されるまで（特に、第 1 日での 2 回目又は 3 回目の吸入まで）、被験者のイロプロスト吸入による臨床症状を観察すると共に、血圧、その他のバイタルサイン及び酸素飽和度を測定した。1 回用量が決定されるまでの吸入では、以下の点を確認した。

- 吸入中の持続的な動脈血酸素飽和度の測定
- 吸入前、直後、15 分後における血圧、脈拍数の測定

長期継続投与期では、主要投与期を完了した被験者には、同意の撤回がない限り、主要投与期で用いられた 1 回用量を可能な限り維持して継続投与を行い、長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討した。

併用薬（PAH 特異的治療薬）
本試験においては、PAH に対する未治療患者、若しくはエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）又はホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5 阻害薬）のいずれか 1 剤、又は ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている患者を組入れ対象とした〔治験実施計画書の第 3 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により、「ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている患者」の組入れを可とした〕。
なお、主要投与期では、医療上の緊急な場合を除き、ERA と PDE5 阻害薬の用法・用量を変更しないこととした。一方、長期継続投与期においては、日本における PAH 治療の現状を考慮して、ERA 又は PDE5 阻害薬の追加投与、若しくはこれらの用法・用量の変更を可とした。

診断と選択基準：
本試験の対象は PAH 患者である。

選択基準
(1)　文書による同意を得たもの
(2)　18～75 歳までの男女
(3)　症候性の PAH（ダナポイント分類 1）と診断され、かつ以下のいずれかに分類されるもの
　a)　特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）
　b)　遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）
　c)　薬物又は毒性に伴う PAH
　d)　結合組織病に伴う PAH
　e)　スクリーニング来院前 1 年以前に外科的修復術が施行されている先天性心疾患に伴う PAH
(4)　NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣ
(5)　スクリーニング来院（ベースライン）に得られた右心カテーテル検査で PAH に合致するもの。すなわち、
　a)　安静時平均肺動脈圧（PAPmean）25mmHg 超
　b)　肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧 15mmHg 以下
　c)　肺血管抵抗（PVR）240dyn･sec･cm^{-5}以上
　　〔ただし、ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている場合、400dyn･sec･cm^{-5}以上とする：治験実施計画書の第 3 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により変更〕
(6)　男性及び妊娠可能な女性は、性交の際には適切な避妊を行うことに同意しなければならない。これは、同意書に署名した時点から、治験薬の最終投与 30 日後まで適用される。適切な避妊方法は、治験責任（分担）医師の判断による。

除外基準
運動耐容能に関する除外基準
(1)　スクリーニング来院における 6 分間歩行距離（6MWD）のベースライン値が 100m 未満、又は 500m より長いもの
(2)　PAH 以外の疾患により、6 分間歩行距離テストの施行が不可能なもの

肺疾患／肺高血圧症に関する除外基準
(3)　スクリーング来院前4週間以内に、次の基準の二つ以上を満たす重度のPAHを有するもの
- 心係数　1.5L/min/m^2未満
- 中心静脈圧（CVP）20mmHg超
- （酸素療法を行っているにもかかわらず）混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）50%未満

(4)　スクリーニング来院前2週間以内に、適切な治療を行ったにもかかわらず、心原性の浮腫、腹水、胸水が出現し、右心不全の悪化が疑われるもの
(5)　スクリーニング来院前2週間以内に、カテコラミンの静脈内投与を行ったもの
(6)　選択基準以外の病因による肺高血圧症を有するもの
特に肺静脈閉塞症（PVOD）を有するもの
(7)　胸部レントゲン検査で、PAH以外の医学的に問題となる所見を示すもの
(8)　過去に肺動脈造影、血流シンチグラム又は胸部CT検査で血栓塞栓症疾患の所見が否定されていないもの
(9)　スクリーニング来院前3ヵ月以内の肺機能検査で以下の値を示すもの
- 1秒率（FEV1/FVC）　60%未満
- 予測全肺気量（TLC）　70%未満
（特に間質性肺疾患を伴う場合は、予測TLC 60%未満とする）

(10)　臨床的に問題となる閉塞性肺疾患を有するもの（例：喘息又は慢性閉塞性肺疾患）
(11)　高解像度コンピュータ断層装置（HRCT）で、中等度から重度の間質性肺疾患を示すもの
(12)　スクリーニング来院前6ヵ月以内に心房中隔裂開術を受けたもの

心血管異常に関する除外基準
(13)　以下のいずれかに該当する左心系心疾患の病歴を有するもの
- 重度の大動脈弁又は僧帽弁疾患
- 拘束性心膜疾患（収縮性心膜炎など）
- 拘束性若しくはうっ血性心筋症
- 左室収縮機能の有意な低下がみられるもの
- 肺うっ血を伴っている状態であると考えられるもの
- スクリーニング来院前6ヵ月以内の心筋梗塞
- 重度冠動脈疾患又は不安定狭心症
- 重度の不整脈

(14)　スクリーニング来院前3ヵ月以内の脳血管障害の病歴を有するもの（例えば、一過性脳虚血発作又は脳卒中）
(15)　コントロール不良の高血圧症を有するもの（繰り返しの測定において、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上）
(16)　収縮期血圧85mmHg未満の低血圧が持続するもの

他の臓器障害に関する除外基準
(17)　肝トランスアミラーゼ値が基準値上限の3倍以上、又は重篤な肝障害を有するもの（すなわち急性肝炎、慢性活動性肝炎、又は肝硬変Child-Pugh B、C）。ボセンタン使用例の場合には、不安定な肝トランスアミラーゼ値（基準値上限の2倍）を示すもの。
(18)　血清クレアチニン2.5mg/dL以上、又は透析を必要とする慢性的な腎障害を有するもの
(19)　臨床的に問題となる出血傾向又は活動性の出血を有するもの
(20)　精神疾患、薬物依存症、又は他の障害で文書による同意取得に問題があると考えられるもの
(21)　試験への参加、若しくは安全性及び有効性の評価において臨床的に問題がある（臨床検査値の異常所見を含む）と治験責任（分担）医師が判断したもの
(22)　本試験の評価に重大な影響を与える可能性のある疾患、状態又は病歴を有するもの〔治験実施計画書の第2版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により追加〕

治療薬・併用薬に関する除外基準

(23)　以下に示す治療薬が投与されているもの
　a)　ボセンタンが投与されている場合、最大用量である 125mg、1 日 2 回の投与量を超えるもの
　b)　アンブリセンタンが投与されている場合、最大用量である 10mg、1 日 1 回の投与量を超えるもの
　c)　PAH 治療のためにシルデナフィルが投与されている場合、最大用量である 20mg、1 日 3 回の投与量を超えるもの
　d)　PAH 治療のためにタダラフィルが投与されている場合、最大用量である 40mg、1 日 1 回の投与量を超えるもの
　また、これら薬剤のスクリーニング来院までの投与期間が 12 週間未満であるもの、又はスクリーニング来院前 8 週間以内の投与量が一定でない若しくは休薬したもの

(24)　ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている場合、ERA と PDE5 阻害薬のいずれかが除外基準 23 に抵触しているもの〔治験実施計画書の第 3 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により変更〕

(25)　本剤以外のプロスタサイクリン系製剤及び他のプロスタグランジン製剤をスクリーニング来院前 4 週間以内に使用しているもの、又は試験中に使用する必要があると判断されるもの

(26)　スクリーニング来院前 4 週間以内に PDE5 阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル、又はバルデナフィル）を勃起不全の治療のために服用したもの

(27)　スクリーニング来院前 4 週間以内に、プレドニン 1 日 20mg 相当を超える量のステロイド薬を使用したもの

(28)　スクリーニング来院前 4 週間以内に、経口の免疫抑制剤の投与量が一定でないもの又は免疫抑制剤の静脈内投与を行ったもの、若しくは主要投与期において経口の免疫抑制剤について一定の投与量を維持することが困難と思われるもの、又は免疫抑制剤の静脈内投与が必要と判断されるもの〔治験実施計画書の第 2 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）により追加〕

(29)　スクリーニング来院前 4 週間以内に、非特異的な PAH 治療薬として、カルシウム拮抗薬、ニトロ製剤、ジギタリス製剤、利尿薬又は酸素療法の追加若しくは休薬をしたもの。
　また、本項に述べたすべての薬剤について、スクリーニング来院前 2 週間以内の投与量が一定でないのもの

(30)　スクリーニング来院前 4 週間以内に他の治験薬、又は治験中の機器による治療を受けたもの

その他の除外基準

(31)　妊娠又は授乳中のもの

(32)　I-neb が適切に使用できないと判断されるもの

(33)　治験実施医療機関と密接な関係にあるもの〔例：治験責任（分担）医師の近親者、実施医療機関の職員又は学生〕

(34)　過去に本試験に組入れられ、治療が行われたもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

第 12 週（吸入後）における肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変化量

副次評価項目

第 12 週の以下の項目のベースラインからの変化又は変化量

- 肺血管抵抗係数（PVRI）
- 右心カテーテルでの血行力学的パラメータ
- 6 分間歩行距離

- Borg CR 10 スコア
- NYHA/WHO 機能分類
- ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）
- QOL スコア（EQ-5D 及び LPH 質問票）

臨床的悪化*

死亡

肺又は心肺移植の必要性

*：次に示す基準のうち、2 つ以上に合致する場合を「臨床的悪化」とした。

- 適切な治療にもかかわらず、心原性の浮腫、腹水、胸水が出現し、右心不全が悪化したもの
- 85mmHg 未満の低血圧が持続するもの
- 心原性の肝不全が急速に進行したもの〔例えば、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）又はグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）の値が 100U/L 以上に増加、若しくは総ビリルビン値が 5mg/dL 以上に増加した場合〕
- 心原性の腎不全が急速に進行したもの（例えば、クレアチニンクリアランスがベースライン値の 50%以下に減少したもの。クレアチニンクリアランスは、Cockcroft-Gault の計算式を用いて、血清クレアチニン値から算出する）
- PH に起因して、6 分間歩行距離がベースライン値から 30%以上減少したもの
- 新たにカテコラミンの持続静脈内投与が必要になるもの（3 日間以上）
- 適切な利尿薬による治療にもかかわらず、CVP が 22mmHg 以上のもの（留置カテーテルからの測定値）
- 酸素療法にもかかわらず、右心カテーテルで、混合中心静脈血酸素飽和度（SVO_2）が 45%以下のもの

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、酸素飽和度、身体的所見、12 誘導心電図、血液ガス分析、肺機能検査、胸部 X 線検査

薬物動態の評価項目：

薬物動態

PAH 患者におけるイロプロストの薬物動態を検討するため、第 12 週における右心カテーテル検査中にリチウムヘパリン添加採血管に血液 6mL を採取した。採血時間は、吸入開始前、吸入終了直後、吸入終了 5、15、30、60 及び 90 分後とした。薬物動態検討用の検体採取日における治験薬の吸入開始時間、終了時間、吸入に要した時間及び血液採取時間を記録した。

血漿中イロプロスト濃度－時間データから、Bayer guideline に従い以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要パラメータ：

AUC 及び C_{max}

副次的パラメータ：

AUC（$0\text{-}t_{last}$）、AUC_{norm}、AUC/D、$C_{max,norm}$、C_{max}/D、t_{max} 及び $t_{1/2}$

その他のパラメータ：

%AUC（$t_{last}\text{-}\infty$）及び points terminal

薬力学

PK/PD 関係を検討するため、血行力学的パラメータを吸入開始前、吸入終了 5、15 及び 30 分後に測定した。

被験者数：
計画時：20例

被験者数の設定根拠
実施可能性を考慮し、20例の被験者への治験薬投与を目標とした。5%程度の被験者が有効性の主解析から除外されることを想定した場合、有効性の解析対象例は19例となる。
過去のイロプロストの臨床試験（ボセンタン1剤で既治療のPAH患者を対象にイロプロスト吸入投与を上乗せしたSTEP試験：2.7.6.18参照）によれば、第12週のPVRにおけるベースラインからの変化量は平均－163dyn･sec･cm^{-5}であり、その標準偏差（SD）は228dyn･sec･cm^{-5}であった。一方、イロプロスト吸入投与をERAとPDE5阻害薬の2剤に上乗せした場合のデータは得られていないものの、想定されるメカニズムから、PVR低下の程度は減弱する可能性が考えられた。例えば、ERAとPDE5阻害薬の2剤に上乗せしたPAH患者が約40%含まれていたPGI_2受容体刺激薬であるselexipagの後期第Ⅱ相試験では、第17週のPVRにおけるベースラインからの変化量は、平均－129.8dyn･sec･cm^{-5}であり、そのSDは309.7dyn･sec･cm^{-5}であった。これらの結果から、本試験で第12週のPVRにおけるベースラインからの変化量について、真の平均値を－160～－120dyn･sec･cm^{-5}、SDを300dyn･sec･cm^{-5}と想定した。この想定のもとで以下の確率を計算した。

［第12週のPVRにおけるベースラインからの変化量の点推定値＜閾値］となる確率

閾値を－100～－60dyn･sec･cm^{-5}として計算した確率を下表に示す。この結果より、PVRの真の変化量を平均－160～－120dyn･sec･cm^{-5}と想定した場合、点推定値が例えば－60dyn･sec･cm^{-5}を下回る確率は80%を超える。
一方、本試験では対照となるプラセボ群を設定していないが、前述のSTEP試験におけるプラセボ群では、PVRにおけるベースラインからの変化量は平均81dyn･sec･cm^{-5}、そのSDは264dyn･sec･cm^{-5}であり、selexipagの後期第Ⅱ相試験のプラセボ群ではそれぞれ223.6dyn･sec･cm^{-5}、355.4dyn･sec･cm^{-5}であった。これらの結果から、無治療下では、第12週のPVRにおけるベースラインからの変化量の真の平均値は最大でも0dyn･sec･cm^{-5}と想定する。このような無治療下という想定のもとで、閾値を－100～－60dyn･sec･cm^{-5}の範囲として、同様の確率の計算結果を下表に示す。PVRの真の変化量を平均0dyn･sec･cm^{-5}と想定した場合、点推定値が－100～－60dyn･sec･cm^{-5}を下回る確率は20%未満である。

点推定値が閾値を下回る確率（真の平均：－160～－120dyn･sec･cm^{-5}及び0dyn･sec･cm^{-5}）

真の平均	閾値（dyn･sec･cm^{-5}）				
(dyn･sec･cm^{-5})	-100	-90	-80	-70	-60
-120	0.6143	0.6685	0.7194	0.7662	0.8083
-130	0.6685	0.7194	0.7662	0.8083	0.8454
-140	0.7194	0.7662	0.8083	0.8454	0.8775
-150	0.7662	0.8083	0.8454	0.8775	0.9045
-160	0.8083	0.8454	0.8775	0.9045	0.9269
0	0.0731	0.0955	0.1225	0.1546	0.1917

SD：300dyn･sec･cm^{-5}、被験者数：19例

このように、本試験のPVRにおける変化量の平均値とそれらが得られる確率に基づく考え方は、治験薬の有効性を推測する際に利用できる。

解析時：
　最大の解析対象集団（FAS）：21例
　安全性解析対象集団（SAF）：27例
　長期投与（52週間）の解析におけるSAF（L-SAF）：22例

解析方法：
解析対象集団
主要投与期の解析では、1回でも治験薬の投与を受けた被験者をすべてSAFに含めた。安全性の評価にはSAFを用いた。
治験薬の投与を受け、かつ投与後のPVRが利用可能な被験者をFASに含めた。FASを有効性の主要な解析対象集団とした。
長期投与（52週間）の解析では、長期継続投与期に移行し、長期継続投与期に1回でも治験薬の投与を受けた被験者をL-SAFに含めた。長期継続投与期のすべての評価にはL-SAFを用いた。

人口統計学的及びベースライン特性
各解析対象集団（FAS、SAF及びL-SAF）について要約した。
量的なデータについては要約統計量を示し、質的なデータについては頻度表を示した。病歴についてはICH国際医薬用語集（MedDRA）の用語を用いて要約した。

有効性
有効性の主要変数に対する主解析として、第12週（吸入後）におけるPVRのベースラインからの変化量に対して、1標本t統計量を用いて95%信頼区間を推定した。第12週のPVRが欠測の場合は、その被験者の吸入開始後の最終の値で補完した（LOCF法）。本試験は探索的であるため、有効性については記述的な解析とした。
いずれの有効性の変数についても、各時点でのデータに加え、ベースラインからの変化量についても要約統計量を示した。また、6分間歩行距離及び一部の血行力学的パラメータは、変化率（変化量÷ベースライン値×100）についても要約した。

安全性
治験薬の初回投与後から最終投与後30日目までに発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。有害事象は、MedDRA〔主要投与期の解析時：Ver. 16.1、長期投与（52週間）の解析時：Ver. 17.1〕よりコード化した。
TEAE及び治験薬と関連するTEAEの発現割合をMedDRAの用語を用いて要約した。

薬物動態
血漿中イロプロスト濃度の時間的な推移を表で示した。
採血ポイントごとに、以下の統計量を計算する：算術平均、SD、変動係数（CV）、幾何平均、幾何SDと幾何CV（対数変換値のSDを再変換）、最小値、中央値、最大値、及び標本数。いずれの時点においても、2/3以上の個体で定量下限値を超える濃度が測定された場合に平均値を算出した。平均値を算出する際、測定結果が定量下限値未満である場合は、定量下限値の1/2の値で代用することとした。
血漿中イロプロスト濃度の個別値及び幾何平均値の時間的な推移を線形目盛及び片対数目盛を用いて示した。薬物動態パラメータ〔t_{max}、%AUC(t_{last}-∞)、及びpoints terminalを除く〕は上述の要約統計量を用いて記述した。t_{max}については最小値、中央値、最大値、及び頻度を示した。薬物動態学的特性は全被験者を対象として示し、採血時の用量ごとにも示した。

薬力学
薬力学的な解析には、第12週におけるカテーテル検査の結果を用いた。第12週における血行力学的パラメータ（PVR、PVRI、PAPmean及び心拍出量）については要約統計量を示し、第12週の吸入前からの変化量と共に実測値についても要約した。個別値及び平均値の時間的な推移をプロットした。薬物濃度と血行力学的パラメータとの関連性を探索するため、以下のパラメータとの相関についてプロットした。

- t_{max}における血行力学的パラメータの第12週の吸入前からの変化とC_{max}
- 血行力学的パラメータの第12週の吸入前からの最大変化と対応する薬物濃度（最大変化が認められた薬物濃度に最も近い時点が複数ある場合、C_{max}を用いることとした。）
- 血行力学的パラメータの第12週の吸入前からの最大変化とC_{max}

2.7.6.20.1.1　試験スケジュール

本試験はスクリーニング、12 週間の主要投与期及び 40 週間の長期継続投与期（ただし、被験者が継続投与を希望した場合は、本剤が市販及び保険償還されるまで）からなる試験であった。被験者が継続投与を希望した場合、第 52 週以降については、被験者は 3 ヵ月ごとに来院し、併用薬の確認、治験薬投与の遵守状況の確認、並びに NYHA/WHO 機能分類、身体所見、バイタルサイン、臨床検査及び有害事象などを評価することとした。また、3 ヵ月ごとの来院以外に、被験者は有害事象を評価するために毎月来院することとした（被験者の状態により電話による確認への変更も可とした）。

試験スケジュールを表 2.7.6.20-1 に示す。

表 2.7.6.20-1　試験スケジュール

	スクリーニング	主要投与期						長期継続投与期										第52週以降		追跡調査[a]
検査・観察の項目		第1日	第2日	第8日	第4週	第8週	第12週[b]	第16週	第20週[c]	第24週[c]	第28週	第32週[c]	第36週[c]	第40週	第44週[c]	第48週[c]	第52週[b]	毎月（3ヵ月ごと以外）[c]	3ヵ月ごと	
来院の許容範囲	投与開始前2週間以内			±2日	±1週	±1週	±1週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	＋1週
文書による同意取得	○[d]																			
人口統計学的データ	○																			
病歴及び手術歴	○																			
選択基準・除外基準	○																			
併用薬	○	○		○	○	○	○	○			○			○			○		○	○
吸入のトレーニング	○[e]				○[e]		○[e]													
治験薬の吸入		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
治験薬投与の遵守状況		○		○	○	○	○	○			○			○			○		○	
血行力学的測定 カテーテル検査	○[f]						○[f]													
NYHA/WHO機能分類	○			○	○	○	○	○			○			○			○		○	
6分間歩行距離テスト及びBorg CR10スケール	○[g]				○[h]		○[h]										○[h]			
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○			○			○			○		○	○
身長・体重（身長はスクリーニング時のみ）	○			○	○	○	○	○			○			○			○		○	○
バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び酸素飽和度	○	○		○	○	○	○	○			○			○			○		○	○
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表 2.7.6.20-1 試験スケジュール（続き）

	スクリーニング	主要投与期						長期継続投与期										第52週以降		追跡調査[a]
検査・観察の項目		第1日	第2日	第8日	第4週	第8週	第12週[b]	第16週	第20週[c]	第24週[c]	第28週	第32週[c]	第36週[c]	第40週	第44週[c]	第48週[c]	第52週[b]	毎月（3ヵ月ごと以外）[c]	3ヵ月ごと	
来院の許容範囲	投与開始前2週間以内			±2日	±1週	±1週	±1週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	±2週	+1週
肺機能検査	○[i]						○										○			
血液ガス分析（動脈）	○[j]						○[j]										○			
12誘導心電図	○						○										○			○
胸部X線検査	○[k]						○										○			○
血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査	○			○	○	○	○	○			○			○			○		○	○
妊娠検査（尿）[l]	○						○				○			○			○		○	○
NT-proBNP	○				○		○				○						○			
薬物動態検討用の血液検体採取							○[m]													
QOLの評価（EQ-5D、LPH）	○						○										○			

LPH：肺高血圧症を伴う生活に関する質問票、NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント、NYHA：ニューヨーク心臓協会、QOL：生活の質、WHO：世界保健機関

a）安全確認のための追跡調査を、治験薬最終投与30日後（許容範囲：＋1週）に行う。

b）試験終了前に治験薬投与を中止する場合、中止時の「投与終了時の評価（主要投与期では第12週の評価項目、長期継続投与期では第52週の評価項目）」を実施する。

c）被験者の状態を勘案し、毎月の来院が被験者の過度の負担になると考えられる場合、電話による確認に変更することができる。

d）文書による同意取得の許容範囲は治験薬投与開始前4週間以内。

e）すべての組入れ基準に合致することを確認した後に、吸入のトレーニングを開始する。第4週及び第12週の来院時に被験者の吸入手順を再確認する。

f）ベースラインの血行力学的測定カテーテル検査の許容範囲は、治験薬投与開始前2週間以内〔ただし、右心カテーテル検査実施の時点で、2.7.6.20.1の除外基準（4、5、23～30）のいずれにも該当していない場合に限る〕。
2回の血行力学的測定カテーテル検査は同一の施設で、かつ同一の心拍出量測定法で実施すること。また、同じ時間帯（±2時間）に実施することが望ましい。
第12週に、4回（吸入開始前、吸入終了5、15、30分後）の血行力学的測定を実施する。

g）被験者がスクリーニング来院前3ヵ月以内に標準的な6分間歩行距離テストを実施したことがない場合、予備的な6分間歩行距離テストを実施する。予備的な6分間歩行距離テストの許容範囲は治験薬投与開始前4週間以内。
少なくとも1回の予備的な6分間歩行距離テストを実施した上で、後日ベースラインの6分間歩行距離テストを実施する。

h）第4週、第12週及び第52週の6分間歩行距離テストは吸入終了後15分以内に実施する。

i）スクリーニング来院前3ヵ月以内のデータは利用可能。

j）原則として、血液ガス分析用の血液は血行力学的測定カテーテル検査中に採取する。

k）臨床的に被験者の状態が安定している場合、治験薬投与開始前4週以内の胸部X線写真をベースラインとして利用可能。

l）妊娠可能な女性のみ

m）吸入前、吸入終了直後、吸入終了後5、15、30、60及び90分。

2.7.6.20.2　　成績

以下に、本試験の主要投与期及び長期投与（52 週間）における結果を示す。

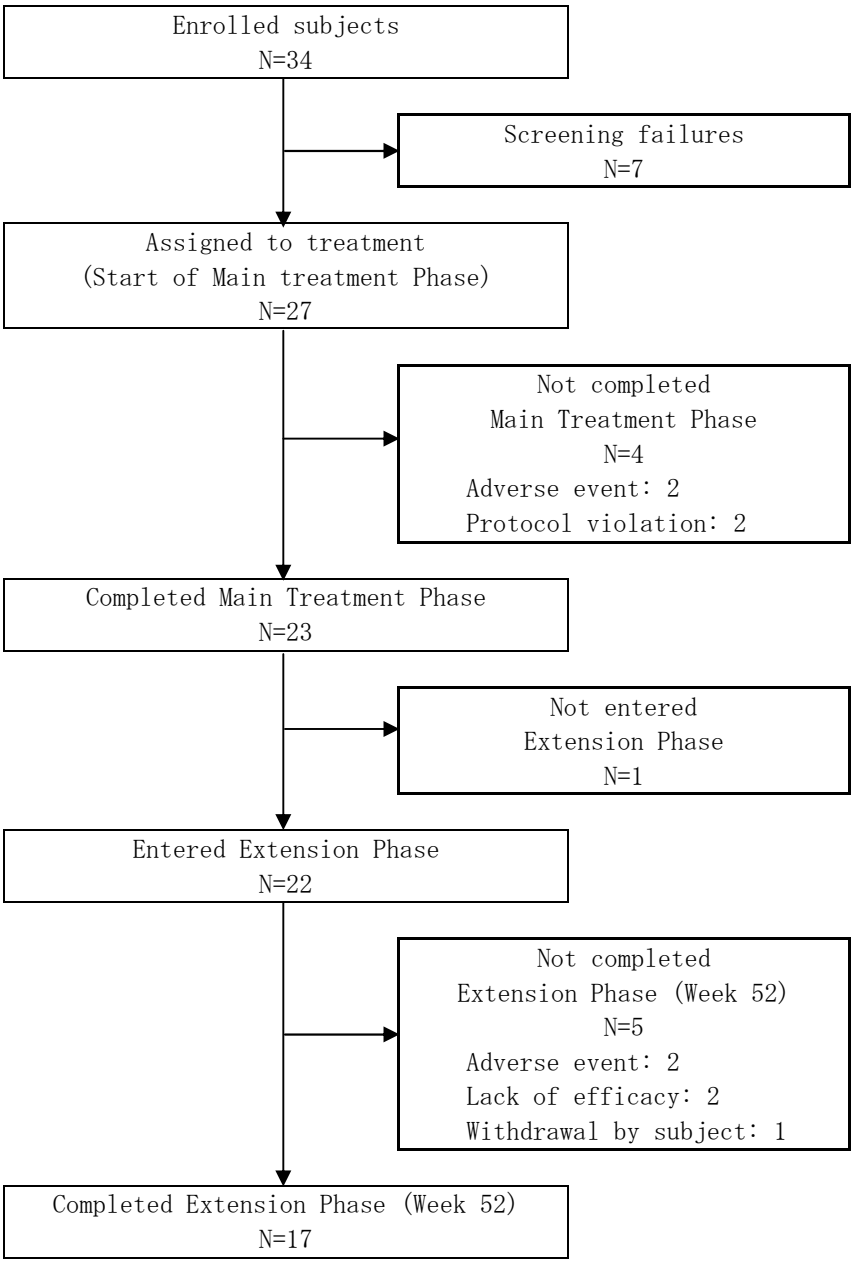
2.7.6.20.2.1　　被験者の背景

2.7.6.20.2.1.1　　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.20-1 に示す。

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

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



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

図 2.7.6.20-1　被験者の内訳（組入れ例）

主たる中止理由を主要投与期は表 2.7.6.20-2、長期継続投与期(第 52 週まで)は表 2.7.6.20-3 に示す。

主要投与期では合計で 4 例が試験を中止した。主たる中止理由は有害事象が 2 例、治験実施計画書からの逸脱が 2 例であった。

長期継続投与期（第 52 週まで）では合計で 5 例が試験を中止した。主たる理由は有害事象が 2 例、効果不十分が 2 例、及び同意撤回が 1 例であった。

表 2.7.6.20-2　主たる中止理由－主要投与期（治験薬投与対象被験者）

	Iloprost (N=27) n (%)
Completed Main Treatment Phase	23 (85.2)
Not completed	4 (14.8)
Primary reason[a]	
Adverse event	2 (50.0)
Protocol violation	2 (50.0)

a: Percentages of subjects who did not complete Main Treatment Phase

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.1/5

表 2.7.6.20-3　主たる中止理由－長期継続投与期（長期継続投与期移行被験者）

	Iloprost (N=22) n (%)
Completed Extension Phase	17 (77.3)
Not completed	5 (22.7)
Primary reason[a]	
Adverse event	2 (40.0)
Lack of efficacy	2 (40.0)
Withdrawal by subject	1 (20.0)

a: Percentages of subjects who did not complete Extension Phase

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.1/4

2.7.6.20.2.1.2　　被験者の取扱い及び解析対象集団

主要投与期の解析では、治験薬が投与された全 27 例を SAF に含めた。このうち、投与後の PVR が利用可能でない 6 例を除いた 21 例を FAS に含めた（表 2.7.6.20-4）。

長期投与(52 週間)の解析では、長期継続投与期に移行した全 22 例を L-SAF に含めた(5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.1/3）。

表 2.7.6.20-4　解析対象集団の内訳－主要投与期（治験薬投与対象被験者）

	Iloprost (N=27) n (%)
Subjects valid for Safety analysis set	27 (100.0)
Subjects valid for Full analysis set	21 (77.8)
Excluded from Full analysis set	6 (22.2)
At least one post-baseline PVR was not available	6 (22.2)

Reason for exclusion from analysis: Only primary reason is summarized.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.1/3

主要投与期中に治験実施計画書からの逸脱は21例で報告された。治験実施計画書からの重大な逸脱は2例（被験者番号200010001及び200110002）で報告され、共に第12週のいずれかの評価時点（吸入後 5、15 及び 30 分）において PVR の測定値が得られなかった（5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.1/2）。

治験実施計画書からの逸脱は、長期継続投与期（40 週間）では 12 例に報告されたが、重大な逸脱の報告はなかった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.1/2）。

2.7.6.20.2.1.3　被験者背景

FAS における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.20-5 に示す。

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

表 2.7.6.20-5 人口統計学的及びベースライン特性－主要投与期（FAS）

	Iloprost (N=21)
Sex n (%)	
Female	20 (95.2)
Male	1 (4.8)
Race n (%)	
ASIAN	21 (100.0)
Ethnicity	
NOT HISPANIC OR LATINO	21 (100.0)
Age (years)	
n	21
Mean	45.8
SD	16.7
Min	20
Median	45.0
Max	72
Age Group n (%)	
<65 years	19 (90.5)
≥65 to <75 years	2 (9.5)
Weight (kg)	
n	21
Mean	54.70
SD	10.51
Min	37.6
Median	52.10
Max	77.0
Height (cm)	
n	21
Mean	157.96
SD	6.47
Min	142.7
Median	158.20
Max	169.9
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	21
Mean	21.97
SD	4.48
Min	15.5
Median	21.11
Max	34.2
History of cigarette n (%)	
NEVER	20 (95.2)
FORMER	1 (4.8)

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

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

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.2/1

SAF 及び L-SAF における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.20-6 に示す。

SAF では、被験者はすべてアジア人（日本人）であり、女性が 26 例、男性が 1 例であった。年齢の平均値は 46.4 歳（範囲：20～72 歳）であり、喫煙歴は「なし」が 25 例、「あり（過去に喫煙していた）」が 2 例であった。

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

表 2.7.6.20-6 人口統計学的及びベースライン特性（SAF 及び L-SAF）

	SAF Iloprost (N=27)	L-SAF Iloprost (N=22)
Sex n (%)		
Female	26 (96.3)	21 (95.5)
Male	1 (3.7)	1 (4.5)
Race n (%)		
ASIAN	27 (100.0)	22 (100.0)
Ethnicity		
NOT HISPANIC OR LATINO	27 (100.0)	22 (100.0)
Age (years)		
n	27	22
Mean	46.4	44.5
SD	15.5	15.8
Min	20	20
Median	46.0	44.0
Max	72	72
Age Group n (%)		
<65 years	24 (88.9)	21 (95.5)
≥65 to <75 years	3 (11.1)	1 (4.5)
Weight (kg)		
n	27	22
Mean	56.67	55.52
SD	12.39	9.63
Min	37.6	38.9
Median	53.20	53.95
Max	88.1	77.0
Height (cm)		
n	27	22
Mean	158.30	158.27
SD	5.77	6.19
Min	142.7	142.7
Median	158.40	158.30
Max	169.9	169.9
Body Mass Index (kg/m^2)		
n	27	22
Mean	22.64	22.23
SD	5.08	4.21
Min	15.5	15.5
Median	21.11	21.31
Max	35.3	34.2
History of cigarette n (%)		
NEVER	25 (92.6)	21 (95.5)
FORMER	2 (7.4)	1 (4.5)
Creatinine clearance at baseline n (%)		
>30 to <=50 mL/min	1 (3.7)	0
>50 to <=80 mL/min	10 (37.0)	9 (40.9)
>80 mL/min	15 (55.6)	13 (59.1)
Missing	1 (3.7)	0

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

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

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.2/2, Table 16.1.9.4.1/1, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.2/1

SAF 及び L-SAF における PAH の臨床分類を表 2.7.6.20-7 に示す。

SAF における PAH の臨床分類別では、ダナポイント分類の IPAH が 18 例（66.7%）、HPAH が 2 例（7.4%）、結合組織病に伴う PAH が 5 例（18.5%）及び先天性心疾患に伴う PAH が 2 例（7.4%）であった。PAH の分類別では、IPAH 又は HPAH が 20 例（74.1%）、結合組織病に伴う PAH が 5 例（18.5%）及びその他の PAH が 2 例（7.4%）であった。大半の被験者〔19 例（70.4%）〕は PAH に対して ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤により治療されており、ERA のみで治療されている被験者は 3 例（11.1%）、PDE5 阻害薬のみで治療されている被験者は 2 例（7.4%）であった。PAH に対して未治療であった被験者は 3 例（11.1%）であった。また、SAF の全 27 例の NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢであった。

L-SAF において、PAH の臨床分類内訳は SAF と同様であった。

表 2.7.6.20-7　PAH の臨床分類（SAF 及び L-SAF）

	SAF Iloprost (N=27) n (%)	L-SAF Iloprost (N=22) n (%)
Dana point classification of PAH		
1.1 Idiopathic PAH (IPAH)	18 (66.7)	16 (72.7)
1.2 Heritable PAH (HPAH)	2 (7.4)	1 (4.5)
1.4.1 Connective tissue disease	5 (18.5)	4 (18.2)
1.4.4 Congenital heart disease	2 (7.4)	1 (4.5)
Subtype of Connective tissue disease (Only subjects with 1.4.1 Connective tissue disease)		
Systemic lupus erythematosus	2 (40.0)	2 (50.0)
Systemic Scleroderma	2 (40.0)	1 (25.0)
Mixed connective tissue disease	1 (20.0)	1 (25.0)
Subtype of Congenital heart disease (Only subjects with 1.4.4 Congenital heart disease)		
Atrial Septal Defect	2 (100.0)	1 (100.0)
Type of PAH		
Idiopathic/Heritable	20 (74.1)	17 (77.3)
Connective tissue disease	5 (18.5)	4 (18.2)
Other forms	2 (7.4)	1 (4.5)
Type of pre-treatment		
Naïve	3 (11.1)	2 (9.1)
ERA or PDE5i	5 (18.5)	5 (22.7)
ERA alone	3 (11.1)	3 (13.6)
PDE5i alone	2 (7.4)	2 (9.1)
ERA and PDE5i	19 (70.4)	15 (68.2)
NYHA/WHO class at Baseline		
Class Ⅲ	27 (100.0)	22 (100.0)

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.2/4, 5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.2/2

FAS 及び L-SAF におけるベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.20-8 に示す。

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

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

表 2.7.6.20-8　ベースライン時の疾患特性（FAS 及び L-SAF）

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

FAS: full analysis set, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation

PVRI=PVR*Body surface area

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.1/1, 14.2.2/1, 14.2.2/35, 5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/1, 16.1.9.1.1/1

2.7.6.20.2.1.4　　PAH 治療に関する前治療薬

SAF 及び L-SAF におけるベースライン時の PAH 治療に関する併用薬を表 2.7.6.20-9 に示す。

ベースラインにおいて、SAF で最も多く併用されていた一般的治療は利尿薬〔19 例（70.4%）〕であり、利尿薬としてフロセミド及びスピロノラクトンが多く使用されていた。酸素療法はベースライン時に 66.7%で行われていた。また、PAH 特異的治療薬では ERA（アンブリセンタン又は

ボセンタン)が 22 例(81.5%)で､PDE5 阻害薬(シルデナフィル又はタダラフィル)が 21 例(77.8%)で使用されていた。

L-SAF でも併用薬は SAF と同様であった。長期継続投与期において、新たに併用された PAH 特異的治療薬は ERA（アンブリセンタン）の 1 例（被験者番号 200090002）のみであった。

表 2.7.6.20-9　ベースラインにおける PAH 治療に関する併用薬（SAF 及び L-SAF）

BAYER DRUG GROUPING GENERIC NAME	SAF Iloprost (N=27) n (%)	L-SAF Iloprost (N=22) n (%)
Type: Common background therapy for PAH		
Number (%) of subjects with at least one selected medication at Baseline	21 (77.8)	17 (77.3)
Anticoagulants	6 (22.2)	6 (27.3)
Warfarin	6 (22.2)	6 (27.3)
Ca antagonists	3 (11.1)	3 (13.6)
Amlodipine	2 (7.4)	2 (9.1)
Azelnidipine w/o olmesartan medoxomil	1 (3.7)	1 (4.5)
Digitalis	3 (11.1)	3 (13.6)
Digoxin	3 (11.1)	3 (13.6)
Diuretics	19 (70.4)	15 (68.2)
Azosemide	2 (7.4)	2 (9.1)
Eplerenone	1 (3.7)	1 (4.5)
Furosemide	15 (55.6)	11 (50.0)
Spironolactone	13 (48.1)	9 (40.9)
Torasemide	1 (3.7)	1 (4.5)
Oxygen therapy		
Number (%) of subjects with oxygen therapy at Baseline	18 (66.7)	14 (63.6)
Type: PAH specific medication		
Number (%) of subjects with at least one selected medication at Baseline	24 (88.9)	20 (90.9)
ERA	22 (81.5)	18 (81.8)
Ambrisentan	5 (18.5)	4 (18.2)
Bosentan	17 (63.0)	14 (63.6)
PDE5i	21 (77.8)	17 (77.3)
Sildenafil	9 (33.3)	6 (27.3)
Tadalafil	12 (44.4)	11 (50.0)

ERA: endothelin receptor antagonist, L-SAF: long-term safety analysis set, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAF: safety analysis set

Medications with missing start date were included in this table.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.4/6, 14.1.4/7, 5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.4/6, 14.1.4/7

2.7.6.20.2.1.5　　投与期間、投与量及び服薬状況

SAF 及び L-SAF における治験薬の投与期間を表 2.7.6.20-10 に示す。

12 週間の主要投与期中、被験者は 1 回用量を 2.5μg 又は 5.0μg、1 日吸入回数を 6～9 回としてイロプロストを投与した。主要投与期では、24 例（88.9%）において治験薬の投与期間が 71～98 日であり、治験薬の投与期間の平均値±SD は 78.4±22.2 日、中央値は 85.0 日であった。

長期継続投与期では、主要投与期で用いられた 1 回用量を可能な限り維持して継続投与した。主要投与期（12 週間）を含む長期投与（52 週間）において治験薬の投与期間が 365 日を超えた被験者は 16 例（72.7%）であり、治験薬の投与期間の平均値±SD は 331.5±84.8 日、中央値は 366.0 日であった。

イロプロストの曝露期間は 19.97 人年であった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.5/11）。

表 2.7.6.20-10　治験薬の投与期間（SAF*及び L-SAF**）

	Iloprost
Main Treatment Phase* n	27
Duration of treatment n (%)	
15 to 28 days	3 (11.1)
71 to 84 days	10 (37.0)
85 to 98 days	14 (51.9)
Duration of treatment (days)	
n	27
Mean	78.4
SD	22.2
Min	15
Median	85.0
Max	92
Main Treatment Phase and Extension Phase (52 Weeks) ** n	22
Duration of treatment n (%)	
85 to 112 days	1 (4.5)
169 to 196 days	3 (13.6)
337 to 364 days	2 (9.1)
365 to 392 day	16 (72.7)
Duration of treatment (days)	
n	22
Mean	331.5
SD	84.8
Min	112
Median	366.0
Max	385

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

Treatment duration does not include gaps in study medication (i.e. sum of the days when study medic ation was received at least once).

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.5/2, Table 16.1.9.4.1/1, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.5/1

SAF 及び L-SAF における治験薬の平均 1 日投与量及び総投与量を表 2.7.6.20-11 及び表 2.7.6.20-12 に示す。

本試験では、第 2 日における初回吸入時の 1 回用量を維持用量と定義した。主要投与期の治験薬の維持用量は 4 例では 2.5μg、23 例では 5.0μg であった。治験薬の平均 1 日投与量の平均値±SD は、主要投与期を通して維持用量 2.5μg の被験者で 14.70±0.67μg、維持用量 5.0μg の被験者で 30.63±4.44μg、全被験者で 28.27±7.07μg であり、中央値はそれぞれ 15.03、30.03 及び 29.97μg であった。

主要投与期の治験薬の総投与量の平均値±SD は、維持用量 2.5μg の被験者で 1037.50±488.16μg、維持用量 5.0μg の被験者で 2479.57±763.89μg、全被験者で 2265.93±890.95μg であり、中央値はそれぞれ 1226.25、2577.50 及び 2522.50μg であった。

長期継続投与期における治験薬の維持用量は3例では2.5μg、19例では5.0μgであった。治験薬の平均1日投与量の平均値±SDは、52週間を通して維持用量2.5μgの被験者で14.99±0.02μg、維持用量5.0μgの被験者で30.95±4.37μg、全被験者で28.77±6.91μgであり、中央値はそれぞれ15.00、30.27及び30.02μgであった。長期投与において平均1日投与量に大きな変化はなかった。

長期投与の治験薬の総投与量の平均値±SDは、維持用量2.5μgの被験者で5547.50±76.28μg、維持用量5.0μgの被験者で10235.26±3280.54μg、全被験者で9596.02±3454.90μgであり、中央値はそれぞれ5582.50、11162.50及び11021.25μgであった。

維持用量が決定した後に、2例（7.4%）が主要投与期に1回用量を5.0μgから2.5μgに減量された（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.5/20）。長期継続投与期への移行後に、1回用量が変更された被験者はいなかった（投与中断は除く）（5.3.5.2.7　PH-38026/Listing 16.2.5/3）。

表 2.7.6.20-11 治験薬の平均1日投与量（SAF*及びL-SAF**）

Maintenance dose	Phase of study	Visit interval	n	Mean	SD	Min	Median	Max
2.5 μg	Main treatment Phase* (N=4)	Day 1	4	17.50	3.54	12.5	18.75	20.0
		Day 2 to Day 8	4	14.69	0.63	13.8	15.00	15.0
		Day 8< - Week 4	4	14.66	0.61	13.8	14.94	15.0
		Week 4< - Week 8	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 8< - Week 12	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Overall [a]	4	14.70	0.67	13.7	15.03	15.1
	Extension Phase** (N=3)	Week 12 <- Week 16	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 16 <- Week 20	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 20 <- Week 24	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 24 <- Week 28	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 28 <- Week 32	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 32 <- Week 36	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 36 <- Week 40	3	15.00	0.00	15.0	15.00	15.0
		Week 40 <- Week 44	3	14.97	0.05	14.9	15.00	15.0
		Week 44 <- Week 48	3	14.94	0.05	14.9	14.91	15.0
		Week 48 <- Week 52	3	14.97	0.05	14.9	15.00	15.0
		> Week 52	2	14.63	0.53	14.3	14.63	15.0
		Overall [b]	3	14.99	0.02	15.0	15.00	15.0
5.0 μg	Main treatment Phase* (N=23)	Day 1	23	28.70	4.26	20.0	27.50	42.5
		Day 2 to Day 8	23	30.70	3.26	20.5	30.00	37.9
		Day 8< - Week 4	23	29.87	5.64	13.9	30.00	41.7
		Week 4< - Week 8	21	31.06	4.90	15.4	30.00	42.1
		Week 8< - Week 12	21	31.43	4.30	19.6	30.00	42.3
		Overall [a]	23	30.63	4.44	17.2	30.03	41.5
	Extension Phase** (N=19)	Week 12 <- Week 16	19	31.11	4.17	19.5	30.36	40.7
		Week 16 <- Week 20	19	30.30	6.88	7.9	30.18	40.7
		Week 20 <- Week 24	18	31.68	4.60	19.2	30.09	42.7
		Week 24 <- Week 28	18	31.15	4.30	20.0	30.00	42.7
		Week 28 <- Week 32	15	31.83	3.27	29.3	30.36	41.3
		Week 32 <- Week 36	15	31.93	3.27	30.0	30.54	41.3
		Week 36 <- Week 40	15	31.74	2.94	29.8	30.18	39.6
		Week 40 <- Week 44	15	31.82	3.02	30.0	30.18	40.2
		Week 44 <- Week 48	15	31.81	3.69	29.3	30.00	43.2
		Week 48 <- Week 52	15	31.95	3.96	29.6	30.00	44.3
		> Week 52	14	31.84	4.98	22.5	30.00	43.1
		Overall [b]	19	30.95	4.37	18.2	30.27	41.7

表 2.7.6.20-11 治験薬の平均1日投与量（SAF*及びL-SAF**）（続き）

Maintenance dose	Phase of study	Visit interval	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Overall	Main treatment Phase* (N=27)	Day 1	27	27.04	5.76	12.5	27.50	42.5
		Day 2 to Day 8	27	28.32	6.53	13.8	30.00	37.9
		Day 8< - Week 4	27	27.62	7.57	13.8	30.00	41.7
		Week 4< - Week 8	24	29.05	7.09	15.0	30.00	42.1
		Week 8< - Week 12	24	29.37	6.85	15.0	30.00	42.3
		Overall [a]	27	28.27	7.07	13.7	29.97	41.5
	Extension Phase** (N=22)	Week 12 <- Week 16	22	28.91	6.85	15.0	30.09	40.7
		Week 16 <- Week 20	22	28.22	8.33	7.9	30.00	40.7
		Week 20 <- Week 24	21	29.30	7.33	15.0	30.00	42.7
		Week 24 <- Week 28	21	28.84	7.02	15.0	30.00	42.7
		Week 28 <- Week 32	18	29.03	7.11	15.0	30.00	41.3
		Week 32 <- Week 36	18	29.11	7.14	15.0	30.00	41.3
		Week 36 <- Week 40	18	28.95	6.95	15.0	30.00	39.6
		Week 40 <- Week 44	18	29.01	7.02	14.9	30.00	40.2
		Week 44 <- Week 48	18	29.00	7.28	14.9	30.00	43.2
		Week 48 <- Week 52	18	29.12	7.44	14.9	30.00	44.3
		> Week 52	16	29.69	7.49	14.3	30.00	43.1
		Overall [b]	22	28.77	6.91	15.0	30.02	41.7

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

Average daily dose = (Total dose [μg])/(treatment duration [days])

Gaps in study medication are included.

Maintenance dose: First dose per inhalation at Day 2

a: SAFにおける第1日から第12週（又は中止時）までの平均1日投与量

b: L-SAFにおける第1日から第52週（又は中止時）までの平均1日投与量

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.5/8, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.5/4

表 2.7.6.20-12　治験薬の総投与量（SAF*及びL-SAF**）

	Maintenance dose 2.5 μg	Maintenance dose 5.0 μg	Maintenance dose Overall
Main Treatment Phase* n	4	23	27
Extent of exposure n (%)			
> 0 to ≤ 500 μg	1 (25.0)	2 (8.7)	3 (11.1)
> 1000 to ≤ 1500μg	3 (75.0)	1 (4.3)	4 (14.8)
> 2000 to ≤ 2500μg	0	3 (13.0)	3 (11.1)
> 2500 to ≤ 3000μg	0	14 (60.9)	14 (51.9)
> 3000 to ≤ 3500μg	0	2 (8.7)	2 (7.4)
> 3500 to ≤ 4000μg	0	1 (4.3)	1 (3.7)
Extent of exposure (μg)			
n	4	23	27
Mean	1037.50	2479.57	2265.93
SD	488.16	763.89	890.95
Min	315.0	350.0	315.0
Median	1226.25	2577.50	2522.50
Max	1382.5	3612.5	3612.5
Main treatment Phase and Extension Phase** n	3	19	22
Extent of exposure n (%)			
> 3000 to ≤ 3500μg	0	2 (10.5)	2 (9.1)
> 5000 to ≤ 5500μg	1 (33.3)	0	1 (4.5)
> 5500 to ≤ 6000μg	2 (66.7)	1 (5.3)	3 (13.6)
> 6000 to ≤ 6500μg	0	1 (5.3)	1 (4.5)
> 10500 to ≤ 11000μg	0	4 (21.1)	4 (18.2)
> 11000 to ≤ 11500μg	0	5 (26.3)	5 (22.7)
> 11500 to ≤ 12000μg	0	2 (10.5)	2 (9.1)
> 12000 to ≤ 12500μg	0	2 (10.5)	2 (9.1)
> 12500 to ≤ 13000μg	0	1 (5.3)	1 (4.5)
> 15500 to ≤ 16000μg	0	1 (5.3)	1 (4.5)
Extent of exposure (μg)			
n	3	19	22
Mean	5547.50	10235.26	9596.02
SD	76.28	3280.54	3454.90
Min	5460.0	3097.5	3097.5
Median	5582.50	11162.50	11021.25
Max	5600.0	15517.5	15517.5

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

Total administered dose

Maintenance dose: First dose per inhalation at Day 2

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.1.5/6, 5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.1.5/3

SAF 及び L-SAF における治験薬の平均 1 日吸入回数を表 2.7.6.20-13 に示す。

主要投与期を通しての治験薬の平均 1 日吸入回数は、6 例(22.2%)では 6 回未満、21 例(77.8%)では 6～9 回であり、平均 1 日吸入回数の平均値±SD は、6.273±0.565 回、中央値は 6.012 回であった。

長期投与における治験薬の平均 1 日吸入回数は、5 例（22.7%）では 6 回未満、17 例（77.3%）では 6～9 回であり、平均 1 日吸入回数の平均値±SD は、6.327±0.619 回、中央値は 6.033 回であった。平均 1 日吸入回数に主要投与期と比較して大きな変化はなかった。

表 2.7.6.20-13　治験薬の平均 1 日吸入回数（SAF*及び L-SAF）**

	Iloprost
Main Treatment Phase* n	27
Average frequency of inhalation per day n (%)	
> 0 to < 6 times	6 (22.2)
6 to 9 times	21 (77.8)
Average frequency of inhalation per day (times)	
n	27
Mean	6.273
SD	0.565
Min	5.48
Q1	6.000
Median	6.012
Q3	6.741
Max	8.31
Main treatment Phase and Extension Phase** n	22
Average frequency of inhalation per day n (%)	
> 0 to < 6 times	5 (22.7)
6 to 9 times	17 (77.3)
Average frequency of inhalation per day (times)	
n	22
Mean	6.327
SD	0.619
Min	5.38
Q1	6.000
Median	6.033
Q3	6.679
Max	8.34

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, Q1: first quartile, Q3: third quartile, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

Average frequency of inhalation per day = (sum of the number of inhalations per day [times])/(treatment duration [days])

Gaps in study medication are included.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.5/14, 5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.5/7

イロプロストの用量にかかわらず､各来院日において前回の来院日以降の服薬率が75%以上で、1日あたり6～9回の吸入を行っていた場合、その被験者は服薬を遵守したものとした。

治験薬の服薬遵守状況を表 2.7.6.20-14 に示す。

主要投与期では、主要投与期中に服薬遵守の基準を満たした被験者の割合は 96.3%であった。各来院間隔において服薬遵守の基準を満たした被験者の割合は88.9%～96.3%の範囲であった。

長期継続投与期では、各来院間隔において服薬遵守の基準を満たした被験者の割合は93.8%～100.0%の範囲であった。52 週間の長期投与においても、服薬遵守の基準を満たした被験者の割合が低下することはなかった。

表 2.7.6.20-14　治験薬の服薬遵守状況（SAF*及びL-SAF）**

Visit interval	Iloprost n/N (%)
Main Treatment Phase* n	27
Day 1	24/27 (88.9)
Day 2 to Day 8	26/27 (96.3)
Day 8 <- Week 4	26/27 (96.3)
Week 4 <- Week 8	23/24 (95.8)
Week 8 <- Week 12	23/24 (95.8)
Overall [a]	26/27 (96.3)
Extension Phase** n	22
Week 12 <- Week 16	22/22 (100.0)
Week 16 <- Week 20	21/22 (95.5)
Week 20 <- Week 24	21/21 (100.0)
Week 24 <- Week 28	20/21 (95.2)
Week 28 <- Week 32	18/18 (100.0)
Week 32 <- Week 36	18/18 (100.0)
Week 36 <- Week 40	18/18 (100.0)
Week 40 <- Week 44	18/18 (100.0)
Week 44 <- Week 48	18/18 (100.0)
Week 48 <- Week 52	18/18 (100.0)
> Week 52	15/16 (93.8)
Overall [b]	22/22 (100.0)

L-SAF: long-term safety analysis set, SAF: safety analysis set
A subject is considered treatment compliant when 75% or greater of the days, from the day following the previous visit to the current visit day, has taken 6 to 9 inhalations per day, regardless of prescribed dose level.
a: SAFに対する第1日から第12週（又は中止時）までの服薬状況
b: L-SAFに対する第1日から第52週（又は中止時）までの服薬状況
引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.1.5/12, 5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.1.5/6

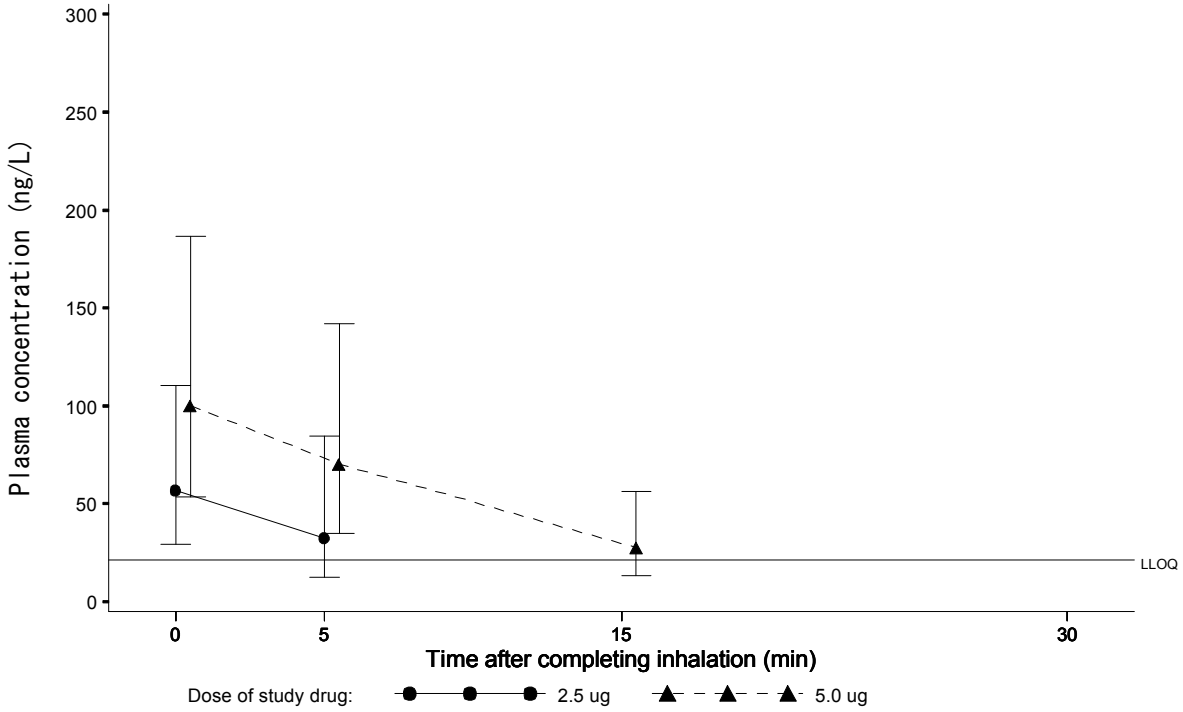
2.7.6.20.2.2　　主要投与期における薬物動態の結果

薬物動態

日本人 PAH 患者におけるイロプロストの薬物動態を検討するため、第 12 週のカテーテル検査中に血液を採取し、血漿中イロプロスト濃度を測定した。

なお、イロプロストの血漿中濃度の測定には、Nuvisan 社（ドイツ）でバリデートされた高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法（HPLC-MS-MS）を用いた。測定法は、分析方法のバリデーションに関する FDA のガイドラインに従った。

第 12 週の吸入後における血漿中イロプロスト濃度（幾何平均値／幾何 SD）の時間推移を図 2.7.6.20-2（線形目盛）及び図 2.7.6.20-3（片対数目盛）に示す。



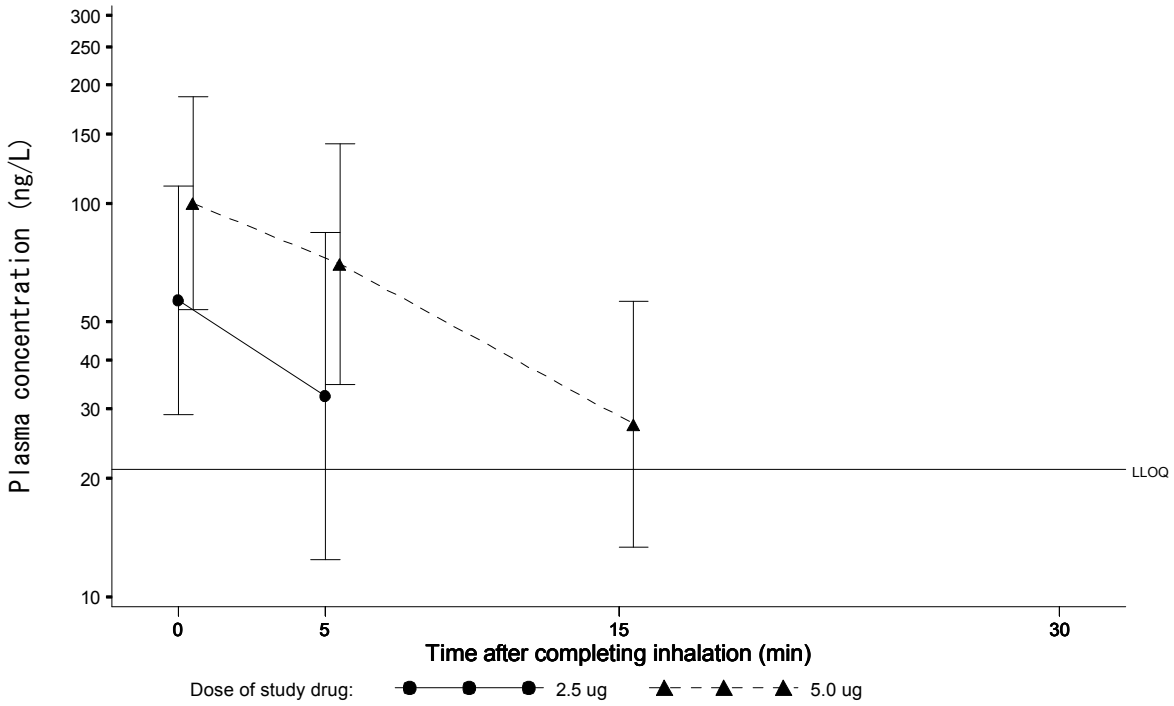
LLOQ: lower limit of quantification (= 21.1 ng/L)

Subjects who had both pre-inhalation and post-inhalation values were included.

Dose of study drug: dose per administration during blood sample collection

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

図 2.7.6.20-2　第 12 週の吸入後における血漿中イロプロスト濃度（幾何平均値／幾何 SD）の推移（SAF）



LLOQ: lower limit of quantification (= 21.1 ng/L)

Subjects who had both pre-inhalation and post-inhalation values were included.

Dose of study drug: dose per administration during blood sample collection

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

図 2.7.6.20-3　第 12 週の吸入後における血漿中イロプロスト濃度（幾何平均値／幾何 SD）の推移（片対数目盛）（SAF）

イロプロストの薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-15 に示す。

I-neb を用いてイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与した後、イロプロストは速やかに吸収され、ほとんどの被験者では吸入終了時に最高レベルに達した。血漿中イロプロスト濃度は速やかに定量下限未満に低下したため、$t_{1/2}$及び AUC は 2.5μg を投与した被験者の 4 例中 2 例で、5.0μg を投与した被験者の 19 例中 9 例でのみ算出が可能であった。イロプロストは血漿中から速やかに消失し、2.5 及び 5.0μg を吸入投与したときの $t_{1/2}$の幾何平均値はそれぞれ 0.152 時間（9.1 分）及び 0.136 時間（8.2 分）であり、AUC の幾何平均値はそれぞれ 25.0 及び 45.9ng･h/L であった。

C_{max}の幾何平均値は、2.5 及び 5.0μg を投与した被験者でそれぞれ 56.7ng/L(4 例)及び 101ng/L（19 例）であった。2 例（2.5μg 及び 5.0μg 投与の各 1 例）では、吸入終了時点の 1 時点でのみ血漿中イロプロスト濃度が検出可能であったため、AUC（$0\text{-}t_{last}$）は算出されなかった。したがって、AUC（$0\text{-}t_{last}$）の要約統計量については、2.5μg を投与した被験者の 3 例及び 5.0μg を投与した被験者の 18 例で評価した。AUC（$0\text{-}t_{last}$）の幾何平均値はそれぞれ 12.4 及び 22.7ng･h/L であった。AUC（$0\text{-}t_{last}$）及び C_{max}の幾何 CV は 70～80％であり、用量にかかわらず個々の被験者間でこれらのパラメータのばらつきは大きかった。

AUC、AUC（0-t_{last}）、C_{max}は2.5～5.0μgの範囲で用量比例的に増加した。AUC/Dの幾何平均値は2.5及び5.0μgを投与した被験者でそれぞれ0.0100及び0.0092h/L、C_{max}/Dの幾何平均値はそれぞれ0.0227及び0.0201/Lであった。2.5μgを投与した被験者は4例及び5.0μgを投与した被験者は19例と被験者数は限られていたが、5.0μgを投与したときに得られた値を用量標準化した場合、いずれのパラメータでも2.5μgを投与したときの値の約90%であった。

表 2.7.6.20-15　第12週の吸入後におけるイロプロストの薬物動態パラメータ（SAF）

Parameter [Unit]	Iloprost 2.5μg n	Geom. Mean	Geom. SD	Geom. CV(%)	Min-Max	Iloprost 5.0μg n	Geom. Mean	Geom. SD	Geom. CV(%)	Min-Max
AUC [ng·h/L]	2	25.0	1.59	49.1	18.0-34.8	9	45.9	1.35	30.5	26.8-68.6
AUC(0-t_{last}) [ng·h/L]	3	12.4	1.99	77.7	6.1-24.2	18	22.7	1.88	69.8	6.4-60.9
AUC/D [h/L]	2	0.0100	1.59	49.1	0.0072-0.0139	9	0.0092	1.35	30.5	0.0054-0.014
AUC_{norm} [kg·h/L]	2	0.477	2.32	101.6	0.263-0.865	9	0.474	1.46	39.3	0.256-0.768
C_{max} [ng/L]	4	56.7	1.95	74.8	28.7-113.0	19	100.6	1.86	68.5	28.5-327.0
C_{max}/D [/L]	4	0.0227	1.95	74.8	0.0115-0.0452	19	0.0201	1.86	68.5	0.0057-0.0654
$C_{max,norm}$ [kg/L]	4	1.22	1.89	71.0	0.61-2.81	19	1.07	1.87	69.3	0.29-4.64
$t_{1/2}$ [h]	2	0.152	1.10	9.6	0.142-0.163	9	0.136	1.43	37.3	0.062-0.207
t_{max} [h]	4	0.092 [a]	-	-	0.05-0.23	19	0.150 [a]	-	-	0.10-0.22

AUC: area under the blood concentration-time curve, C_{max}: maximum concentration, CV: coefficient of variation, Geom.: geometric, Max: maximum, Min: minimum, SAF: Safety analysis set, SD: standard deviation, $t_{1/2}$: half-life period, t_{max}: maximum drug concentration time
Dose of study drug: dose per administration during blood sample collection

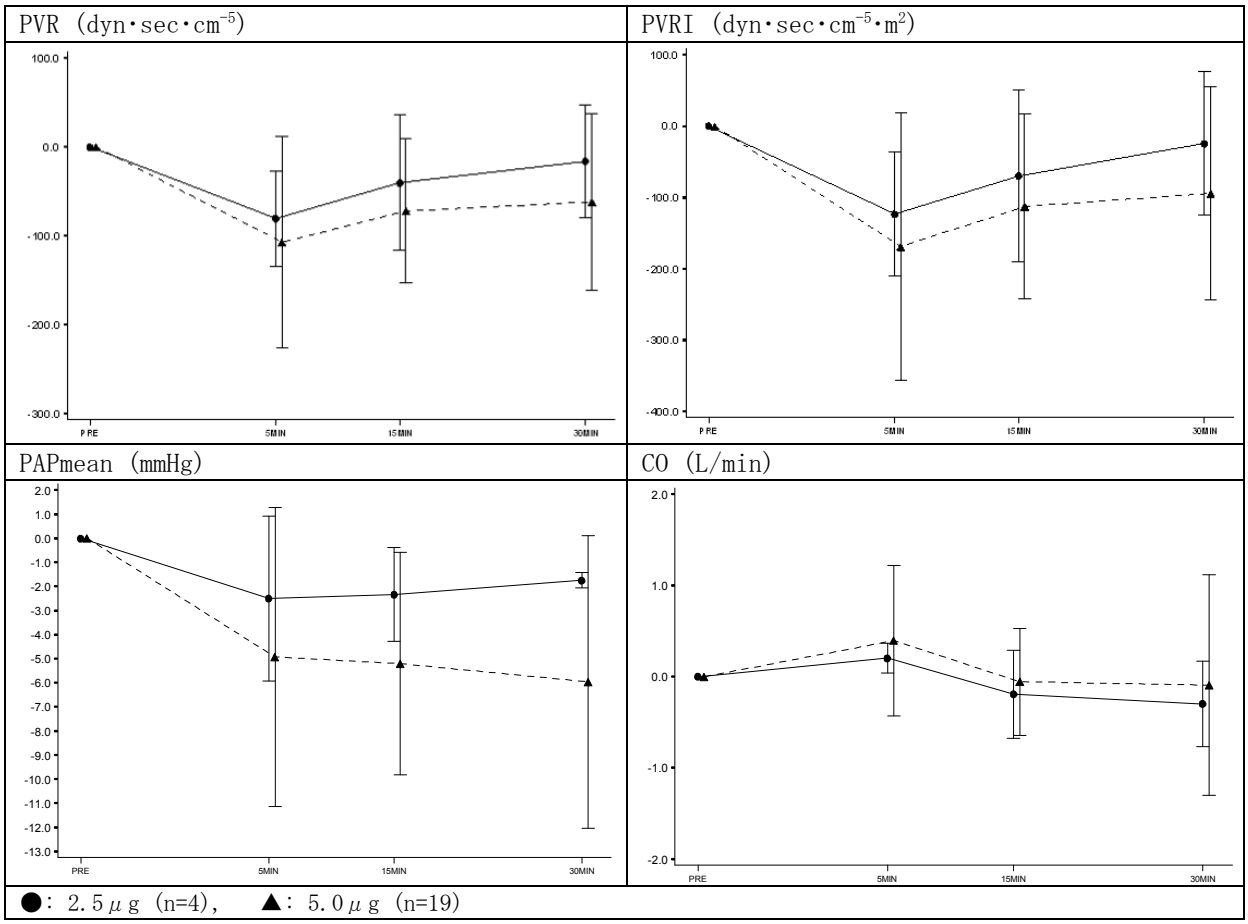
a.　Median

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

薬力学

第12週におけるイロプロスト吸入前及び吸入後のPVR、PVRI、PAPmean及び心拍出量の平均値の推移を、用量毎に図 2.7.6.20-4に示す。

イロプロストの吸入後、用量の増加に伴ってPVR、PVRI及びPAPmeanの低下度合も大きくなった。心拍出量にはほとんど変化がみられなかった（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.4.2/1, 14.4.2/2, 14.4.2/3, 14.4.2/4）。



CO: cardiac output, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, MIN: minutes, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index

Subjects who had both pre-inhalation and post-inhalation values were included.

Dose of study drug: dose per administration during blood sample collection

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

図 2.7.6.20-4　第 12 週における血行力学的パラメータの推移（平均値±SD）（SAF）

2.7.6.20.2.3　主要投与期における有効性の結果

2.7.6.20.2.3.1　有効性主要評価項目

本試験での主要評価項目は、PVR のベースラインから最終来院（第 12 週の吸入後、LOCF 法）までの変化量とした。なお、最終来院の集計では、第 12 週の測定値は得られなかった被験者について、規定外検査あるいは中止時検査として測定値が得られた場合に、その値を利用することを予定していたが、FAS を対象とした有効性評価に関して該当する被験者はいなかったため、本試験では第 12 週の結果と最終来院の結果は同一であった。

PVR のベースライン及び最終来院での値、並びに最終来院におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-16 に示す。各被験者における 6 分間歩行距離及び血行力学的パラメータを付表 2.7.6.20-1 及び付図 2.7.6.20-1 に示す。

PVR の平均値はベースラインでは 601.61dyn･sec･cm^{-5}、最終来院の吸入前では 594.56dyn･sec･cm^{-5} であった。最終来院の吸入後におけるベースラインからの変化量の平均値は、吸入後 5、15 及び 30 分でそれぞれ－109.18、－73.06 及び－60.34dyn･sec･cm^{-5} であった。ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は、－124.31dyn･sec･cm^{-5} であり、その 95%信頼区間は－176.80～－71.82dyn･sec･cm^{-5} であった。なお、最良値は吸入後 5、15 及び 30 分のうちの最小値とした。

ベースラインからの PVR の変化量の平均値の経時的な変化を図 2.7.6.20-5 に、PVR の被験者ごとの値の経時的な変化を図 2.7.6.20-6 に示す。

表 2.7.6.20-16　PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

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

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

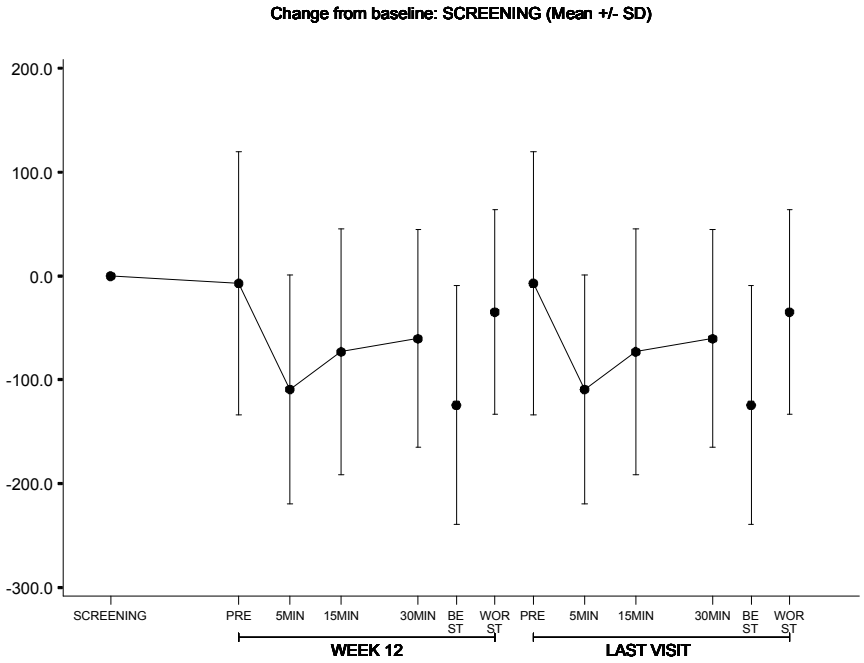
Last visit: last observed post-baseline measurement

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

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

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.1/1



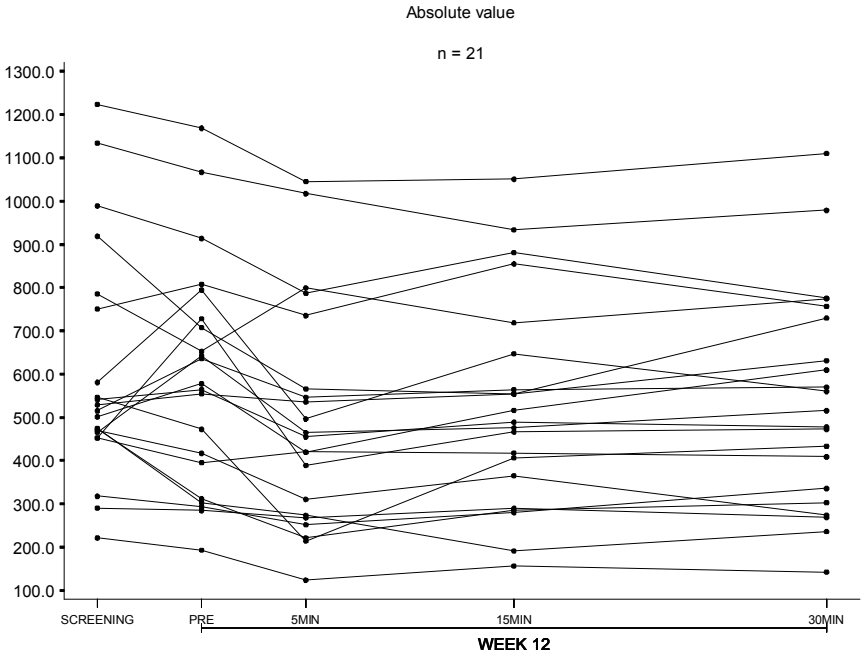
Last visit: last observed post-baseline measurement

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

Best: smallest value among 5, 15 and 30 MIN POST, Worst: largest value among 5, 15 and 30 MIN POST.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Figure 14.2.1/2

図 2.7.6.20-5 PVR（dyn･sec･cm^{-5}）の変化量の経時的な変化（平均値±標準偏差）－主要投与期（FAS）



引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Figure 14.2.1/1

図 2.7.6.20-6　PVR（dyn･sec･cm^{-5}）の被験者ごとの値の経時的な変化－主要投与期（FAS）

ベースラインから最終来院までの PVR の変化率の平均値及び中央値について追加解析した。ベースラインから最終来院までの PVR の変化率の最良値（平均値）は、－21.68％であった（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 16.1.9.4.2/1：追加解析）。

2.7.6.20.2.3.2　　有効性副次評価項目

2.7.6.20.2.3.2.1　　PVRI

PVRI のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-17 に示す。

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

表 2.7.6.20-17　PVRI（dyn·sec·cm^{-5}·m^2）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

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

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

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

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/1

2.7.6.20.2.3.2.2　　PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータ

PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータのベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-18 に示す。

イロプロスト吸入後のすべての評価時点において PAPmean の低下が認められ、ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は－6.75mmHg であった。心拍出量は吸入後 5 分に増加が認められ、ベースラインから最終来院までの変化量の最良値（平均値）は 0.62L/min であった。PCWP、平均右心房圧（RAPm）又は SVO_2 に大きな変化はみられなかった。平均全身動脈圧、全身血管抵抗（SVR）、全身血管抵抗係数（SVRI）は最終来院における吸入後のすべての評価時点で低下が認められ、心係数は各評価時点でベースラインとほぼ同様であった。

表 2.7.6.20-18 PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータのベースライン及び最終来院(第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
PAPmean (mmHg)									
Value at Visit									
Baseline		21	43.57	12.03	30.3	39.67	81.3		
Last visit	Pre	21	43.71	11.42	28.0	43.00	72.7		
	5min post	21	39.08	11.30	27.7	35.33	75.7		
	15min post	21	38.94	10.41	24.3	38.33	68.0		
	30min post	21	38.32	9.15	26.7	36.33	61.3		
	Best	21	36.83	9.43	24.3	35.33	61.3		
	Worst	21	40.81	11.05	29.3	38.33	75.7		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	0.14	6.91	-8.7	-1.33	21.0	-3.00	3.29
	5min post	21	-4.49	4.83	-15.3	-5.00	4.3	-6.69	-2.30
	15min post	21	-4.63	4.70	-13.3	-4.00	3.0	-6.77	-2.50
	30min post	21	-5.25	5.83	-20.0	-5.00	4.3	-7.91	-2.60
	Best	21	-6.75	5.50	-20.0	-6.33	2.3	-9.25	-4.24
	Worst	21	-2.76	3.98	-10.0	-2.33	4.3	-4.57	-0.95
CO (L/min)									
Value at Visit									
Baseline		21	5.18	1.65	2.8	4.84	10.6		
Last visit	Pre	21	5.33	2.04	3.2	4.99	12.1		
	5min post	21	5.68	2.24	3.2	5.08	12.9		
	15min post	21	5.23	2.04	2.9	4.54	12.4		
	30min post	21	5.19	2.14	3.1	4.54	11.8		
	Best	21	5.80	2.33	3.2	5.08	12.9		
	Worst	21	4.97	1.93	2.9	4.50	11.8		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	0.15	0.71	-1.0	0.24	1.5	-0.17	0.47
	5min post	21	0.50	1.11	-0.7	0.35	3.4	0	1.01
	15min post	21	0.05	0.96	-1.2	-0.07	2.1	-0.39	0.48
	30min post	21	0.01	1.34	-2.2	-0.09	4.9	-0.60	0.63
	Best	21	0.62	1.31	-0.7	0.35	4.9	0.02	1.22
	Worst	21	-0.21	0.96	-2.2	-0.37	2.1	-0.64	0.23

表 2.7.6.20-18 PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータのベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
PCWP (mmHg)									
Value at Visit									
Baseline		21	7.8	3.3	1	8.0	14		
Last visit	Pre	21	8.0	3.7	3	8.0	19		
	5min post	21	8.5	3.9	3	8.0	18		
	15min post	21	8.1	3.1	3	8.0	15		
	30min post	21	7.5	3.8	2	7.0	16		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	0.1	3.7	-9	0.0	8	-1.6	1.8
	5min post	21	0.7	4.0	-9	1.0	8	-1.1	2.5
	15min post	21	0.3	3.5	-9	1.0	6	-1.3	1.9
	30min post	21	-0.3	3.8	-9	0.0	6	-2.0	1.4
RAPm (mmHg)									
Value at Visit									
Baseline		21	4.86	3.38	0.0	5.00	13.0		
Last visit	Pre	21	4.62	2.82	0.0	4.00	10.0		
	5min post	21	4.29	2.78	-1.0	4.00	10.0		
	15min post	21	4.52	2.79	0.0	5.00	10.0		
	30min post	21	4.19	2.71	0.0	4.00	10.0		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-0.24	3.11	-7.0	1.00	5.0	-1.66	1.18
	5min post	21	-0.57	3.38	-7.0	-1.00	5.0	-2.11	0.97
	15min post	21	-0.33	3.37	-8.0	0.00	5.0	-1.87	1.20
	30min post	21	-0.67	3.37	-8.0	-1.00	4.0	-2.20	0.87
PAPsyst (mmHg)									
Value at Visit									
Baseline		21	74.8	19.2	47	75.0	134		
Last visit	Pre	21	74.7	19.0	46	69.0	120		
	5min post	21	66.6	19.3	46	62.0	125		
	15min post	21	64.4	17.5	43	59.0	110		
	30min post	21	64.4	16.4	40	63.0	96		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-0.1	11.4	-19	0.0	33	-5.3	5.1
	5min post	21	-8.2	7.9	-25	-9.0	7	-11.8	-4.6
	15min post	21	-10.4	7.9	-26	-10.0	4	-14.0	-6.8
	30min post	21	-10.4	10.3	-40	-9.0	2	-15.1	-5.7

表 2.7.6.20-18　PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータのベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
PAPdiast (mmHg)									
Value at Visit									
Baseline		21	28.0	9.5	17	25.0	55		
Last visit	Pre	21	28.2	9.0	12	28.0	49		
	5min post	21	25.3	8.5	17	22.0	51		
	15min post	21	26.2	7.8	12	24.0	47		
	30min post	21	25.3	7.2	17	23.0	45		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	0.3	6.1	-8	0.0	15	-2.5	3.1
	5min post	21	-2.6	6.3	-22	-2.0	7	-5.5	0.2
	15min post	21	-1.8	5.2	-12	-2.0	7	-4.1	0.6
	30min post	21	-2.7	6.6	-25	-2.0	7	-5.6	0.3
SVO_2 (%)									
Value at Visit									
Baseline		21	69.59	6.39	57.0	69.00	84.0		
Last visit	Pre	20	68.09	9.63	41.0	69.00	84.0		
	5min post	21	68.38	9.78	36.0	67.00	82.0		
	15min post	21	67.41	10.04	36.0	68.00	83.0		
	30min post	21	66.87	10.38	32.0	67.00	82.0		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	20	-1.73	6.37	-21.0	-0.50	8.0	-4.71	1.26
	5min post	21	-1.21	7.39	-26.0	0.00	11.0	-4.57	2.15
	15min post	21	-2.18	7.84	-26.0	-1.00	11.0	-5.74	1.39
	30min post	21	-2.71	7.58	-30.0	-2.00	10.0	-6.16	0.73
MAP (mmHg)									
Value at Visit									
Baseline		21	82.86	11.85	61.7	82.67	108.7		
Last visit	Pre	21	79.70	9.96	60.3	80.33	100.0		
	5min post	21	77.44	9.58	56.7	76.00	96.3		
	15min post	21	77.78	10.54	50.0	78.33	104.7		
	30min post	21	77.29	9.93	55.3	78.33	100.0		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-3.16	9.09	-21.7	-4.67	12.0	-7.30	0.98
	5min post	21	-5.41	10.27	-31.7	-4.67	18.7	-10.09	-0.74
	15min post	21	-5.08	6.67	-19.7	-4.67	7.0	-8.12	-2.04
	30min post	21	-5.57	7.87	-25.0	-4.67	8.0	-9.15	-1.99

表 2.7.6.20-18 PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータのベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
SVR (dyn･sec･cm^{-5})									
Value at Visit									
Baseline		21	1312.64	453.32	568.6	1243.68	2472.7		
Last visit	Pre	21	1255.38	430.90	511.8	1239.31	1971.3		
	5min post	21	1163.80	425.50	399.8	1161.71	1901.5		
	15min post	21	1247.97	430.97	446.9	1275.37	2109.2		
	30min post	21	1269.33	441.81	427.1	1259.74	2133.3		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-57.26	274.07	-572.5	-56.74	494.4	-182.02	67.50
	5min post	21	-148.83	325.24	-879.7	-72.97	418.6	-296.88	-0.79
	15min post	21	-64.67	302.03	-780.7	-98.46	452.3	-202.15	72.82
	30min post	21	-43.31	310.38	-733.9	-56.34	434.5	-184.59	97.98
SVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^{2})									
Value at Visit									
Baseline		21	2028.35	769.00	877.8	1919.72	4122.0		
Last visit	Pre	21	1923.92	679.80	782.6	1911.93	3193.7		
	5min post	21	1777.47	651.83	611.3	1729.79	3247.8		
	15min post	21	1904.33	641.07	683.4	1893.62	2983.6		
	30min post	21	1941.46	677.45	653.1	2051.33	3239.5		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	-104.43	442.05	-1006.9	-95.29	829.6	-305.65	96.79
	5min post	21	-250.88	531.65	-1461.7	-116.73	619.0	-492.88	-8.87
	15min post	21	-124.01	483.18	-1296.3	-143.81	759.5	-343.95	95.92
	30min post	21	-86.89	486.62	-1218.2	-83.14	729.9	-308.40	134.62

表 2.7.6.20-18　PVR、PVRI 以外の血行力学的パラメータのベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for mean change Lower	Upper
Cardiac index (L/min/m^2)									
Value at Visit									
Baseline		21	3.40	1.13	1.7	3.19	6.9		
Last visit	Pre	21	3.51	1.41	2.0	3.10	7.9		
	5min post	21	3.74	1.54	2.1	3.39	8.5		
	15min post	21	3.44	1.40	2.0	3.12	8.1		
	30min post	21	3.44	1.53	1.9	2.97	7.7		
Change from Baseline									
Last visit	Pre	21	0.12	0.47	-0.6	0.19	1.1	-0.10	0.33
	5min post	21	0.35	0.75	-0.4	0.20	2.5	0	0.69
	15min post	21	0.04	0.64	-0.7	-0.07	1.5	-0.25	0.34
	30min post	21	0.04	0.95	-1.5	-0.07	3.6	-0.39	0.47

CI: Confidence Interval, CO: cardiac output, FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward, MAP: mean arterial pressure, Max: maximum, Min: minimum, PAPdiast: diastolic pulmonary arterial pressure, PAPmean: mean pulmonary artery pressure, PAPsyst: systolic pulmonary arterial pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, RAPm: mean right atrial pressure, SD: standard deviation, SVO_2: mixed venous oxygen saturation, SVR: systemic vascular resistance, SVRI: systemic vascular resistance index

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/3, 14.2.2/5, 14.2.2/7, 14.2.2/9, 14.2.2/11, 14.2.2/13, 14.2.2/15, 14.2.2/25, 14.2.2/27, 14.2.2/29, 14.2.2/33

2.7.6.20.2.3.2.3　　6 分間歩行距離

6 分間歩行距離の各評価時点での値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-19 に、6 分間歩行距離のベースラインからの変化率（変化量÷ベースライン値×100）の要約を表 2.7.6.20-20 に示す。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離の平均値±SD は 403.3±77.1m であり、中央値は 428.0m であった。6 分間歩行距離の平均値は、第 4 週ではベースラインと比較して 5.8m 延長し、最終来院時では 36.0m 延長した（中央値ではそれぞれ 6.0 及び 39.0m の延長）。

6 分間歩行距離のベースラインからの変化率では、第 4 週において 6 分間歩行距離が短縮した被験者は 8 例（ベースライン値の 10%未満の短縮が 4 例、10%以上 20%未満の短縮が 4 例）、延長した被験者は 13 例（ベースライン値の 10%未満の延長が 10 例、10%以上 20%未満の延長が 2 例、20%以上の延長が 1 例）であった。最終来院では、6 分間歩行距離が短縮した被験者は 1 例（ベースライン値の 20%以上の短縮が 1 例）のみであり、20 例では 6 分間歩行距離の延長（ベースライン値の 10%未満の延長が 11 例、10%以上 20%未満の延長が 7 例、20%以上の延長が 2 例）が認められた。

表 2.7.6.20-19　6分間歩行距離（m）及びベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI for mean change Lower	95% CI for mean change Upper
Value at Visit								
Baseline	21	403.3	77.1	210	428.0	486		
Week 4	21	409.1	76.8	285	410.0	559		
Last visit	21	439.3	87.6	219	448.0	565		
Change from Baseline								
Week 4	21	5.8	46.9	-76	6.0	140		
Last visit	21	36.0	46.4	-103	39.0	150	14.9	57.1

CI: Confidence Interval, FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

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

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

表 2.7.6.20-20　6分間歩行距離の第4週及び最終来院（第12週、LOCF）におけるベースラインからの変化率（%）－主要投与期（FAS）

Percent change from baseline	Week 4 (N=21) n (%)	Last visit (N=21) n (%)
n	21 (100.0)	21 (100.0)
≤ -20%	0	1 (4.8)
> -20% to ≤ -10%	4 (19.0)	0
> -10% to < 0%	4 (19.0)	0
≥ 0% to < 10%	10 (47.6)	11 (52.4)
≥ 10% to < 20%	2 (9.5)	7 (33.3)
≥ 20%	1 (4.8)	2 (9.5)

FAS: full analysis set, LOCF: last observation carried forward

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/37

2.7.6.20.2.3.2.4　Borg CR 10スコア

Borg CR 10スコアの各評価時点での値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量を表2.7.6.20-21に示す。

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

表 2.7.6.20-21 Borg CR 10スコアの各評価時点での値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	3.33	1.69	0.5	3.00	6.0
Week 4	21	3.33	1.94	0.0	3.00	8.0
Last visit	21	3.26	2.06	0.0	4.00	8.0
Change from Baseline						
Week 4	21	0.00	1.13	-2.0	0.00	3.0
Last visit	21	-0.07	1.51	-4.0	0.00	3.0

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.2/39

2.7.6.20.2.3.2.5 NYHA/WHO機能分類

各評価時点でのNYHA/WHO機能分類を表 2.7.6.20-22に示す。

すべての被験者はベースラインのNYHA/WHO機能分類がクラスⅢであった(表 2.7.6.20-7)。最終来院では2例（9.5%）がクラスⅠに、11例（52.4%）がクラスⅡに改善し、8例（38.1%）はクラスⅢであった。

表 2.7.6.20-22 各評価時点でのNYHA/WHO機能分類－主要投与期（FAS）

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

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

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

各評価時点でのNYHA/WHO機能分類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2.7.6.20-23に示す。

最終来院までにNYHA/WHO機能分類が改善した被験者は13例（61.9%）であり、主要投与期を通してNYHA/WHO機能分類が悪化した被験者はいなかった。

表 2.7.6.20-23　各評価時点でのNYHA/WHO機能分類のベースラインからの変化〔カテゴリー別の被験者数（%）〕－主要投与期（FAS）

Visit NYHA/WHO class at Baseline	Iloprost (N=21) Improved n/N (%)	 Unchanged n/N (%)	 Deteriorated n/N (%)
Day 8			
Ⅲ	6/21 (28.6)	15/21 (71.4)	0
Total	6/21 (28.6)	15/21 (71.4)	0
Week 4			
Ⅲ	7/21 (33.3)	14/21 (66.7)	0
Total	7/21 (33.3)	14/21 (66.7)	0
Week 8			
Ⅲ	8/21 (38.1)	13/21 (61.9)	0
Total	8/21 (38.1)	13/21 (61.9)	0
Last visit			
Ⅲ	13/21 (61.9)	8/21 (38.1)	0
Total	13/21 (61.9)	8/21 (38.1)	0

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association, WHO: World Health Organization
Last visit: last observed post-baseline measurement
Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.
Improved: improvement at least one NYHA/WHO class compared with baseline
Deteriorated: deterioration at least one NYHA/WHO class compared with baseline
引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/43

2.7.6.20.2.3.2.6　NT-proBNP

NT-proBNP の各評価時点での値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量を表2.7.6.20-24に示す。

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

表 2.7.6.20-24 NT-proBNP（pg/mL）の各評価時点での値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	462.88	678.45	39.0	229.00	2940.0
Week 4	21	494.60	832.82	71.8	233.00	3230.0
Last visit	21	451.66	727.50	47.9	194.00	3220.0
Change from Baseline						
Week 4	21	31.71	261.01	-346.0	15.00	990.0
Last visit	21	-11.22	114.54	-235.0	-13.00	280.0

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.2/45

2.7.6.20.2.3.2.7 EQ-5D 質問票スコア

EQ-5D（descriptive health profile）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-25 に示す。

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

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

表 2.7.6.20-25 EQ-5D（descriptive health profile）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	0.8264	0.1175	0.620	0.8140	1.000
Last visit	21	0.8584	0.1411	0.620	0.8500	1.000
Change from Baseline						
Last visit	21	0.0320	0.1236	-0.192	0.0000	0.311

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.2.2/47

EQ-5D〔visual analogue scale（VAS）〕のベースライン及び最終来院での値、並びに最終来院におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-26 に示す。

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

ベースラインにおける EQ-5D（VAS）の平均値は 80.1、中央値は 80.0 であり、最終来院における平均値は 69.6、中央値は 71.0 であった。最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－10.5、中央値は－10.0 であり、悪化が認められた（表 2.7.6.20-26）。なお、被験者番号 200010002 では、第 12 週の EQ-5D（VAS）を 60 ではなく、誤って 6 と入力されていることが判明した（Errata list, 5.3.5.2.1　PH-37850/Section 16.1.9.2）。

表 2.7.6.20-26　EQ-5D（visual analogue scale）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	80.1	11.3	60	80.0	96
Last visit [a]	21	69.6	23.2	6 [a]	71.0	100
Change from Baseline						
Last visit [a]	21	-10.5	19.8	-54	-10.0	28

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

a: For Subject 200010002, EQ-5D (visual analogue scale) value at Week 12 was input as 6, instead of 60, by error (Errata list, 5.3.5.2.1　PH-37850/Section 16.1.9.2).

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/49

2.7.6.20.2.3.2.8　　LPH 質問票スコア

LPH（total score）は 21 項目の質問に対する回答〔それぞれ 0（最良）から 5（最悪）で回答〕の合計として算出される。したがって、LPH（total score）は 0 から 105 の範囲となり、全体の結果として 0 が最良の値、105 が最悪の値となる。LPH（physical score）は質問 2、3、4、5、6、7、12 及び 13 の回答の合計として算出され、LPH（emotional score）は質問 17、18、19、20 及び 21 の回答の合計として算出される。

LPH（total score）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-27 に示す。

ベースラインにおける LPH（total score）の平均値は 17.6、中央値は 15.0 であり、最終来院における平均値は 15.4、中央値は 13.0 であった。最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－2.2、中央値は－2.0 であった。

表 2.7.6.20-27　LPH（total score）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	17.6	10.9	2	15.0	47
Last visit	21	15.4	13.1	0	13.0	44
Change from Baseline						
Last visit	21	-2.2	11.4	-22	-2.0	23

FAS: full analysis set, LPH: Living with Pulmonary Hypertension, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/51

LPH（emotional score）のベースライン及び最終来院での値、並びに最終来院におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-28 に示す。

ベースラインにおける LPH（emotional score）の平均値は 4.8、中央値は 4.0 であった。最終来院における平均値は 3.6、中央値は 2.0 であり、最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－1.2、中央値は－1.0 であった。

表 2.7.6.20-28　LPH（emotional score）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	4.8	3.9	0	4.0	16
Last visit	21	3.6	3.9	0	2.0	13
Change from Baseline						
Last visit	21	-1.2	3.2	-9	-1.0	5

FAS: full analysis set, LPH: Living with Pulmonary Hypertension, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/53

LPH（physical score）のベースライン及び最終来院での値、並びに最終来院におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-29 に示す。

ベースラインにおける LPH（physical score）の平均値は 9.2、中央値は 8.0 であった。最終来院における平均値は 8.2、中央値は 7.0 であり、最終来院におけるベースラインからの変化量の平均値は－1.0、中央値は 0 であった。

表 2.7.6.20-29　LPH（physical score）のベースライン及び最終来院（第 12 週、LOCF）での値、並びに最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	21	9.2	4.7	1	8.0	20
Last visit	21	8.2	6.4	0	7.0	23
Change from Baseline						
Last visit	21	-1.0	5.7	-11	0	10

FAS: full analysis set, LPH: Living with Pulmonary Hypertension, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/55

2.7.6.20.2.3.2.9　　臨床的悪化までの期間

主要投与期に臨床的悪化が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/57）。本試験における臨床的悪化の定義は 2.7.6.20.1 を参照。

2.7.6.20.2.3.2.10　　死亡

主要投与期に死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/59）。

2.7.6.20.2.3.2.11　　肺又は心肺移植の必要性

主要投与期に肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/60）。

2.7.6.20.2.3.3　部分集団解析

2.7.6.20.2.3.3.1　PVR

主要評価項目である PVR について、年齢区分別（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満）、PAH 分類別（IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH）、PAH 特異的治療薬の併用別（未治療／ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤による治療／ERA のみによる治療／PDE5 阻害薬のみによる治療／ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤による治療）、維持用量別（2.5μg／5.0μg）、及びベースラインの PVR 別（500dyn･sec･cm^{-5}未満／500dyn･sec･cm^{-5}以上：追加解析）の部分集団解析の結果を表 2.7.6.20-30 に示す。

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

表 2.7.6.20-30　部分集団別の PVR（dyn･sec･cm^{-5}）のベースライン値及び最終来院におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

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

表 2.7.6.20-30 部分集団別の PVR（dyn･sec･cm－5）のベースライン値及び最終来院におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

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

CI: Confidence Interval, ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, PAH: Pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, PVR: pulmonary vascular resistance, SD: standard deviation

Maintenance dose: First dose per inhalation at Day 2

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

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

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

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

2.7.6.20.2.3.3.2　PVRI

副次評価項目である PVRI について、年齢区分別（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満）、PAH 分類別（IPAH 又は HPAH／結合組織病に伴う PAH／その他の PAH）、PAH 特異的治療薬の併用別（未治療／ERA 又は PDE5 阻害薬のいずれか 1 剤による治療／ERA のみによる治療／PDE5 阻害薬のみによる治療／ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤による治療）、維持用量別（2.5μg／5.0μg）、及びベースラインの PVR 別（500dyn･sec･cm^{-5}未満／500dyn･sec･cm^{-5}以上：追加解析）の部分集団解析の結果を表 2.7.6.20-31 に示す。

PVRI のベースラインから最終来院（吸入後）までの変化量の最良値は、PAH 分類別及び PAH 特異的治療薬の併用別を含むすべての部分集団において一貫して低下がみられた。なお、維持用量別の部分集団における PVRI のベースラインからの変化量は、「5.0μg」の部分集団（18 例）では「2.5μg」の部分集団（3 例）よりやや大きく低下し、それぞれの変化量の平均値は－211.77 及び－92.28dyn･sec･cm^{-5}･m^2であった。

表 2.7.6.20-31　部分集団別の PVRI(dyn･sec･cm^{-5}･m^{2})のベースライン値及び最終来院におけるベースラインからの変化量－主要投与期(FAS)

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

表 2.7.6.20-31 部分集団別の PVRI（dyn･sec･cm－5･m2）のベースライン値及び最終来院におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

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

CI: Confidence Interval, ERA: endothelin receptor antagonist, FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, PAH: Pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

Maintenance dose: First dose per inhalation at Day 2

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

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

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

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

2.7.6.20.2.3.3.3　6分間歩行距離

6分間歩行距離について、年齢区分別（65歳未満／65歳以上75歳未満）、PAH分類別（IPAH又はHPAH／結合組織病に伴うPAH／その他のPAH）、PAH特異的治療薬の併用別（未治療／ERA又はPDE5阻害薬のいずれか1剤による治療／ERAのみによる治療／PDE5阻害薬のみによる治療／ERAとPDE5阻害薬の2剤による治療）、維持用量別（2.5μg／5.0μg）、及びベースラインのPVR別（500dyn・sec・cm^{-5}未満／500dyn・sec・cm^{-5}以上：追加解析）の部分集団解析の結果を表2.7.6.20-32に示す。

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

表 2.7.6.20-32　部分集団別の 6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）

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

表 2.7.6.20-32 表 2.7.6.20-32　部分集団別の 6 分間歩行距離（m）のベースライン値及び最終来院（第 12 週、LOCF）におけるベースラインからの変化量－主要投与期（FAS）（続き）

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

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

Maintenance dose: First dose per inhalation at Day 2

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

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

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

2.7.6.20.2.4　　長期投与（52 週間）における有効性の結果

2.7.6.20.2.4.1　　6 分間歩行距離

長期継続投与期では、6 分間歩行距離の評価は第 52 週のみに実施した。

6 分間歩行距離の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-33 に、6 分間歩行距離のベースラインからの変化率（変化量÷ベースライン値×100）の要約を表 2.7.6.20-34 に示す。

6 分間歩行距離の平均値±SD（中央値）は、第 52 週では 443.1±69.4m（452.0m）、長期継続投与期の最終来院では 443.9±89.7m（450.5m）であった。ベースラインからの変化量の平均値は、第 52 週では 36.7m、長期継続投与期の最終来院では 38.6m であった。いずれの値も主要投与期の最終来院時の値とほぼ同様であった。

6 分間歩行距離のベースラインからの変化率では、第 52 週に 6 分間歩行距離が短縮した被験者は 2／17 例、延長した被験者は 15／17 例であった。長期継続投与期の最終来院では、6 分間歩行距離が短縮した被験者は 4／22 例、延長した被験者は 18／22 例であった。

表 2.7.6.20-33　6 分間歩行距離(m)及びベースラインからの変化量－長期投与(52 週間)(L-SAF)

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

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/1

表 2.7.6.20-34　6分間歩行距離の第52週及び長期継続投与期の最終来院におけるベースラインからの変化率（%）－長期投与（52週間）（L-SAF）

Percent change from baseline	Week 52 (N=22) n (%)	Last visit (N=22) n (%)
n	17 (100.0)	22 (100.0)
≤ -20%	0	0
> -20% to ≤ -10%	0	2 (9.1)
> -10% to < 0%	2 (11.8)	2 (9.1)
≥ 0% to < 10%	9 (52.9)	9 (40.9)
≥ 10% to < 20%	3 (17.6)	4 (18.2)
≥ 20%	3 (17.6)	5 (22.7)

L-SAF: long-term safety analysis set

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/3

2.7.6.20.2.4.2　Borg CR 10スコア

長期継続投与期では、Borg CR 10の評価は第52週のみに実施した。

Borg CR 10スコアの値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-35に示す。

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

表 2.7.6.20-35　Borg CR 10スコアの値及びベースラインからの変化量－長期投与（52週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	22	3.50	1.75	0.5	3.50	6.0
Week 12	22	3.57	1.95	0.0	4.00	8.0
Week 52	17	3.06	1.64	0.0	3.00	6.0
Last visit	22	2.98	1.72	0.0	3.00	6.0
Change from Baseline						
Week 12	22	0.07	1.32	-4.0	0.00	3.0
Week 52	17	-0.29	1.52	-4.5	0.00	3.0
Last visit	22	-0.52	1.67	-4.5	0.00	3.0

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/4

2.7.6.20.2.4.3　NYHA/WHO機能分類

長期継続投与期では、NYHA/WHO機能分類の評価は第16週、第28週、第40週及び第52週に実施した。

NYHA/WHO 機能分類を表 2.7.6.20-36 に示す。

長期継続投与期の最終来院では 3 例（13.6%）がクラスⅠに、7 例（31.8%）がクラスⅡに改善し、12 例（54.5%）はクラスⅢであった。

表 2.7.6.20-36　NYHA/WHO 機能分類－長期投与（52 週間）（L-SAF）

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

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/5

NYHA/WHO 機能分類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 2.7.6.20-37 に示す。

長期継続投与期の最終来院までに NYHA/WHO 機能分類が改善した被験者は 10 例（45.5%）であり、試験期間（第 52 週まで）を通して NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して悪化した被験者はいなかった。

表 2.7.6.20-37 NYHA/WHO 機能分類のベースラインからの変化〔カテゴリー別の被験者数（%）〕 －長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit NYHA/WHO class at Baseline	Iloprost (N=22) Improved n/N (%)	Unchanged n/N (%)	Deteriorated n/N (%)
Week 12			
Ⅲ	14/22 (63.6)	8/22 (36.4)	0
Total	14/22 (63.6)	8/22 (36.4)	0
Week 16			
Ⅲ	11/22 (50.0)	11/22 (50.0)	0
Total	11/22 (50.0)	11/22 (50.0)	0
Week 28			
Ⅲ	8/18 (44.4)	10/18 (55.6)	0
Total	8/18 (44.4)	10/18 (55.6)	0
Week 40			
Ⅲ	9/18 (50.0)	9/18 (50.0)	0
Total	9/18 (50.0)	9/18 (50.0)	0
Week 52			
Ⅲ	7/17 (41.2)	10/17 (58.8)	0
Total	7/17 (41.2)	10/17 (58.8)	0
Last visit			
Ⅲ	10/22 (45.5)	12/22 (54.5)	0
Total	10/22 (45.5)	12/22 (54.5)	0

L-SAF: long-term safety analysis set, NYHA: New York Heart Association, WHO: World Health Organization
Last visit: last observed post-baseline measurement
Subjects who had both baseline and post-baseline values were included.
Improved: improvement at least one NYHA/WHO class compared with baseline
Deteriorated: deterioration at least one NYHA/WHO class compared with baseline
引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.2/6

2.7.6.20.2.4.4 NT-proBNP

長期継続投与期では、NT-proBNP の評価は第 28 週及び第 52 週に実施した。

NT-proBNP の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-38 に示す。

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

表 2.7.6.20-38　NT-proBNP（pg/mL）の値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	22	522.61	729.66	39.0	223.00	2940.0
Week 12	22	534.63	831.52	47.9	205.00	3220.0
Week 28	18	469.56	633.89	48.4	150.50	2380.0
Week 52	16	291.63	251.92	32.3	212.00	779.0
Last visit	22	407.62	513.13	32.3	278.00	2380.0
Change from Baseline						
Week 12	22	12.02	167.36	-235.0	-9.25	580.0
Week 28	18	65.80	238.68	-310.0	21.95	687.0
Week 52	16	-42.20	333.36	-1089.0	-13.70	441.0
Last visit	22	-114.99	531.62	-2042.0	-13.70	500.0

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/7

2.7.6.20.2.4.5　　EQ-5D 質問票スコア

長期継続投与期では、EQ-5D 質問票スコアの評価は第 52 週のみに実施した。

EQ-5D（descriptive health profile）の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-39 に示す。

第 52 週における EQ-5D（descriptive health profile）の平均値は 0.8244、中央値は 0.8480 であり、ベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0.0192 及び 0.0000 であった。長期継続投与期の最終来院における平均値は 0.8208、中央値は 0.8310 であり、ベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 0.0134 及び 0.0000 であった。いずれの値も主要投与期の最終来院時の値とほぼ同様であった。

表 2.7.6.20-39　EQ-5D（descriptive health profile）の値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	22	0.8075	0.1282	0.620	0.8140	1.000
Week 12	22	0.8335	0.1463	0.620	0.8310	1.000
Week 52	17	0.8244	0.1378	0.587	0.8480	1.000
Last visit	22	0.8208	0.1328	0.587	0.8310	1.000
Change from Baseline						
Week 12	22	0.0260	0.1179	-0.192	0.0000	0.311
Week 52	17	0.0192	0.1355	-0.296	0.0000	0.244
Last visit	22	0.0134	0.1305	-0.296	0.0000	0.244

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/8

EQ-5D（VAS）の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-40 に示す。

第 52 週における EQ-5D（VAS）の平均値は 74.9、中央値は 80.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－0.5、中央値は 0.0 であった。長期継続投与期の最終来院における平均値は 70.4、中央値は 80.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－6.3、中央値は－0.5 であった。EQ-5D（VAS）では、主要投与期の最終来院と同様にベースラインからの悪化が認められたが、主要投与期と長期継続投与期の最終来院の結果はほぼ同様であった。

表 2.7.6.20-40　EQ-5D（visual analogue scale）の値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	22	76.7	16.7	35	80.0	96
Week 12	22	67.9	19.5	35	70.0	100
Week 52	17	74.9	20.0	30	80.0	98
Last visit	22	70.4	22.8	14	80.0	98
Change from Baseline						
Week 12	22	-8.8	15.0	-35	-7.0	15
Week 52	17	-0.5	10.8	-30	0.0	15
Last visit	22	-6.3	18.0	-66	-0.5	15

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

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/9

2.7.6.20.2.4.6　　LPH 質問票スコア

長期継続投与期では、LPH 質問票スコアの評価は第 52 週のみに実施した。

LPH（total score）の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-41 に示す。

第 52 週における LPH（total score）の平均値は 20.2、中央値は 23.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－1.2、中央値は－4.0 であった。長期継続投与期の最終来院における平均値は 19.4、中央値は 22.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－1.2、中央値は－2.0 であった。いずれの値も主要投与期の最終来院時の値とほぼ同様であった。

表 2.7.6.20-41　LPH（total score）の値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	22	20.5	14.8	2	16.5	57
Week 12	22	17.0	13.2	0	17.0	44
Week 52	17	20.2	14.8	1	23.0	50
Last visit	22	19.4	14.5	0	22.0	50
Change from Baseline						
Week 12	22	-3.5	12.6	-30	-2.5	23
Week 52	17	-1.2	13.8	-28	-4.0	38
Last visit	22	-1.2	13.2	-28	-2.0	38

LPH: Living with Pulmonary Hypertension, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/10

LPH（emotional score）の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-42 に示す。

第 52 週における LPH（emotional score）の平均値は 5.4、中央値は 6.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－0.8、中央値は－1.0 であった。長期継続投与期の最終来院における平均値は 4.9、中央値は 3.5 であり、ベースラインからの変化量の平均値は－0.9、中央値は－1.0 であった。

表 2.7.6.20-42　LPH（emotional score）の値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	22	5.7	4.9	0	4.0	18
Week 12	22	3.9	4.0	0	2.5	13
Week 52	17	5.4	5.0	0	6.0	15
Last visit	22	4.9	4.7	0	3.5	15
Change from Baseline						
Week 12	22	-1.9	3.9	-10	-1.0	5
Week 52	17	-0.8	4.2	-10	-1.0	9
Last visit	22	-0.9	4.0	-10	-1.0	9

LPH: Living with Pulmonary Hypertension, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/11

LPH（physical score）の値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-43 に示す。

第 52 週における LPH（physical score）の平均値は 11.1、中央値は 11.0 であり、ベースラインからの変化量の平均値は 0.3、中央値は－2.0 であった。長期継続投与期の最終来院における平均値は 10.7、中央値は 10.5 であり、ベースラインからの変化量の平均値は 0.1、中央値は－1.5 であった。

表 2.7.6.20-43　LPH（physical score）の値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit						
Baseline	22	10.6	6.7	1	8.5	29
Week 12	22	9.1	6.6	0	8.0	23
Week 52	17	11.1	7.9	1	11.0	28
Last visit	22	10.7	7.7	0	10.5	28
Change from Baseline						
Week 12	22	-1.5	6.0	-11	-1.0	10
Week 52	17	0.3	6.3	-6	-2.0	21
Last visit	22	0.1	6.5	-12	-1.5	21

LPH: Living with Pulmonary Hypertension, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

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

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/12

2.7.6.20.2.4.7　　臨床的悪化までの時間

長期投与（52 週間）において、臨床的悪化が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.2/13）。

2.7.6.20.2.4.8　　死亡

長期投与（52 週間）において、死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.2/15）。

2.7.6.20.2.4.9　　肺又は心肺移植の必要性

長期投与（52 週間）において、肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった（5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.2/16）。

2.7.6.20.2.5　　主要投与期における安全性の結果

主要投与期の安全性はSAF（27例）を対象として評価した。

本試験では、治験薬の投与開始後から最終投与後30日目までに発現、又は悪化した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 16.1 を用いてコード化した。有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」又は「関連あり」で判定した。

2.7.6.20.2.5.1　　有害事象の要約

主要投与期におけるTEAEの要約を表 2.7.6.20-44 に示す。

主要投与期において、TEAEは27例中25例（92.6%）に発現し、治験薬と関連のあるTEAEは20例（74.1%）に発現した。TEAEの重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度のTEAEはみられなかった。

主要投与期に死亡した被験者はいなかった。重篤なTEAEは2例（7.4%）に認められ、うち1例では治験薬と関連のある事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（7.4%）に認められた。

表 2.7.6.20-44　TEAEの要約－主要投与期（SAF）

	Iloprost (N=27)
Number of subjects (%) with TEAE	
Any AE	25 (92.6)
Any study drug-related AE	20 (74.1)
Any AE related to procedures required by the protocol	4 (14.8)
Maximum intensity for any AE	
Missing	0
Mild	21 (77.8)
Moderate	4 (14.8)
Severe	0
Maximum intensity for study drug-related AE	
Missing	0
Mild	18 (66.7)
Moderate	2 (7.4)
Severe	0
AE-with outcome death	0
Any SAE	2 (7.4)
Any Study drug-related SAE	1 (3.7)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	2 (7.4)
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/2

2.7.6.20.2.5.2　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

主要投与期に発現したTEAEを表 2.7.6.20-45に示す。また、重症度別のTEAEを付表2.7.6.20-4に示す。

主要投与期において、TEAEは27例中25例（92.6%）に発現した。発現割合が20%以上の器官別大分類は、神経系障害（48.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（33.3%）、胃腸障害（29.6%）及び血管障害（22.2%）であった。

発現割合が10%以上のTEAEは、頭痛（37.0%）、咳嗽（18.5%）、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各11.1%）であった。

表 2.7.6.20-45　TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		25 (92.6)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (3.7)**
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (3.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (3.7)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (3.7)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (3.7)**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**8 (29.6)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	3 (11.1)
Nausea	悪心	2 (7.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (14.8)**
Fatigue	疲労	1 (3.7)
Feeling hot	熱感	1 (3.7)
Malaise	倦怠感	1 (3.7)
Pyrexia	発熱	1 (3.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (18.5)**
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (11.1)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.7)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (3.7)**
Injury	損傷	1 (3.7)
Investigations	**臨床検査**	**3 (11.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.7)**
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (7.4)**
Arthralgia	関節痛	1 (3.7)
Back pain	背部痛	1 (3.7)
Pain in jaw	顎痛	1 (3.7)

表 2.7.6.20-45 TEAE－主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (48.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (3.7)
Headache	頭痛	10 (37.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (3.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (3.7)**
Dysuria	排尿困難	1 (3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**9 (33.3)**
Cough	咳嗽	5 (18.5)
Dysphonia	発声障害	1 (3.7)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3.7)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.7)
Hypoxia	低酸素症	1 (3.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (3.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.7)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)
Tracheal disorder	気管障害	1 (3.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**5 (18.5)**
Dermatitis	皮膚炎	1 (3.7)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (3.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.7)
Rash	発疹	1 (3.7)
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (22.2)**
Flushing	潮紅	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	1 (3.7)

MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities, SAF: safety analysis set, SOC: system organ class, TEAE: treatment-emergent adverse event

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/3

2.7.6.20.2.5.3 治験薬と関連のあるTEAE

主要投与期に発現した治験薬と関連のあるTEAEを表 2.7.6.20-46に示す。

主要投与期において、治験薬と関連のあるTEAEは27例中20例（74.1%）に発現した。発現割合が20%以上の器官別大分類は、神経系障害（48.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（29.6%）、胃腸障害（25.9%）及び血管障害（22.2%）であった。

発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（37.0%）、咳嗽（14.8%）、腹部不快感、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%）であった。

表 2.7.6.20-46　治験薬と関連のある TEAE－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one drug-related TEAE		20 (74.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (25.9)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	2 (7.4)
Nausea	悪心	2 (7.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (7.4)**
Fatigue	疲労	1 (3.7)
Feeling hot	熱感	1 (3.7)
Investigations	**臨床検査**	**3 (11.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.7)**
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (3.7)**
Pain in jaw	顎痛	1 (3.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (48.1)**
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (3.7)
Headache	頭痛	10 (37.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**8 (29.6)**
Cough	咳嗽	4 (14.8)
Hypoxia	低酸素症	1 (3.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (3.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)
Tracheal disorder	気管障害	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (7.4)**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (3.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (22.2)**
Flushing	潮紅	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	1 (3.7)

MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities, SAF: safety analysis set, SOC: system organ class, TEAE: treatment-emergent adverse event

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/4

2.7.6.20.2.5.4　　死亡

主要投与期に死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.20.2.5.5　　重篤な有害事象

主要投与期に発現した重篤な TEAE を表 2.7.6.20-47 に示す。

重篤な TEAE は 7.4%（2／27 例）で報告され、1 例（被験者番号 200010001）では頭痛が、別の 1 例（被験者番号 200050001）では急性心筋梗塞が発現した。

被験者 200010001 は第 1 日に頭痛を発現した。本事象により入院したため、重篤な TEAE と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断した。転帰は「未回復」であった。その後、長期継続投与期（第 112 日）に「回復」が確認された（表 2.7.6.20-71）。

被験者 200050001 では第 78 日の治験薬投与中止後に、一般診療での左心及び右心カテーテル検査が施行された。その後、胸部症状及び心電図の変化が認められ、急性心筋梗塞（右室枝分岐部分の閉塞）を発現した。治験責任（分担）医師は、右室枝分岐部分の閉塞はカテーテル検査の合併症であると考え、治験薬との因果関係を否定した。本事象により入院したため、重篤な TEAE と判断された。本事象の重症度は中等度で、転帰は「回復」であった。

重篤な TEAE を発現した被験者の詳細を付表 2.7.6.20-7 に示す。

表 2.7.6.20-47　重篤な TEAE の一覧－主要投与期（SAF）

Subject ID /Race /Sex /Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 16.1)	Dose on AE onset day	Intensity	TEAE	Relative day of AE /Duration (days)	Related to study drug	Action taken with study treatment	Outcome of AE
200010001 /Asian /Female /37	Headache 頭痛	2.5μg/ 5.0μg	Mild	Yes	1/-	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED [a]
200050001 /Asian /Female /40	Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	5.0μg	Moderate	Yes	78/15	No	NA	RECOVERED /RESOLVED

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, NA: not applicable, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Relative day is the day relative to the start of study drug.

a: 本事象は長期継続投与期（第 112 日）に回復が確認された。

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.2/4

2.7.6.20.2.5.6　　治験薬の投与中止に至った有害事象

主要投与期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.20-48 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象（TEAE）は 7.4%（2／27 例）に発現した。1 例（被験者番号 200080001）では浮動性めまいが発現し、治験薬と関連のある TEAE であった。別の 1 例（被験者番号 200150004）では呼吸困難が発現し、治験薬と関連のない TEAE であった。いずれの事象も重篤ではなく、未治療で消失した。

表 2.7.6.20-48 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧－主要投与期（SAF）

Subject ID /Race /Sex /Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 16.1)	TEAE	Intensity	Related to study drug /protocol -required procedure	SAE	Relative day of onset/ Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of AE	Outcome of AE
200080001 /Asian /Female /68	Dizziness 浮動性めまい	Yes	Mild	Yes/No	No	1/58	DRUG WITHDRAWN	NONE	RECOVERED /RESOLVED
200150004 /Asian /Female /53	Dyspnoea 呼吸困難	Yes	Mild	No/No	No	10/21	DRUG WITHDRAWN	NONE	RECOVERED /RESOLVED

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE: serious adverse event, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication)

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.2/2

2.7.6.20.2.5.7 注目する有害事象

注目する有害事象として、出血性事象、局所刺激症状、低血圧事象、失神、頻脈及び血小板減少症について、TEAE の解析を行った（各事象に含まれる基本語は、5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/29 に示す）。

2.7.6.20.2.5.7.1 出血性事象

主要投与期に発現した出血性事象を表 2.7.6.20-49 に示す。

出血性事象は 3 例（11.1%）に発現し、その内訳は、結膜出血、鼻出血及び皮下出血がそれぞれ 1 例（3.7%）であった。治験薬と関連のある出血性事象は、1 例（3.7%）に発現した皮下出血のみであった。

表 2.7.6.20-49 出血性事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		All TEAE (N=27) n (%)	Drug-related TEAE (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		3 (11.1)	1 (3.7)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (3.7)**	**0**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (3.7)**	**0**
Epistaxis	鼻出血	1 (3.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (3.7)**	**1 (3.7)**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (3.7)	1 (3.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, SOC: system organ class, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/40, Table 14.3.1/46

2.7.6.20.2.5.7.2 局所刺激症状

主要投与期に発現した局所刺激症状を表 2.7.6.20-50 に示す。

局所刺激症状は 8 例（29.6%）に発現し、発現割合が 5%以上の事象は咳嗽（18.5%）及び口腔咽頭不快感（7.4%）であった。治験薬と関連のある局所刺激症状は 6 例（22.2%）に発現し、発現割合が 5%以上の事象は咳嗽（14.8%）及び口腔咽頭不快感（7.4%）であった。

表 2.7.6.20-50 局所刺激症状－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		All TEAE (N=27) n (%)	Drug-related TEAE (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		8 (29.6)	6 (22.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (25.9)**	**6 (22.2)**
Cough	咳嗽	5 (18.5)	4 (14.8)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)	2 (7.4)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (3.7)**	**0**
Rash	発疹	1 (3.7)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, SOC: system organ class, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/37, Table 14.3.1/43

2.7.6.20.2.5.7.3　　低血圧事象

主要投与期に発現した低血圧事象を表 2.7.6.20-51 に示す。

低血圧事象は 4 例（14.8%）に発現し、その内訳は血圧低下が 3 例（11.1%）、低血圧が 1 例（3.7%）であった。いずれも治験薬と関連のある事象であった。

表 2.7.6.20-51　低血圧事象－主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		All TEAE (N=27) n (%)	Drug-related TEAE (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		4 (14.8)	4 (14.8)
Investigations	**臨床検査**	**3 (11.1)**	**3 (11.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)	3 (11.1)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (3.7)**	**1 (3.7)**
Hypotension	低血圧	1 (3.7)	1 (3.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, SOC: system organ class, TEAE: treatment-emergent adverse event

A subject is counted only once within each preferred term or any safety topic.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/38, Table 14.3.1/44

2.7.6.20.2.5.7.4　　失神

主要投与期に失神は発現しなかった。

2.7.6.20.2.5.7.5　　頻脈

主要投与期に頻脈の発現はなかった。

2.7.6.20.2.5.7.6　　血小板減少症

主要投与期に血小板減少症は発現しなかった。

2.7.6.20.2.5.8　　部分集団解析

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合について、年齢区分、PAH の臨床分類、PAH 特異的治療薬の併用、維持用量及びベースラインのクレアチニンクリアランス別の部分集団解析を行った。TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合を表 2.7.6.20-52 に、各事象の発現割合を付表 2.7.6.20-8～付表 2.7.6.20-17 に、部分集団別に示す。また、全体集団で最もよくみられた TEAE である頭痛及び咳嗽の発現割合について、各部分集団における頭痛及び咳嗽の発現割合を表 2.7.6.20-53 に示す。

年齢区分

TEAE の発現割合は、65 歳未満の部分集団では 91.7%（22／24 例）、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では 100.0%（3／3 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、65 歳未満の部分集団では 70.8%（17／24 例）、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では 100.0%（3／3 例）であった。65 歳以上の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。

PAH の臨床分類別

TEAE の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 90.0%（18／20 例）、結合組織病に伴う PAH が 100.0%（5／5 例）、その他の PAH が 100.0%（2／2 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、IPAH 又は HPAH が 75.0%（15／20 例）、結合組織病に伴う PAH が 80.0%（4／5 例）、その他の PAH が 50.0%（1／2 例）であった。結合組織病に伴う PAH 及びその他の PAH の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。

頭痛及び咳嗽の発現割合について、IPAH 又は HPAH、及び結合組織病に伴う PAH の間に顕著な違いはみられなかった。イロプロストの薬理学的特性から予想される、低血圧事象（血圧低下又は低血圧）を発現した被験者数も、いずれの部分集団でも少なかった。

PAH 特異的治療薬の併用別

2 剤併用以外の部分集団の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。

頭痛及び咳嗽の発現割合について、2 剤併用で他の部分集団に比べ、特に高くなる傾向もみられなかった。低血圧事象（血圧低下又は低血圧）を発現した被験者数も、いずれの部分集団でも少なかった（低血圧が 2 剤併用の 1 例に、血圧低下が未治療の 1 例及び 2 剤併用の 2 例に発現）。失神はいずれの部分集団でも認められなかった。各部分集団で発現した TEAE の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。

維持用量別

TEAE の発現割合は、2.5μｇの部分集団では 100.0%（4／4 例）、5.0μｇの部分集団では 91.3%（21／23 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、2.5μｇの部分集団では 100.0%（4／4 例）、5.0μｇの部分集団では 69.6%（16／23 例）であった。2.5μｇの部分集団の被験者数が少なく、部分集団間の比較は困難であるが、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合に用量による上昇は認められなかった。

頭痛は 2.5μｇの部分集団ではみられなかったが、5.0μｇの部分集団では 43.5%（10／23 例）に発現した。咳嗽の発現割合はそれぞれ 50.0%（2／4 例）、13.0%（3／23 例）であった。2.5

μgの部分集団（4例）のうち、血圧低下が2例（50.0%）、低血圧が1例（25.0%）にみられた。いずれの事象も第1日に発現し、2例では1回用量が5.0μgから2.5μgに減量された。5.0μgの部分集団(23例)では血圧低下が1例(4.3%)にみられ、低血圧は認められなかった(5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/24, Section 16.2.5, Section 16.2.7）。

クレアチニンクリアランス別

TEAEの発現割合は、クレアチニンクリアランスが50超～80mL/minの部分集団では90.0%（9／10例）、80mL/min超の部分集団では93.3%（14／15例）であった。また、治験薬と関連のあるTEAEの発現割合は、50超～80mL/minの部分集団では60.0%（6／10例）、80mL/min超の部分集団では86.7%（13／15例）であった。クレアチニンクリアランスが50超～80mL/min及び80mL/min超の部分集団間に、TEAE及び治験薬と関連のあるTEAEの全体の発現割合に大きな違いは認められなかった。

頭痛及び咳嗽の発現割合について、50超～80mL/min及び80mL/min超の部分集団間に顕著な違いはみられなかった。なお、30超～50mL/minの部分集団の1例では、TEAEとして倦怠感、糖尿病及び頭痛(いずれも軽度)が発現し、このうち糖尿病及び頭痛は治験薬と関連のあるTEAEであった。低血圧事象（血圧低下又は低血圧）を発現した被験者数も、いずれの部分集団でも少なかった。

表 2.7.6.20-52　TEAE及び治験薬と関連のあるTEAEの部分集団別発現割合－主要投与期（SAF）

Subgroup		TEAEs n/N (%)	Drug-related TEAEs n/N (%)
	All	25/27 (92.6)	20/27 (74.1)
Age Group	< 65 years	22/24 (91.7)	17/24 (70.8)
	≥ 65 - < 75 years	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
Type of PAH	Idiopathic/Heritable	18/20 (90.0)	15/20 (75.0)
	Connective tissue disease	5/5 (100.0)	4/5 (80.0)
	Other forms	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)
Type of Pre-treatment	Naïve	3/3 (100.0)	2/3 (66.7)
	ERA or PDE5i	5/5 (100.0)	4/5 (80.0)
	ERA alone	3/3 (100.0)	2/3 (66.7)
	PDE5i alone	2/2 (100.0)	2/2 (100.0)
	ERA and PDE5i	17/19 (89.5)	14/19 (73.7)
Maintenance dose	2.5μg	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)
	5.0μg	21/23 (91.3)	16/23 (69.6)
Creatinine clearance at baseline	> 30 to ≤ 50 mL/min	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
	> 50 to ≤ 80 mL/min	9/10 (90.0)	6/10 (60.0)
	> 80 mL/min	14/15 (93.3)	13/15 (86.7)
	Missing	1/1 (100.0)	0/1

ERA: endothelin receptor antagonist, PAH: pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Maintenance dose for statistical analysis: First dose per inhalation at Day 2.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/2, Table 14.3.1/17, Table 14.3.1/18, Table 14.3.1/19, Table 14.3.1/20, Table 16.1.9.4.3/1

表 2.7.6.20-53　頭痛及び咳嗽の部分集団別発現割合－主要投与期（SAF）

Subgroup		Headache n/N (%)	Cough n/N (%)
	All	10/27 (37.0)	5/27 (18.5)
Age Group	< 65 years	9/24 (37.5)	3/24 (12.5)
	≥ 65 - < 75 years	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)
Type of PAH	Idiopathic/Heritable	9/20 (45.0)	3/20 (15.0)
	Connective tissue disease	1/5 (20.0)	1/5 (20.0)
	Other forms	0/2	1/2 (50.0)
Type of Pre-treatment	Naïve	1/3 (33.3)	0/3
	ERA or PDE5i	2/5 (40.0)	2/5 (40.0)
	ERA alone	0/3	1/3 (33.3)
	PDE5i alone	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)
	ERA and PDE5i	7/19 (36.8)	3/19 (15.8)
Maintenance dose	2.5μg	0/4	2/4 (50.0)
	5.0μg	10/23 (43.5)	3/23 (13.0)
Creatinine clearance at baseline	> 30 to ≤ 50 mL/min	1/1 (100.0)	0/1
	> 50 to ≤ 80 mL/min	3/10 (30.0)	1/10 (10.0)
	> 80 mL/min	6/15 (40.0)	4/15 (26.7)
	Missing	0/1	0/1

ERA: endothelin receptor antagonist, PAH: pulmonary arterial hypertension, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event

Maintenance dose for statistical analysis: First dose per inhalation at Day 2.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/3, Table 14.3.1/21, Table 14.3.1/22, Table 14.3.1/23, Table 14.3.1/24, Table 16.1.9.4.3/2

2.7.6.20.2.5.9　　臨床検査値

臨床検査（血液学的、生化学的、凝固系、尿）の各パラメータの平均値に関して、主要投与期を通して特に変化は認められなかった。

血液学的パラメータについて、異常高値の発現割合（ベースライン時に基準値範囲内又は基準値下限未満の値が、治験薬投与開始後に異常高値を示した被験者の割合）及び異常低値の発現割合（ベースライン時に基準値範囲内又は基準値上限を超える値が、治験薬投与開始後に異常低値を示した被験者の割合）を表 2.7.6.20-54 に示す。

異常高値の発現割合が 20%を超えた血液学的パラメータは、好中球（52.6%）及び単球（45.8%）であった。また、異常低値の発現割合が 20%を超えた血液学的パラメータは、好塩基球（50.0%）、リンパ球（41.2%）及びヘマトクリット（26.1%）であった。

血液生化学的パラメータについて、異常高値及び異常低値の発現割合を表 2.7.6.20-55 に示す。

異常高値の発現割合が 20%を超えた血液生化学的パラメータは、血糖（33.3%）及び乳酸脱水素酵素（LDH）（33.3%）であり、異常低値の発現割合が 20%を超えた血液生化学的パラメータはなかった。

凝固系パラメータについて、異常高値及び異常低値の発現割合を表 2.7.6.20-56 に示す。

異常高値の発現割合が 20%を超えた凝固系パラメータは、プロトロンビン時間の国際標準化比（PT-INR）（22.2%）であり、異常低値の発現割合が 20%を超えた凝固系パラメータはなかった。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、好中球、血小板数、AST、ALT、ALP、ビリルビン及びクレアチニンについて、追加解析を実施した〔5.3.5.2.1　PH-37850/Table 16.1.9.5.1/1～16.1.9.5.1/4（追加解析）〕。

ヘマトクリット、ヘモグロビン及び好中球について、基準値下限の 0.75 倍未満の値を示した被験者はいなかった。血小板数では基準値下限の 0.75 倍未満の値を示した被験者は 2 例であった。これら 2 例の血小板数（基準値下限に対する比）について、1 例（被験者番号 200150007）では投与前が 0.76 倍、最低値が 0.60 倍（第 12 週）であり、他の 1 例（被験者番号 200170001）では投与前が 0.54 倍、最低値が 0.50 倍（第 4 週）であった。AST、ALT、ALP 及びビリルビンについて、基準値上限の 3 倍を超える値を示した被験者はいなかった。また、クレアチニンについて、基準値上限の 1.5 倍を超える値を示した被験者もいなかった。

表 2.7.6.20-54　治験薬投与下で発現した血液学的パラメータの異常高値及び異常低値の発現割合－主要投与期（SAF）

	Iloprost (N=27)	
HEMATOLOGY Laboratory variable (Unit)	Above normal n/Den (%)	Below normal n/Den (%)
Hematocrit (%)	0/24	6/23 (26.1)
Hemoglobin (g/dL)	1/26 (3.8)	3/20 (15.0)
Erythrocytes (T/L)	1/23 (4.3)	1/21 (4.8)
Leukocytes (GIGA/L)	1/22 (4.5)	4/20 (20.0)
Neutrophils/Leukocytes (%)	10/19 (52.6)	3/24 (12.5)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	1/26 (3.8)	7/17 (41.2)
Monocytes/Leukocytes (%)	11/24 (45.8)	2/21 (9.5)
Eosinophils/Leukocytes (%)	3/21 (14.3)	3/16 (18.8)
Basophils/Leukocytes (%)	2/25 (8.0)	1/2 (50.0)
Platelets (GIGA/L)	1/26 (3.8)	0/18

SAF: safety analysis set, Den: denominator

treatment-emergent unplanned visits were included.

For high laboratory abnormalities, the denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline were not included in the denominator. The numerator (n) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

For low laboratory abnormalities, the denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline were not included in the denominator. The numerator (n) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.4/39, 14.3.4/40

表 2.7.6.20-55 治験薬投与下で発現した血液生化学的パラメータの異常高値及び異常低値の発現割合－主要投与期（SAF）

	Iloprost (N=27)	
GENERAL CHEMISTRY Laboratory variable (Unit)	Above normal n/Den (%)	Below normal n/Den (%)
Glucose (mg/dL)	7/21 (33.3)	0/23
Urate (mg/dL)	2/21 (9.5)	2/25 (8.0)
Calcium (mg/dL)	0/24	3/22 (13.6)
Sodium (mmol/L)	0/26	0/25
Potassium (mmol/L)	0/26	2/25 (8.0)
Chloride (mmol/L)	4/24 (16.7)	0/26
Creatinine (mg/dL)	2/21 (9.5)	1/26 (3.8)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	2/25 (8.0)	2/25 (8.0)
Protein (g/dL)	2/23 (8.7)	3/19 (15.8)
Albumin (g/dL)	1/26 (3.8)	3/18 (16.7)
C Reactive Protein (mg/dL)	4/21 (19.0)	-
Aspartate Aminotransferase (U/L)	2/25 (8.0)	0/26
Alanine Aminotransferase (U/L)	0/26	1/26 (3.8)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	1/25 (4.0)	0/24
Lactate Dehydrogenase (U/L)	5/15 (33.3)	0/25
Alkaline Phosphatase (U/L)	0/24	0/26
Bilirubin (mg/dL)	1/25 (4.0)	0/26
Creatine Kinase (U/L)	1/25 (4.0)	3/22 (13.6)

SAF: safety analysis set, Den: denominator

treatment-emergent unplanned visits were included.

For high laboratory abnormalities, the denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline were not included in the denominator. The numerator (n) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

For low laboratory abnormalities, the denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline were not included in the denominator. The numerator (n) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.4/41, 14.3.4/42

表 2.7.6.20-56　治験薬投与下で発現した凝固系パラメータの異常高値及び異常低値の発現割合－主要投与期（SAF）

	Iloprost (N=27)	
COAGULATION Laboratory variable (Unit)	Above normal n/Den (%)	Below normal n/Den (%)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	2/ 9 (22.2)	1/12 (8.3)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) [a]	2/19 (10.5)	1/15 (6.7)

SAF: safety analysis set, Den: denominator

treatment-emergent unplanned visits were included.

For high laboratory abnormalities, the denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline were not included in the denominator. The numerator (n) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

For low laboratory abnormalities, the denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline were not included in the denominator. The numerator (n) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

a: For Subject 200150001, 200150002, 200150003, 200150004, 200150006 and 200150007, prothrombin time values had been entered in place of activated partial thromboplastin time values by error (Errata list).

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.4/43, Table 14.3.4/44

2.7.6.20.2.5.10　その他の観察項目

2.7.6.20.2.5.10.1　血圧及び脈拍数

イロプロスト吸入前の収縮期血圧の値(平均値)は、第1日から第12週までほぼ同様であった。ベースラインと第1日のイロプロスト吸入前の収縮期血圧の平均値に約6mmHgの差がみられたが、理由は不明である。

第12週において、ベースラインからの収縮期血圧の変化量の平均値は、イロプロスト吸入前で－7.2mmHg、吸入後で－12.7mmHgであった（表 2.7.6.20-57、表 2.7.6.20-58）。

イロプロスト吸入前の拡張期血圧の値(平均値)は、第1日から第12週までほぼ同様であった。第 12 週において、ベースラインからの拡張期血圧の変化量の平均値は、イロプロスト吸入前で－5.0mmHg、吸入後で－10.4mmHgであった（表 2.7.6.20-59、表 2.7.6.20-60）。

イロプロスト吸入前の脈拍数の値（平均値）は、第1日から第12週までほぼ同様であった。第1日において、イロプロスト吸入直後に脈拍数の平均値に増加が認められ、吸入後15分で吸入前のレベルまで回復した。第12週のイロプロスト吸入後の脈拍数の、ベースラインからの変化量の平均値は 3.0bpm であり、第 12 週の吸入前からの変化量の平均値は 2.7bpm であった（表 2.7.6.20-61及び表 2.7.6.20-62）。

第 1 日目において、各吸入直後に収縮期血圧及び拡張期血圧は低下し（各吸入前値から、収縮期血圧は－9.6～－2.8mmHg、拡張期血圧は－9.7～－3.8mmHg)、脈拍数は増加したが(3.3～5.3bpm)、

各吸入後 15 分でほぼ吸入前のレベルまで回復した（表 2.7.6.20-58、表 2.7.6.20-60 及び表 2.7.6.20-62）。

表 2.7.6.20-57　収縮期血圧（mmHg）の各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		27	111.7	15.9	86	106.0	155
Day 1	Pre 1st	27	105.8	11.6	85	107.0	128
	0min post 1st	27	103.0	18.9	73	102.0	159
	15min post 1st	27	102.7	13.9	87	99.0	141
	Pre 2nd	27	102.1	10.8	83	103.0	124
	0min post 2nd	27	92.5	12.2	66	92.0	116
	15min post 2nd	27	100.7	9.5	85	102.0	124
	Pre 3rd	24	102.4	12.0	82	102.5	128
	0min post 3rd	24	96.5	13.7	72	95.5	125
	15min post 3rd	24	101.8	12.0	81	101.5	140
Day 8		27	108.1	15.6	82	104.0	140
Week 4	Pre	24	108.5	15.3	81	107.0	142
	Post	24	104.0	16.6	77	103.5	154
Week 8		24	108.2	12.5	89	105.5	136
Week 12	Pre	23	105.5	19.0	80	104.0	166
	Post	23	100.0	17.2	80	97.0	156
Follow-up		5	105.6	9.3	96	105.0	115
Last visit		27	101.1	16.3	80	98.0	156
Change from Baseline							
Day 1	Pre 1st	27	-5.9	14.8	-34	-9.0	15
	0min post 1st	27	-8.7	17.6	-54	-5.0	26
	15min post 1st	27	-9.0	11.8	-33	-10.0	16
	Pre 2nd	27	-9.6	13.2	-42	-7.0	9
	0min post 2nd	27	-19.2	16.1	-61	-17.0	6
	15min post 2nd	27	-11.0	12.1	-34	-12.0	8
	Pre 3rd	24	-7.5	14.5	-44	-6.5	14
	0min post 3rd	24	-13.4	15.7	-41	-13.5	19
	15min post 3rd	24	-8.1	14.2	-34	-10.0	34
Day 8		27	-3.6	12.2	-38	-3.0	16
Week 4	Pre	24	-3.8	12.3	-30	-5.0	24
	Post	24	-8.2	11.1	-31	-11.0	12
Week 8		24	-4.0	12.5	-38	1.0	12
Week 12	Pre	23	-7.2	10.6	-30	-6.0	18
	Post	23	-12.7	11.7	-38	-11.0	5
Follow-up		5	-1.6	9.3	-15	3.0	8
Last visit		27	-10.6	12.2	-38	-10.0	8

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.1/1

表 2.7.6.20-58　収縮期血圧（mmHg）の各評価時点での測定値及び各投与前値からの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Day 1	Pre 1st	27	105.8	11.6	85	107.0	128
	0min post 1st	27	103.0	18.9	73	102.0	159
	15min post 1st	27	102.7	13.9	87	99.0	141
	Pre 2nd	27	102.1	10.8	83	103.0	124
	0min post 2nd	27	92.5	12.2	66	92.0	116
	15min post 2nd	27	100.7	9.5	85	102.0	124
	Pre 3rd	24	102.4	12.0	82	102.5	128
	0min post 3rd	24	96.5	13.7	72	95.5	125
	15min post 3rd	24	101.8	12.0	81	101.5	140
Week 4	Pre	24	108.5	15.3	81	107.0	142
	Post	24	104.0	16.6	77	103.5	154
Week 12	Pre	23	105.5	19.0	80	104.0	166
	Post	23	100.0	17.2	80	97.0	156
Change from pre-inhalation							
Day 1	Pre 1st						
	0min post 1st	27	-2.8	15.9	-26	-4.0	31
	15min post 1st	27	-3.1	11.5	-27	-5.0	28
	Pre 2nd						
	0min post 2nd	27	-9.6	11.7	-37	-9.0	13
	15min post 2nd	27	-1.4	9.3	-18	-2.0	15
	Pre 3rd						
	0min post 3rd	24	-5.9	12.0	-28	-4.0	15
	15min post 3rd	24	-0.5	13.5	-22	-1.0	30
Week 4	Pre						
	Post	24	-4.4	10.3	-24	-5.5	18
Week 12	Pre						
	Post	23	-5.5	8.9	-26	-4.0	11

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.1/4

表 2.7.6.20-59 拡張期血圧（mmHg）の各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		27	67.3	12.5	46	67.0	104
Day 1	Pre 1st	27	65.7	10.7	49	65.0	92
	0min post 1st	27	61.9	14.8	42	58.0	97
	15min post 1st	27	61.5	11.9	44	59.0	94
	Pre 2nd	27	61.3	11.3	43	60.0	93
	0min post 2nd	27	51.6	9.9	32	51.0	70
	15min post 2nd	27	61.2	10.2	42	58.0	80
	Pre 3rd	24	62.0	10.9	40	62.0	88
	0min post 3rd	24	56.8	11.7	38	55.5	81
	15min post 3rd	24	60.7	9.8	47	60.0	83
Day 8		27	65.4	10.0	44	68.0	80
Week 4	Pre	24	65.0	11.5	40	64.5	87
	Post	24	60.3	10.6	39	60.0	78
Week 8		24	61.9	8.6	51	59.5	77
Week 12	Pre	23	63.0	13.5	36	63.0	96
	Post	23	57.7	12.4	41	55.0	94
Follow-up		5	67.8	10.4	55	64.0	80
Last visit		27	59.6	12.8	41	56.0	94
Change from Baseline							
Day 1	Pre 1st	27	-1.6	11.7	-28	-1.0	16
	0min post 1st	27	-5.4	13.9	-40	-6.0	31
	15min post 1st	27	-5.8	11.1	-39	-6.0	17
	Pre 2nd	27	-6.0	9.4	-31	-4.0	22
	0min post 2nd	27	-15.7	11.2	-43	-13.0	2
	15min post 2nd	27	-6.1	13.3	-43	-2.0	21
	Pre 3rd	24	-5.2	12.0	-35	-6.5	20
	0min post 3rd	24	-10.4	14.6	-42	-11.5	22
	15min post 3rd	24	-6.5	13.5	-41	-4.0	24
Day 8		27	-2.0	11.3	-36	-2.0	17
Week 4	Pre	24	-2.8	12.9	-29	-2.0	26
	Post	24	-7.4	10.9	-31	-7.5	11
Week 8		24	-5.8	10.6	-34	-6.5	9
Week 12	Pre	23	-5.0	8.7	-28	-5.0	16
	Post	23	-10.4	9.1	-33	-11.0	14
Follow-up		5	3.8	11.2	-9	5.0	20
Last visit		27	-7.7	10.9	-33	-8.0	20

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.1/2

表 2.7.6.20-60 拡張期血圧（mmHg）の各評価時点での測定値及び各投与前値からの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Day 1	Pre 1st	27	65.7	10.7	49	65.0	92
	0min post 1st	27	61.9	14.8	42	58.0	97
	15min post 1st	27	61.5	11.9	44	59.0	94
	Pre 2nd	27	61.3	11.3	43	60.0	93
	0min post 2nd	27	51.6	9.9	32	51.0	70
	15min post 2nd	27	61.2	10.2	42	58.0	80
	Pre 3rd	24	62.0	10.9	40	62.0	88
	0min post 3rd	24	56.8	11.7	38	55.5	81
	15min post 3rd	24	60.7	9.8	47	60.0	83
Week 4	Pre	24	65.0	11.5	40	64.5	87
	Post	24	60.3	10.6	39	60.0	78
Week 12	Pre	23	63.0	13.5	36	63.0	96
	Post	23	57.7	12.4	41	55.0	94
Change from pre-inhalation							
Day 1	Pre 1st						
	0min post 1st	27	-3.8	10.8	-19	-4.0	34
	15min post 1st	27	-4.2	7.2	-20	-5.0	6
	Pre 2nd						
	0min post 2nd	27	-9.7	8.8	-28	-6.0	1
	15min post 2nd	27	-0.1	7.4	-20	1.0	14
	Pre 3rd						
	0min post 3rd	24	-5.2	8.8	-25	-5.0	11
	15min post 3rd	24	-1.3	8.2	-20	-1.0	13
Week 4	Pre						
	Post	24	-4.7	6.1	-18	-5.0	6
Week 12	Pre						
	Post	23	-5.3	5.2	-16	-5.0	5

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.1/5

表 2.7.6.20-61 脈拍数（bpm）の各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		27	73.9	11.1	53	75.0	91
Day 1	Pre 1st	27	72.2	12.8	52	71.0	102
	0min post 1st	27	75.5	12.9	57	75.0	107
	15min post 1st	27	70.7	13.0	50	68.0	103
	Pre 2nd	27	70.3	11.1	52	70.0	93
	0min post 2nd	27	75.6	10.6	56	75.0	98
	15min post 2nd	27	70.4	11.7	49	71.0	96
	Pre 3rd	24	74.6	11.0	57	72.5	93
	0min post 3rd	24	78.3	9.7	61	75.5	96
	15min post 3rd	24	73.3	11.4	54	75.0	96
Day 8		27	75.9	14.6	57	76.0	129
Week 4	Pre	24	75.5	13.5	55	72.0	96
	Post	24	78.2	13.5	55	79.5	106
Week 8		24	79.6	11.9	60	76.0	108
Week 12	Pre	23	73.3	14.2	56	70.0	107
	Post	23	76.0	14.1	56	76.0	103
Follow-up		5	82.8	20.1	63	84.0	113
Last visit		27	77.5	15.4	56	77.0	113
Change from Baseline							
Day 1	Pre 1st	27	-1.7	13.8	-36	-2.0	21
	0min post 1st	27	1.6	13.6	-31	4.0	21
	15min post 1st	27	-3.3	12.7	-35	-4.0	15
	Pre 2nd	27	-3.6	11.2	-31	-1.0	15
	0min post 2nd	27	1.7	11.4	-28	4.0	23
	15min post 2nd	27	-3.6	11.3	-33	-2.0	12
	Pre 3rd	24	-0.8	12.5	-28	-0.5	18
	0min post 3rd	24	3.0	10.6	-21	3.0	21
	15min post 3rd	24	-2.1	11.0	-32	-0.5	13
Day 8		27	2.0	13.9	-25	3.0	39
Week 4	Pre	24	2.3	12.4	-24	3.5	21
	Post	24	5.0	15.1	-25	7.5	31
Week 8		24	6.4	13.9	-22	6.0	42
Week 12	Pre	23	0.3	13.4	-30	0.0	23
	Post	23	3.0	14.0	-32	5.0	33
Follow-up		5	4.6	14.1	-10	7.0	23
Last visit		27	3.6	13.9	-32	5.0	33

bpm: beats per minute, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.1/3

表 2.7.6.20-62　脈拍数（bpm）の各評価時点での測定値及び各投与前値からの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Day 1	Pre 1st	27	72.2	12.8	52	71.0	102
	0min post 1st	27	75.5	12.9	57	75.0	107
	15min post 1st	27	70.7	13.0	50	68.0	103
	Pre 2nd	27	70.3	11.1	52	70.0	93
	0min post 2nd	27	75.6	10.6	56	75.0	98
	15min post 2nd	27	70.4	11.7	49	71.0	96
	Pre 3rd	24	74.6	11.0	57	72.5	93
	0min post 3rd	24	78.3	9.7	61	75.5	96
	15min post 3rd	24	73.3	11.4	54	75.0	96
Week 4	Pre	24	75.5	13.5	55	72.0	96
	Post	24	78.2	13.5	55	79.5	106
Week 12	Pre	23	73.3	14.2	56	70.0	107
	Post	23	76.0	14.1	56	76.0	103
Change from pre-inhalation							
Day 1	Pre 1st						
	0min post 1st	27	3.3	9.2	-12	3.0	39
	15min post 1st	27	-1.6	7.4	-11	-3.0	25
	Pre 2nd						
	0min post 2nd	27	5.3	7.2	-15	5.0	18
	15min post 2nd	27	0.1	6.7	-20	1.0	13
	Pre 3rd						
	0min post 3rd	24	3.7	7.0	-9	3.0	16
	15min post 3rd	24	-1.3	6.4	-14	-1.0	12
Week 4	Pre						
	Post	24	2.8	8.9	-21	3.0	17
Week 12	Pre						
	Post	23	2.7	10.7	-27	4.0	33

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.1/6

2.7.6.20.2.5.10.2　酸素飽和度

ベースラインの酸素飽和度の平均値は 96.9%であり、第 12 週におけるイロプロスト吸入前及び最終来院時における吸入後の酸素飽和度の平均値はそれぞれ 95.9%及び 96.4%であった。主要投与期中に、酸素飽和度に臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.6.20-63 及び表 2.7.6.20-64）。

表 2.7.6.20-63　酸素飽和度（%）の各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		27	96.9	2.3	91	97.0	100
Day 1	Pre 1st	27	96.0	2.9	87	97.0	100
	0min post 1st	27	96.8	2.4	91	98.0	100
	15min post 1st	27	95.6	2.7	89	96.0	99
	Pre 2nd	27	96.3	2.5	90	97.0	100
	0min post 2nd	27	96.8	2.4	90	98.0	100
	15min post 2nd	27	95.1	3.1	88	95.0	99
	Pre 3rd	24	96.5	2.8	87	98.0	99
	0min post 3rd	24	97.1	2.0	90	98.0	99
	15min post 3rd	24	96.2	2.5	90	97.0	99
Day 8		27	96.0	2.9	85	97.0	100
Week 4	Pre	24	96.2	3.3	84	97.0	100
	Post	24	96.3	2.9	88	97.5	100
Week 8		24	96.0	2.8	86	97.0	99
Week 12	Pre	23	95.9	3.2	86	97.0	99
	Post	23	96.3	2.3	90	97.0	99
Follow-up		5	97.6	3.0	93	99.0	100
Last visit		27	96.4	2.4	90	97.0	100
Change from Baseline							
Day 1	Pre 1st	27	-0.8	1.8	-7	-1.0	2
	0min post 1st	27	0	2.0	-5	0.0	4
	15min post 1st	27	-1.3	1.8	-5	-1.0	1
	Pre 2nd	27	-0.5	1.5	-5	-1.0	2
	0min post 2nd	27	0	2.4	-5	0.0	6
	15min post 2nd	27	-1.8	1.9	-6	-2.0	1
	Pre 3rd	24	-0.7	1.6	-4	-1.0	3
	0min post 3rd	24	-0.1	1.8	-5	-0.5	4
	15min post 3rd	24	-1.0	1.5	-5	-1.0	1
Day 8		27	-0.8	3.0	-10	-1.0	6
Week 4	Pre	24	-0.6	3.1	-11	0.0	4
	Post	24	-0.5	2.4	-7	-0.5	6
Week 8		24	-0.8	2.7	-9	-1.0	4
Week 12	Pre	23	-1.0	3.2	-9	-1.0	6
	Post	23	-0.6	2.4	-5	-1.0	4
Follow-up		5	0.6	1.7	-2	1.0	2
Last visit		27	-0.4	2.4	-5	0.0	4

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.2/1

表 2.7.6.20-64　酸素飽和度（%）の各評価時点での測定値及び各投与前値からの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Day 1	Pre 1st	27	96.0	2.9	87	97.0	100
	0min post 1st	27	96.8	2.4	91	98.0	100
	15min post 1st	27	95.6	2.7	89	96.0	99
	Pre 2nd	27	96.3	2.5	90	97.0	100
	0min post 2nd	27	96.8	2.4	90	98.0	100
	15min post 2nd	27	95.1	3.1	88	95.0	99
	Pre 3rd	24	96.5	2.8	87	98.0	99
	0min post 3rd	24	97.1	2.0	90	98.0	99
	15min post 3rd	24	96.2	2.5	90	97.0	99
Week 4	Pre	24	96.2	3.3	84	97.0	100
	Post	24	96.3	2.9	88	97.5	100
Week 12	Pre	23	95.9	3.2	86	97.0	99
	Post	23	96.3	2.3	90	97.0	99
Change from pre-inhalation							
Day 1	Pre 1st						
	0min post 1st	27	0.8	1.6	-3	1.0	4
	15min post 1st	27	-0.4	1.6	-4	0.0	3
	Pre 2nd						
	0min post 2nd	27	0.5	1.8	-3	0.0	5
	15min post 2nd	27	-1.3	1.3	-5	-1.0	0
	Pre 3rd						
	0min post 3rd	24	0.6	1.8	-1	0.0	7
	15min post 3rd	24	-0.3	1.4	-3	0.0	3
Week 4	Pre						
	Post	24	0.0	2.3	-4	0.0	7
Week 12	Pre						
	Post	23	0.4	1.9	-3	0.0	5

Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.2/2

2.7.6.20.2.5.10.3　心電図

ベースラインにおいて心電図に何らかの異常所見が認められた被験者は 46.2%（12／26 例）であり、第 12 週に心電図に何らかの異常所見が認められた被験者は 21.7%（5／23 例）であった（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.3/7）。

QTcB 間隔の平均値はベースライン時に 446.60msec、最終来院時に 444.87msec であり、ベースラインから最終来院時の変化量の平均値は－2.71msec であった。QTcB 間隔に臨床的に意味のある変化はみられなかった（表 2.7.6.20-65）。QTcB 間隔が 450msec 超であった被験者の割合はベースライン時に 46.2%（12／26 例）、最終来院時に 44.4%（12／27 例）であった（5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.3/8）。最終来院時において、QTcB 間隔が 30msec を超えて延長した被験者は 1 例（3.7%）であった。

QTcF 間隔の平均値はベースライン時に 436.98msec、最終来院時に 432.14msec であり、ベースラインから最終来院時の変化量の平均値は－5.16msec であった。QTcF 間隔に臨床的に意味のある変化はみられなかった（表 2.7.6.20-65）。QTcF 間隔が 450msec 超であった被験者の割合はベー

スライン時に 26.9%（7／26 例）、最終来院時に 14.8%（4／27 例）であった（5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.3/9）。最終来院時において、QTcF 間隔が 30msec を超えて延長した被験者は認められなかった。

最終来院時において、QTc 間隔が延長する傾向はみられなかった。

表 2.7.6.20-65　QT 間隔、QTcB 及び QTcF の各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
QT duration (msec)						
Value at Visit						
Baseline	26	419.85	41.69	340.0	414.00	523.0
Week 12	23	411.61	38.73	310.0	406.00	501.0
Follow-up	5	395.20	31.55	354.0	396.00	442.0
Last visit	27	409.00	38.23	310.0	406.00	501.0
Change from Baseline						
Week 12	23	-10.22	22.85	-58.0	-12.00	38.0
Follow-up	4	-3.00	23.01	-28.0	-3.00	22.0
Last visit	26	-9.96	22.61	-58.0	-14.00	38.0
QTcB (msec)						
Value at Visit						
Baseline	26	446.60	30.18	389.1	445.76	503.0
Week 12	23	441.32	28.56	396.2	438.00	496.8
Follow-up	5	459.23	14.43	442.0	468.55	470.5
Last visit	27	444.87	27.74	396.2	443.82	496.8
Change from Baseline						
Week 12	23	-1.99	14.76	-26.5	-4.00	36.4
Follow-up	4	-6.53	14.99	-27.3	-3.56	8.3
Last visit	26	-2.71	14.88	-27.3	-4.53	36.4
QTcF (msec)						
Value at Visit						
Baseline	26	436.98	27.18	387.8	439.21	492.2
Week 12	23	430.82	27.57	373.6	435.74	498.2
Follow-up	5	436.38	7.41	427.9	440.22	443.0
Last visit	27	432.14	25.56	373.6	436.75	498.2
Change from Baseline						
Week 12	23	-4.75	11.79	-34.3	-5.91	14.6
Follow-up	4	-5.41	15.97	-23.5	-3.53	8.9
Last visit	26	-5.16	12.26	-34.3	-5.93	14.6

Max: maximum, Min: minimum, QTcB: QTc by Bazzet's correction formula, QTcF: QTc by Fridericia's correction formula, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.3/4, 14.3.5.3/5, 14.3.5.3/6

2.7.6.20.2.5.10.4　血液ガス分析

血液ガスパラメータ（SaO_2、PaO_2及び$PaCO_2$）について、主要投与期中に臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.6.20-66）。

表 2.7.6.20-66　血液ガスの各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
SaO_2 (%)						
Value at Visit						
Baseline	26	94.5	3.2	87	95.5	99
Week 12	23	94.5	4.6	81	96.0	100
Last visit	24	94.5	4.5	81	96.0	100
Change from Baseline						
Week 12	22	0.2	3.4	-10	0.0	8
Last visit	23	0.2	3.3	-10	0.0	8
PaO_2 (mmHg)						
Value at Visit						
Baseline	26	75.4	14.9	47	75.0	105
Week 12	23	79.3	21.7	41	77.0	130
Last visit	24	79.1	21.2	41	77.0	130
Change from Baseline						
Week 12	22	5.0	16.7	-18	2.5	42
Last visit	23	4.8	16.3	-18	2.0	42
$PaCO_2$ (mmHg)						
Value at Visit						
Baseline	26	35.8	4.9	26	37.0	46
Week 12	23	35.8	4.4	27	35.0	44
Last visit	24	35.5	4.5	27	35.0	44
Change from Baseline						
Week 12	22	0	3.0	-8	0.5	4
Last visit	23	0	2.9	-8	0.0	4

Max: maximum, Min: minimum, $PaCO_2$: arterial partial pressure of carbon dioxide, PaO_2: arterial partial oxygen pressure, SAF: safety analysis set, SaO_2: oxygen saturation, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.4/1, 14.3.5.4/2, 14.3.5.4/3

2.7.6.20.2.5.10.5　肺機能検査

肺機能検査パラメータ（FEV_1、FVC、TLC及びFEV_1/FVC）について、主要投与期中に臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.6.20-67）。

表 2.7.6.20-67 肺機能検査の各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－主要投与期（SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
FEV_1 (L/sec)						
Value at Visit						
Baseline	27	2.031	0.569	0.96	1.930	4.03
Week 12	23	1.975	0.609	1.07	1.840	4.22
Last visit	25	2.010	0.600	1.07	1.840	4.22
Change from Baseline						
Week 12	23	-0.030	0.136	-0.37	-0.020	0.19
Last visit	25	-0.016	0.145	-0.37	0.010	0.28
FVC (L)						
Value at Visit						
Baseline	27	2.620	0.596	1.45	2.450	4.48
Week 12	23	2.551	0.639	1.63	2.410	4.86
Last visit	25	2.584	0.633	1.63	2.500	4.86
Change from Baseline						
Week 12	23	-0.021	0.177	-0.39	0.000	0.38
Last visit	25	-0.014	0.173	-0.39	0.000	0.38
TLC (L)						
Value at Visit						
Baseline	27	4.257	0.645	3.41	4.190	5.88
Week 12	23	4.063	0.550	3.22	4.010	5.50
Last visit	25	4.122	0.579	3.22	4.080	5.50
Change from Baseline						
Week 12	23	-0.103	0.273	-1.16	-0.050	0.36
Last visit	25	-0.091	0.266	-1.16	-0.050	0.36
TLC, % of predicted (%)						
Value at Visit						
Baseline	27	90.693	10.135	74.69	88.550	110.71
Week 12	23	87.070	10.072	67.34	85.990	107.01
Last visit	25	88.329	10.994	67.34	88.270	113.14
Change from Baseline						
Week 12	23	-1.950	4.718	-18.08	-1.150	7.42
Last visit	25	-1.707	4.636	-18.08	-1.070	7.42
FEV_1/FVC (%)						
Value at Visit						
Baseline	27	77.046	7.726	61.48	74.770	92.34
Week 12	23	76.903	7.994	58.04	76.360	94.25
Last visit	25	77.286	7.793	58.04	77.430	94.25
Change from Baseline						
Week 12	23	-0.418	3.632	-5.28	-0.570	7.17
Last visit	25	-0.126	3.648	-5.28	-0.470	7.17

FEV_1: Forced expiratory volume in 1 second, FVC: Forced vital capacity, Max: maximum, Min: minimum, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation, TLC: Total lung capacity

Last visit: last observed post-baseline measurement

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.5.5/1, 14.3.5.5/2, 14.3.5.5/3, 14.3.5.5/4, 14.3.5.5/5

2.7.6.20.2.5.10.6　X線検査

スクリーニング時のX線検査において、異常なしの被験者が15例（55.6%）、臨床的に重要ではない異常の被験者が10例（37.0%）であった。最終来院時には、異常なしが11例（40.7%）、臨床的に重要でない異常が14例（51.9%）であった。スクリーニング、最終来院時ともに、臨床的に重要な異常が2例（7.4%）に認められた（5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.5.6/1）。

2.7.6.20.2.6　　長期投与（52 週間）の安全性の結果

長期投与（52 週間）における安全性は L-SAF を対象として評価した。有害事象は L-SAF を対象として、治験薬投与開始から第 52 週までに発現した有害事象の集計を示し、更に長期継続投与期に新たに発現した有害事象についても示した。有害事象は MedDRA Ver. 17.1 を用いてコード化した。

2.7.6.20.2.6.1　　有害事象の要約

長期投与（52 週間）における TEAE の要約を表 2.7.6.20-68 に示す。

TEAE は全 22 例（100.0%）に発現し、治験薬と関連のある TEAE は 17 例（77.3%）に発現した。TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE はみられなかった。

長期投与（52 週間）で死亡した被験者はいなかった。重篤な TEAE は 2 例（9.1%）に認められ、うち 1 例は治験薬と関連のある事象（主要投与期から継続した頭痛）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（9.1%）であった。

なお、長期継続投与期に新たに発現した TEAE は 22 例（100.0%）、治験薬と関連のある TEAE は 5 例（22.7%）に報告され、重症度はすべて軽度又は中等度であった。死亡は認められず、重篤な TEAE は 2 例(9.1%)、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例(9.1%)であった(5.3.5.2.7 PH-38026/Table 16.1.9.1.2/1）。

表 2.7.6.20-68　TEAE の要約－長期投与（52 週間）（L-SAF）

	Iloprost (N=22) n(%)
Number of subjects (%) with TEAE	
Any AE	22 (100.0)
Any study drug-related AE	17 (77.3)
Any AE related to procedures required by the protocol	5 (22.7)
Maximum intensity for any AE	
Missing	0
Mild	15 (68.2)
Moderate	7 (31.8)
Severe	0
Maximum intensity for study drug-related AE	
Missing	0
Mild	15 (68.2)
Moderate	2 (9.1)
Severe	0
AE-with outcome death	0
Any SAE	2 (9.1)
Any Study drug-related SAE	1 (4.5)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	2 (9.1)
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: adverse event, L-SAF: long-term safety analysis set, SAE: serious adverse event, TEAE: treatment-emergent adverse event

治験薬投与開始から第 52 週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められた TEAE を示す。

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/2

2.7.6.20.2.6.2　TEAE

長期投与（52 週間）における TEAE を表 2.7.6.20-69 に示す。また、重症度別の TEAE を付表 2.7.6.20-5 に示す。

TEAE は全 22 例（100.0%）に発現した。発現割合が 20%以上の器官別大分類は、感染症および寄生虫症（72.7%）、胃腸障害（63.6%）、神経系障害（54.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（40.9%）、皮膚および皮下組織障害（36.4%）、並びに筋骨格系および結合組織障害、及び血管障害（各 27.3%）であった。

発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎 及び頭痛（各 45.5%）、咳嗽（18.2%）、並びに下痢、 顎痛、潮紅及びほてり（各 13.6%）であった。

なお、長期継続投与期に新たに発現した TEAE は全 22 例（100.0%）で報告された。発現割合が 20%以上の器官別大分類は、感染症および寄生虫症（59.1%）、胃腸障害（50.0%）並びに皮膚および皮下組織障害（22.7%）であった。発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎（40.9%）及び頭痛（13.6%）であった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 16.1.9.1.2/2）。長期継続投与期のみに発現した新たな事象名の TEAE はなかった。

表 2.7.6.20-69 TEAE－長期投与（52週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		22 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (13.6)**
Anaemia[1]	貧血	1 (4.5)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (4.5)
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (4.5)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (4.5)**
Right ventricular failure	右室不全	1 (4.5)
Eye disorders	**眼障害**	**3 (13.6)**
Chromatopsia	色視症	1 (4.5)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**14 (63.6)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (9.1)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (4.5)
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)
Colitis	大腸炎	2 (9.1)
Diarrhoea	下痢	3 (13.6)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)
Enteritis	小腸炎	1 (4.5)
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (4.5)
Glossitis	舌炎	1 (4.5)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (9.1)
Nausea	悪心	2 (9.1)
Vomiting	嘔吐	1 (4.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (13.6)**
Fatigue	疲労	1 (4.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.5)
Pyrexia	発熱	1 (4.5)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (4.5)**
Liver disorder	肝障害	1 (4.5)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (4.5)**
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (4.5)
Infections and infestations[2]	**感染症および寄生虫症**	**16 (72.7)**
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (4.5)
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	1 (4.5)
Chlamydial infection	クラミジア感染	1 (4.5)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.5)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (45.5)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (9.1)
Pneumonia	肺炎	1 (4.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (9.1)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (4.5)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (9.1)**
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (4.5)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (4.5)

表 2.7.6.20-69 TEAE－長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Investigations	**臨床検査**	**3 (13.6)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)
Cardiolipin antibody positive	カルジオリピン抗体陽性	1 (4.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (4.5)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (4.5)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4.5)**
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (27.3)**
Arthralgia	関節痛	1 (4.5)
Back pain	背部痛	1 (4.5)
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (4.5)
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.5)
Pain in jaw	顎痛	3 (13.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**12 (54.5)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.5)
Headache	頭痛	10 (45.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (4.5)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4.5)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (13.6)**
Insomnia	不眠症	2 (9.1)
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	1 (4.5)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (4.5)**
Dysuria	排尿困難	1 (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**9 (40.9)**
Cough	咳嗽	4 (18.2)
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)
Hypoxia	低酸素症	1 (4.5)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (9.1)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.5)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.5)

表 2.7.6.20-69 TEAE－長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (36.4)
Dermatitis	皮膚炎	1 (4.5)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (4.5)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.5)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.5)
Pruritus	そう痒症	1 (4.5)
Rash	発疹	1 (4.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (4.5)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)
Urticaria	蕁麻疹	2 (9.1)
Vitiligo	尋常性白斑	1 (4.5)
Vascular disorders	血管障害	6 (27.3)
Flushing	潮紅	3 (13.6)
Hot flush	ほてり	3 (13.6)
Hypotension	低血圧	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第 52 週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められた TEAE を示す。

1：被験者 200110003 に発現した「貧血」が有害事象として集計されていなかったため、実際の被験者数は 2 例である（5.3.5.2.7 PH-38026/ Section 16.1.9.2）。

2：被験者 200170002 に発現した「口腔ヘルペス」が有害事象として集計されていなかった。SOC の被験者数は変わらない（5.3.5.2.7 PH-38026/ Section 16.1.9.2）。

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/3

2.7.6.20.2.6.3 治験薬と関連のある TEAE

長期投与（52 週間）における治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.20-70 に示す。

治験薬と関連のある TEAE は 22 例中 17 例（77.3%）に発現した。発現割合が 20%以上の器官別大分類は、神経系障害（50.0%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（31.8%）、血管障害（27.3%）及び胃腸障害（22.7%）であった。

発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（40.9%）並びに咳嗽、潮紅及びほてり（各 13.6%）であった。

なお、長期継続投与期に新たに発現した治験薬と関連のある TEAE は 22 例中 5 例（22.7%）で報告された。発現割合が 20%以上の器官別大分類はなかった。治験薬と関連のある TEAE はいずれも 1 例のみで、末梢性浮腫、心電図 QT 延長、頭痛、不眠症、接触性皮膚炎及び脂漏性皮膚炎であった（5.3.5.2.7 PH-38026/Table 16.1.9.1.2/3）。

表 2.7.6.20-70　治験薬と関連のあるTEAE－長期投与（52週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Iloprost (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		17 (77.3)
Cardiac disorders[1]	**心臓障害**	**1 (4.5)**
Right ventricular failure[1]	右室不全	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (22.7)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (9.1)
Diarrhoea	下痢	1 (4.5)
Nausea	悪心	2 (9.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (9.1)**
Fatigue	疲労	1 (4.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.5)
Investigations	**臨床検査**	**2 (9.1)**
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (4.5)**
Pain in jaw	顎痛	1 (4.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**11 (50.0)**
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.5)
Headache	頭痛	9 (40.9)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (4.5)**
Insomnia	不眠症	1 (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (31.8)**
Cough	咳嗽	3 (13.6)
Hypoxia	低酸素症	1 (4.5)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (13.6)**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (4.5)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (4.5)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (27.3)**
Flushing	潮紅	3 (13.6)
Hot flush	ほてり	3 (13.6)
Hypotension	低血圧	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第52週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められたTEAEを示す。

1：被験者200140002に発現した「右室不全」が誤って治験薬と関連のある有害事象として集計されたため、実際は0例（0%）である（5.3.5.2.7　PH-38026/ Section 16.1.9.2）。

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/4

2.7.6.20.2.6.4　　死亡

本試験の第52週までに死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.20.2.6.5　　重篤な有害事象

長期投与(52週間)において､3例の重篤な有害事象が認められ､うち1例(被験者番号200010001)は主要投与期に発現し、長期継続投期でも継続していた（表 2.7.6.20-47、表 2.7.6.20-71）。

長期継続投与期に新たに発現した、又は継続していた重篤なTEAEを表 2.7.6.20-71に示す。

長期継続投与期に重篤なTEAEは9.1%（2／22例）で報告された。1例（被験者番号200010001）では主要投与期から継続中であった頭痛の他に、大腸ポリープ及び処置による出血が発現した。別の1例（被験者番号200160001）では肺炎が発現した。

被験者200010001では主要投与期から頭痛が継続していたが、第112日に消失した。第202日に大腸ポリープが発現し、被験者はポリープ切除のため入院した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。その後、第206日に処置による出血（大腸ポリープの内視鏡的切除に伴う術後出血）が認められ、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。

被験者200160001では、第90日に肺炎が発現し、入院した。本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連のない有害事象と判断され、転帰は「回復」であった。

重篤なTEAEを発現した被験者の詳細を付表2.7.6.20-7に示す。

表 2.7.6.20-71　重篤なTEAEの一覧－長期継続投与期（L-SAF）

Subject ID /Race /Sex /Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 17.1)	Dose on AE onset day	Intensity	TEAE	Relative day of AE /Duration (days)	Related to study drug	Action taken with study treatment	Outcome of AE
200010001 /Asian /Female /37	Headache 頭痛	2.5μg/ 5.0μg	Mild	Yes	1/112	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	Large intestine polyp 大腸ポリープ	5.0μg	Moderate	Yes	202/10	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	Procedural haemorrhage 処置による出血	5.0μg	Moderate	Yes	206/6	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
200160001 Asian/ Female/ 64	Pneumonia 肺炎	5.0μg	Mild	Yes	90/24	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

AE: adverse event, L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Relative day is the day relative to the start of study drug.

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.2/4

2.7.6.20.2.6.6　　治験薬の投与中止に至った有害事象

長期投与（52 週間）において、治験薬の投与中止に至った有害事象（TEAE）は 4 例に発現した（表 2.7.6.20-48、表 2.7.6.20-72）。

長期継続投与期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.20-72 に示す。

長期継続投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象（TEAE）は 9.1%（2／22 例）に発現した。

1 例（被験者番号 200090001）では舌炎が発現し、別の 1 例（被験者番号 200150006）では鼻咽頭炎が発現した。いずれの事象も治験薬と関連のない有害事象であり、共に非重篤で、転帰は「回復」であった。

表 2.7.6.20-72　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧－長期継続投与期（L-SAF）

Subject ID /Race /Sex /Age (years)	Adverse events (AE) Preferred term (MedDRA Ver. 17.1)	TEAE	Intensity	Related to study drug /protocol -required procedure	SAE	Relative day of onset/ Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of AE	Outcome of AE
200090001 /Asian /Female /61	Glossitis 舌炎	Yes	Moderate	No/Yes	No	86/70	DRUG WITHDRAWN	-	RECOVERED /RESOLVED
200150006 /Asian /Female /58	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	Yes	Mild	No/No	No	175/9	DRUG WITHDRAWN	NONE	RECOVERED /RESOLVED

AE: adverse event, L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE: serious adverse event, TEAE: treatment-emergent adverse event

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication)

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.2/2

2.7.6.20.2.6.7　　注目する有害事象

注目する有害事象として、出血性事象、局所刺激症状、低血圧事象、失神、頻脈及び血小板減少症について、TEAE の解析を行った（各事象に含まれる基本語は、5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/20 に示す）。

2.7.6.20.2.6.7.1　　出血性事象

長期投与（52 週間）における出血性事象を表 2.7.6.20-73 に示す。

出血性事象は 5 例（22.7%）に発現し、その内訳は、結膜出血、処置による出血、鼻出血、皮下出血及び皮膚出血がそれぞれ 1 例（各 4.5%）であった。治験薬と関連のある出血性事象は、1 例（4.5%）に発現した皮膚出血のみであった。

長期継続投与期において新たに認められた出血性事象は、処置による出血、鼻出血及び皮下出血がそれぞれ1例（各4.5%）であった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 16.1.9.1.2/2）。

表 2.7.6.20-73　出血性事象－長期投与（52週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		All TEAE (N=22) n (%)	Drug-related TEAE (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		5 (22.7)	1 (4.5)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (4.5)**	**0**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (4.5)**	**0**
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (4.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (9.1)**	**0**
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (9.1)**	**1 (4.5)**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.5)	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第52週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められたTEAEを示す。

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/31, 14.3.1/37

2.7.6.20.2.6.7.2　局所刺激症状

長期投与（52週間）における局所刺激症状を表 2.7.6.20-74に示す。

局所刺激症状は9例（40.9%）に発現し、発現割合が5%以上の事象は咳嗽（18.2%）及び口腔咽頭不快感（9.1%）であった。治験薬と関連のある局所刺激症状は5例（22.7%）に発現し、発現割合が5%以上の事象は咳嗽（13.6%）及び口腔咽頭不快感（9.1%）であった。

長期継続投与期において新たに認められた局所刺激症状は、口内乾燥、舌炎及び咳嗽がそれぞれ1例（各4.5%）であった（Table 16.1.9.1.2/2）。

表 2.7.6.20-74　局所刺激症状－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		All TEAE (N=22) n (%)	Drug-related TEAE (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		9 (40.9)	5 (22.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (9.1)**	**0**
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)	0
Glossitis	舌炎	1 (4.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**6 (27.3)**	**5 (22.7)**
Cough	咳嗽	4 (18.2)	3 (13.6)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)	2 (9.1)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	1 (4.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)	1 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (4.5)**	**0**
Rash	発疹	1 (4.5)	0

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第 52 週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められた TEAE を示す。

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/28, 14.3.1/34

2.7.6.20.2.6.7.3　　低血圧事象

長期投与（52 週間）における低血圧事象を表 2.7.6.20-75 に示す。

低血圧事象は 2 例（9.1%）に発現し、その内訳は血圧低下及び低血圧が各 1 例（4.5%）であった。いずれも治験薬と関連のある事象であった。

長期継続投与期において新たに認められた低血圧事象はなかった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 16.1.9.1.2/2）。

表 2.7.6.20-75　低血圧事象－長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		All TEAE (N=22) n (%)	Drug-related TEAE (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		2 (9.1)	2 (9.1)
Investigations	**臨床検査**	**1 (4.5)**	**1 (4.5)**
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)	1 (4.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (4.5)**	**1 (4.5)**
Hypotension	低血圧	1 (4.5)	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

治験薬投与開始から第 52 週（試験を中止した被験者では追跡調査期）までに認められた TEAE を示す。

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/29, 14.3.1/35

2.7.6.20.2.6.7.4　失神

長期投与（52 週間）において失神は発現しなかった。

2.7.6.20.2.6.7.5　頻脈

長期投与（52 週間）において頻脈の発現はなかった。

2.7.6.20.2.6.7.6　血小板減少症

長期投与（52 週間）において血小板減少症は発現しなかった。

2.7.6.20.2.6.8　臨床検査値

長期投与（52 週間）において、臨床検査（血液学的、生化学的、凝固系、尿）の各パラメータの平均値に関して、特に変化は認められなかった。

血液学的パラメータについて、異常高値の発現割合及び異常低値の発現割合を表 2.7.6.20-76 に示す。

異常高値の発現割合が 20%を超えた血液学的パラメータは、好中球（68.8%）及び単球（50.0%）であった。また、異常低値の発現割合が 20%を超えた血液学的パラメータは、リンパ球（64.3%）、好塩基球（50.0%）、ヘマトクリット（40.0%）、ヘモグロビン（35.3%）及び白血球（25.0%）であった。

血液生化学的パラメータについて、異常高値及び異常低値の発現割合を表 2.7.6.20-77 に示す。

異常高値の発現割合が 20%を超えた血液生化学的パラメータは LDH（69.2%）、血糖（47.1%）、AST（33.3%）、クロール（28.6%）、CRP（29.4%）及び尿酸（23.5%）であった。また、異常低値の発現割合が 20%を超えた血液生化学的パラメータは、アルブミン（33.3%）、カリウム（28.6%）、総蛋白（25.0%）及びカルシウム（21.1%）であった。

凝固系パラメータについて、異常高値及び異常低値の発現割合を表 2.7.6.20-78 に示す。

異常高値又は異常低値の発現割合が 20%を超えた凝固系パラメータはなかった。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、好中球、血小板数、AST、ALT、ALP、ビリルビン及びクレアチニンについて、主要投与期と同様に解析を実施した（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.4/47～14.3.4/50）。

基準値下限の 0.75 倍未満の値を示した被験者は 4 例(18.2%)であり、その内訳はヘマトクリット 1 例、ヘモグロビン 1 例及び血小板数 3 例であり、好中球では認められなかった。

1 例（被験者番号 200110003）では投与前のヘマトクリット及びヘモグロビンがいずれも基準値下限の 0.97 倍であったのに対し、第 52 週ではそれぞれ 0.75 倍及び 0.70 倍であった。

血小板については、2 例では主要投与期にも基準値下限の 0.75 倍未満の値が認められていた。そのうち 1 例（被験者番号 200150007）には第 16 週にも 0.65 倍の値が認められたが、その後の測定では基準値下限の 0.75 倍未満の値は認められなかった。別の 1 例（被験者番号 200170001）では、試験期間を通して低値であり、最低値は 0.48 倍（第 16 週）であった。更に 1 例（被験者番号 200010001）では、長期継続投与期に新たに基準値下限の 0.75 倍未満の値が認められ、投与前が 0.65 倍、主要投与期では基準値以下かつ 0.75 倍以上で経過し、第 52 週が 0.68 倍であった。

AST、ALT、ALP 及びビリルビンについて、基準値上限の 3 倍を超える値を示した被験者はいなかった。また、クレアチニンについて、基準値上限の 1.5 倍を超える値を示した被験者もいなかった。

表 2.7.6.20-76　治験薬投与下で発現した血液学的パラメータの異常高値及び異常低値の発現割合－長期投与（52 週間）（L-SAF）

	Iloprost (N=22)	
HEMATOLOGY Laboratory variable (Unit)	Above normal n/Den (%)	Below normal n/Den (%)
Hematocrit (%)	1/20 (5.0)	8/20 (40.0)
Hemoglobin (g/dL)	1/22 (4.5)	6/17 (35.3)
Erythrocytes (T/L)	3/19 (15.8)	3/17 (17.6)
Leukocytes (GIGA/L)	1/19 (5.3)	4/16 (25.0)
Neutrophils/Leukocytes (%)	11/16 (68.8)	1/20 (5.0)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	2/22 (9.1)	9/14 (64.3)
Monocytes/Leukocytes (%)	10/20 (50.0)	2/17 (11.8)
Eosinophils/Leukocytes (%)	3/19 (15.8)	2/12 (16.7)
Basophils/Leukocytes (%)	4/22 (18.2)	1/ 2 (50.0)
Platelets (GIGA/L)	0/22	2/15 (13.3)

Den: denominator, L-SAF: long-term safety analysis set

treatment-emergent unplanned visits are included.

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.4/39, 14.3.4/40

表 2.7.6.20-77 治験薬投与下で発現した血液生化学的パラメータの異常高値及び異常低値の発現割合－長期投与（52 週間）（L-SAF）

	Iloprost (N=22)	
GENERAL CHEMISTRY Laboratory variable (Unit)	Above normal n/Den (%)	Below normal n/Den (%)
Glucose (mg/dL)	8/17 (47.1)	2/19 (10.5)
Urate (mg/dL)	4/17 (23.5)	2/22 (9.1)
Calcium (mg/dL)	0/21	4/19 (21.1)
Sodium (mmol/L)	0/22	1/21 (4.8)
Potassium (mmol/L)	1/22 (4.5)	6/21 (28.6)
Chloride (mmol/L)	6/21 (28.6)	1/22 (4.5)
Creatinine (mg/dL)	2/17 (11.8)	1/22 (4.5)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	2/22 (9.1)	2/21 (9.5)
Protein (g/dL)	2/19 (10.5)	4/16 (25.0)
Albumin (g/dL)	1/22 (4.5)	5/15 (33.3)
C Reactive Protein (mg/dL)	5/17 (29.4)	-
Aspartate Aminotransferase (U/L)	7/21 (33.3)	0/22
Alanine Aminotransferase (U/L)	3/22 (13.6)	1/22 (4.5)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	3/21 (14.3)	0/20
Lactate Dehydrogenase (U/L)	9/13 (69.2)	0/21
Alkaline Phosphatase (U/L)	1/20 (5.0)	0/22
Bilirubin (mg/dL)	2/21 (9.5)	2/22 (9.1)
Creatine Kinase (U/L)	3/21 (14.3)	2/18 (11.1)

Den: denominator, L-SAF: long-term safety analysis set

treatment-emergent unplanned visits are included.

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.4/41, 14.3.4/42

表 2.7.6.20-78 治験薬投与下で発現した凝固系パラメータの異常高値及び異常低値の発現割合－長期投与（52 週間）（L-SAF）

	Iloprost (N=22)	
COAGULATION Laboratory variable (Unit)	Above normal n/Den (%)	Below normal n/Den (%)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	1/ 7 (14.3)	1/10 (10.0)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	2/13 (15.4)	1/17 (5.9)

Den: denominator, L-SAF: long-term safety analysis set

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.4/43, Table 14.3.4/44

2.7.6.20.2.6.9　　その他の観察項目

2.7.6.20.2.6.9.1　　血圧及び脈拍数

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の値及びベースラインからの変化量の平均値に主要投与期と比較して大きな変化はなく、長期継続投与期を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。血圧については、各吸入後に低下は認められたが、第52週のイロプロスト吸入前の平均値はベースラインとほぼ同様であった（表 2.7.6.20-79～表 2.7.6.20-81）。

表 2.7.6.20-79 収縮期血圧（mmHg）の測定値及びベースライン又は投与前値からの変化量－長期継続投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline: Screening		22	112.7	17.4	86	106.0	155
Day 1	PRE 1st	22	104.0	11.5	85	101.0	128
	0MIN POST 1st	22	103.6	19.5	73	101.0	159
	15MIN POST 1st	22	102.8	14.0	87	97.5	141
	PRE 2nd	22	102.2	11.3	83	101.5	124
	0MIN POST 2nd	22	93.2	11.3	67	90.5	116
	15MIN POST 2nd	22	100.0	10.0	85	99.0	124
	PRE 3rd	19	103.5	12.8	82	104.0	128
	0MIN POST 3rd	19	96.9	13.8	78	95.0	125
	15MIN POST 3rd	19	102.3	13.2	81	102.0	140
Day 8		22	108.2	17.0	82	104.0	140
Week 4	PRE	22	107.8	15.5	81	106.5	142
	POST	22	104.1	17.2	77	103.5	154
Week 8		22	108.1	13.0	89	104.5	136
Week 12	PRE	22	105.6	19.4	80	104.5	166
	POST	22	100.1	17.6	80	97.0	156
Week 16		22	106.3	12.2	88	106.0	144
Week 28		18	110.7	15.9	87	111.0	142
Week 40		18	109.7	16.0	88	106.0	146
Week 52	PRE	17	110.7	15.5	83	110.0	141
	POST	17	106.9	16.5	78	105.0	144
Follow-up		5	107.6	13.2	95	104.0	130
Last visit		22	107.1	15.5	78	104.5	144
Change from Baseline							
Day 1	PRE 1st	22	-8.7	14.4	-34	-10.0	15
	0MIN POST 1st	22	-9.1	17.7	-54	-5.5	26
	15MIN POST 1st	22	-10.0	11.1	-33	-10.0	11
	PRE 2nd	22	-10.5	14.1	-42	-9.5	9
	0MIN POST 2nd	22	-19.5	16.2	-61	-18.0	6
	15MIN POST 2nd	22	-12.7	12.5	-34	-14.0	8
	PRE 3rd	19	-7.2	15.8	-44	-6.0	14
	0MIN POST 3rd	19	-13.7	16.5	-41	-14.0	19
	15MIN POST 3rd	19	-8.4	15.5	-34	-12.0	34
Day 8		22	-4.5	13.0	-38	-4.0	16
Week 4	PRE	22	-5.0	11.3	-30	-5.0	18
	POST	22	-8.6	10.8	-31	-11.0	12
Week 8		22	-4.6	12.9	-38	1.0	12
Week 12	PRE	22	-7.1	10.9	-30	-6.0	18
	POST	22	-12.6	12.0	-38	-10.5	5
Week 16		22	-6.4	13.3	-32	-5.0	14
Week 28		18	-0.4	14.3	-22	-6.0	22
Week 40		18	-1.3	12.5	-24	-0.5	19
Week 52	PRE	17	-0.6	12.2	-20	0.0	20
	POST	17	-4.4	11.8	-23	-5.0	12
Follow-up		5	-9.8	22.3	-31	-20.0	24
Last visit		22	-5.6	14.3	-31	-7.5	24
Change from pre-inhalation							
Week 52	POST	17	-3.8	9.1	-19	-5.0	10

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

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.5.1/1, Table 14.3.5.1/4

表 2.7.6.20-80 拡張期血圧（mmHg）の測定値及び並びにベースライン又は投与前値からの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline: Screening		22	68.1	13.6	46	67.5	104
Day 1	PRE 1st	22	64.6	11.0	49	63.0	92
	0MIN POST 1st	22	61.3	15.0	45	57.5	97
	15MIN POST 1st	22	60.7	12.3	44	59.0	94
	PRE 2nd	22	61.4	12.5	43	60.0	93
	0MIN POST 2nd	22	51.9	9.7	36	50.0	70
	15MIN POST 2nd	22	59.6	10.3	42	57.0	80
	PRE 3rd	19	62.1	12.1	40	62.0	88
	0MIN POST 3rd	19	56.4	11.4	38	55.0	81
	15MIN POST 3rd	19	60.2	10.4	47	57.0	83
Day 8		22	64.8	10.7	44	68.0	80
Week 4	PRE	22	64.4	11.0	40	64.5	87
	POST	22	59.9	10.8	39	60.0	78
Week 8		22	62.3	8.9	51	61.0	77
Week 12	PRE	22	62.7	13.7	36	61.0	96
	POST	22	57.8	12.7	41	55.0	94
Week 16		22	63.4	9.0	50	60.5	78
Week 28		18	61.6	13.0	42	59.5	88
Week 40		18	62.8	10.9	39	61.5	85
Week 52	PRE	17	65.0	12.8	47	60.0	95
	POST	17	64.5	12.0	48	61.0	89
Follow-up		5	61.6	7.5	50	62.0	70
Last visit		22	63.8	11.0	48	61.5	89
Change from Baseline							
Day 1	PRE 1st	22	-3.5	11.7	-28	-3.0	16
	0MIN POST 1st	22	-6.8	14.0	-40	-7.5	31
	15MIN POST 1st	22	-7.4	11.3	-39	-7.5	17
	PRE 2nd	22	-6.7	10.2	-31	-7.0	22
	0MIN POST 2nd	22	-16.2	11.2	-43	-13.5	-1
	15MIN POST 2nd	22	-8.5	13.5	-43	-7.5	21
	PRE 3rd	19	-5.9	13.3	-35	-8.0	20
	0MIN POST 3rd	19	-11.6	15.3	-42	-12.0	22
	15MIN POST 3rd	19	-7.9	14.8	-41	-6.0	24
Day 8		22	-3.3	11.8	-36	-2.0	17
Week 4	PRE	22	-3.7	11.9	-29	-2.0	18
	POST	22	-8.2	10.6	-31	-7.5	8
Week 8		22	-5.8	10.9	-34	-6.5	9
Week 12	PRE	22	-5.4	8.7	-28	-5.0	16
	POST	22	-10.3	9.3	-33	-10.5	14
Week 16		22	-4.7	13.0	-40	-3.0	13
Week 28		18	-3.8	12.0	-28	-3.0	11
Week 40		18	-2.7	9.1	-16	-1.5	13
Week 52	PRE	17	-0.8	9.9	-19	2.0	15
	POST	17	-1.4	10.3	-21	-4.0	26
Follow-up		5	-14.2	19.0	-42	-12.0	11
Last visit		22	-4.3	13.4	-42	-5.0	26
Change from pre-inhalation							
Week 52	POST	17	-0.5	9.9	-19	1.0	20

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

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.5.1/2, Table 14.3.5.1/5

表 2.7.6.20-81　脈拍数（bpm）の測定値及びにベースライン又は投与前値からの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline: Screening		22	73.0	11.7	53	75.0	91
Day 1	PRE 1st	22	69.4	10.8	52	69.5	88
	0MIN POST 1st	22	73.5	11.6	57	72.5	100
	15MIN POST 1st	22	68.6	11.6	50	68.0	90
	PRE 2nd	22	69.0	10.8	52	69.5	90
	0MIN POST 2nd	22	74.1	10.1	56	74.5	93
	15MIN POST 2nd	22	68.5	11.3	49	68.0	90
	PRE 3rd	19	73.2	10.6	57	73.0	93
	0MIN POST 3rd	19	76.5	8.9	61	75.0	95
	15MIN POST 3rd	19	70.8	10.7	54	72.0	88
Day 8		22	74.3	10.7	57	76.0	99
Week 4	PRE	22	74.0	13.1	55	70.0	96
	POST	22	77.5	13.6	55	78.5	106
Week 8		22	79.5	12.3	60	76.0	108
Week 12	PRE	22	73.4	14.5	56	69.5	107
	POST	22	76.3	14.4	56	76.5	103
Week 16		22	77.3	11.7	57	77.0	103
Week 28		18	72.7	10.7	55	73.0	93
Week 40		18	72.3	14.1	53	70.0	97
Week 52	PRE	17	69.9	8.3	61	68.0	87
	POST	17	69.5	11.1	57	66.0	95
Follow-up		5	87.6	12.9	70	85.0	103
Last visit		22	73.6	13.6	57	69.0	103
Change from Baseline							
Day 1	PRE 1st	22	-3.6	14.1	-36	-2.5	21
	0MIN POST 1st	22	0.5	14.3	-31	4.0	21
	15MIN POST 1st	22	-4.3	13.1	-35	-4.5	15
	PRE 2nd	22	-4.0	12.1	-31	-1.0	15
	0MIN POST 2nd	22	1.2	12.4	-28	4.0	23
	15MIN POST 2nd	22	-4.4	12.2	-33	-4.0	12
	PRE 3rd	19	-1.4	13.5	-28	2.0	18
	0MIN POST 3rd	19	1.8	11.2	-21	0.0	21
	15MIN POST 3rd	19	-3.8	11.5	-32	-4.0	13
Day 8		22	1.3	12.5	-25	2.0	29
Week 4	PRE	22	1.1	12.2	-24	2.5	20
	POST	22	4.5	15.4	-25	7.5	31
Week 8		22	6.5	14.4	-22	6.0	42
Week 12	PRE	22	0.4	13.8	-30	0.5	23
	POST	22	3.3	14.2	-32	5.0	33
Week 16		22	4.4	14.6	-23	4.0	36
Week 28		18	-0.5	14.3	-30	-1.0	27
Week 40		18	-0.8	14.7	-31	3.5	23
Week 52	PRE	17	-2.4	11.3	-27	-1.0	21
	POST	17	-2.8	12.7	-23	-1.0	20
Follow-up		5	12.4	18.8	-18	13.0	32
Last visit		22	0.7	15.2	-23	2.5	32
Change from pre-inhalation							
Week 52	POST	17	-0.4	9.2	-26	0.0	15

bpm: beats per minute, L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.5.1/3, 14.3.5.1/6

2.7.6.20.2.6.9.2　　酸素飽和度

酸素飽和度の値及びベースラインからの変化量の平均値に主要投与期と比較して大きな変化はなく、長期継続投与期を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。第52週のイロプロスト吸入前の平均値はベースラインと同様であり、ベースラインからの変化量の平均値に吸入前後で差はなかった（表 2.7.6.20-82）。

表 2.7.6.20-82　酸素飽和度（%）の測定値及びベースライン又は投与前値からの変化量－長期投与（52週間）（L-SAF）

Visit	Planned Time	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Value at Visit							
Baseline		22	96.8	2.4	91	97.0	100
Week 16		22	95.7	3.4	82	96.0	99
Week 28		18	95.6	2.7	88	96.0	99
Week 40		18	95.9	3.7	86	98.0	99
Week 52	PRE	17	96.0	3.7	84	97.0	99
	POST	17	96.0	2.7	90	97.0	99
Follow-up		5	96.6	1.8	95	96.0	99
Last visit		22	96.1	2.5	90	96.5	99
Change from Baseline							
Week 16		22	-1.1	3.2	-13	-1.0	3
Week 28		18	-1.1	2.3	-7	-1.0	3
Week 40		18	-0.7	3.5	-11	-0.5	4
Week 52	PRE	17	-0.5	3.3	-11	0.0	5
	POST	17	-0.5	2.5	-5	0.0	4
Follow-up		5	-1.2	3.3	-4	-3.0	4
Last visit		22	-0.7	2.6	-5	0.0	4
Change from pre-inhalation							
Week 52	POST	17	0.0	2.1	-4	0.0	6

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

LAST VISIT: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit (regardless of pre or post inhalation)

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.5.2/1, 14.3.5.2/2

2.7.6.20.2.6.9.3　　心電図

第52週に心電図に何らかの異常所見が認められた被験者は47.1%（8／17例）であり、長期継続投与期の最終来院では、45.5%(10／22例)であり、ベースラインとほぼ同様であった(5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.5.3/7）。

QTcB 間隔及び QTcF 間隔の平均値に臨床的に意味のある変化はみられなかった（表 2.7.6.20-83）。ベースラインに QTc 間隔が 450msec 超であった被験者の割合は、QTcB 間隔では 40.9%（9／22 例）、QTcF 間隔では 27.3%（6／22 例）であった。長期継続投与期の最終来院に、QTc 間隔が 450msec 超であった被験者の割合は、QTcB 間隔では 27.3%（6／22 例）、QTcF 間隔では 22.7%（5／22 例）であった。QTc 間隔が 30msec を超えて延長した被験者は、QTcB 間隔では認められず、QTcF 間隔では 4.5%（1／22 例）であった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.5.3/8, 14.3.5.3/9）。

なお､有害事象として1例に治験薬と関連のある心電図QT延長が認められた(表 2.7.6.20-70)。本被験者（被験者番号 200140001）では、第 52 週の QTcB 間隔が 480msec 超〔ベースライン；467.682msec、第52週（第372日）；480.426msec〕、QTcF 間隔が 450msec 超及び 30msec を超える〔ベースライン；437.936msec、第52週（第372日）；469.365msec〕延長に該当した。本事象の重症度は軽度であり、転帰は「未回復」であった（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.5.3/9, Listing 16.2.7.1/1, 16.2.8.2/2）。

表 2.7.6.20-83　QT 間隔､QTcB 及び QTcF の測定値及びベースラインからの変化量－長期投与(52週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
QT duration (msec)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	423.36	42.07	340.0	420.00	523.0
Week 52	17	417.59	36.34	356.0	422.00	477.0
Follow-up	5	409.20	40.91	346.0	414.00	454.0
Last visit	22	415.68	36.57	346.0	418.00	477.0
Change from Baseline						
Week 52	17	-7.18	33.15	-51.0	-6.00	64.0
Follow-up	5	-9.40	33.89	-68.0	0.00	19.0
Last visit	22	-7.68	32.51	-68.0	-4.00	64.0
QTcB (msec)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	443.61	31.28	389.1	443.62	503.0
Week 52	17	430.88	27.19	398.7	432.05	484.6
Follow-up	5	459.35	26.54	433.1	462.87	496.9
Last visit	22	437.35	29.09	398.7	436.95	496.9
Change from Baseline						
Week 52	17	-7.10	16.38	-42.3	-3.27	12.7
Follow-up	5	-3.42	15.65	-23.3	-2.79	19.0
Last visit	22	-6.27	15.93	-42.3	-3.03	19.0
QTcF (msec)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	436.29	28.72	387.8	439.21	492.2
Week 52	17	426.25	28.39	385.0	421.09	476.9
Follow-up	5	441.60	25.96	401.9	444.58	474.6
Last visit	22	429.74	28.03	385.0	431.19	476.9
Change from Baseline						
Week 52	17	-6.88	19.00	-42.2	-5.59	31.4
Follow-up	5	-5.44	16.42	-25.1	-7.03	14.1
Last visit	22	-6.55	18.07	-42.2	-5.60	31.4

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, QTcB: QTc by Bazzet's correction formula, QTcF: QTc by Fridericia's correction formula, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement including Follow-up visit.

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.5.3/4, 14.3.5.3/5, 14.3.5.3/6

2.7.6.20.2.6.9.4　　血液ガス分析

血液ガスパラメータ（SaO_2、PaO_2及び$PaCO_2$）について、各測定値及びベースラインからの変化量の平均値に主要投与期と比較して大きな変化はなく、長期継続投与期を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.6.20-84）。

表 2.7.6.20-84　血液ガスの測定値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
SaO_2 (%)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	21	94.1	3.3	87	95.0	98
Week 52	17	94.5	3.5	87	95.0	100
Last visit	22	94.9	3.2	87	95.0	100
Change from Baseline						
Week 52	17	-0.1	3.8	-10	0.0	7
Last visit	21	0.7	4.0	-10	1.0	8
PaO_2 (mmHg)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	21	73.8	14.1	47	76.0	96
Week 52	17	79.9	23.6	53	76.0	152
Last visit	22	82.5	22.3	53	81.0	152
Change from Baseline						
Week 52	17	4.3	22.6	-32	4.0	66
Last visit	21	7.3	22.6	-32	6.0	66
$PaCO_2$ (mmHg)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	21	35.7	5.0	26	37.0	46
Week 52	17	36.7	4.0	30	37.0	45
Last visit	22	36.6	3.9	30	37.0	45
Change from Baseline						
Week 52	17	0.5	5.0	-10	1.0	12
Last visit	21	0.8	4.6	-10	1.0	12

L-SAF: long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, $PaCO_2$: arterial partial pressure of carbon dioxide, PaO_2: arterial partial oxygen pressure, SaO_2: oxygen saturation, SD: standard deviation

Last visit: last observed post-baseline measurement

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.5.4/1, 14.3.5.4/2, 14.3.5.4/3

2.7.6.20.2.6.9.5　　肺機能検査

肺機能検査パラメータ（FEV_1、FVC、TLC 及びFEV_1/FVC）について、各測定値及びベースラインからの変化量の平均値に主要投与期と比較して大きな変化はなく、長期継続投与期を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.6.20-85）。

表 2.7.6.20-85 肺機能検査の各評価時点での測定値及びベースラインからの変化量－長期投与（52 週間）（L-SAF）

Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max
FEV_1 (L/sec)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	2.040	0.598	0.96	1.900	4.03
Week 52	17	1.881	0.325	1.04	1.830	2.44
Last visit	22	2.015	0.600	1.04	1.850	4.18
Change from Baseline						
Week 52	17	-0.036	0.149	-0.42	-0.010	0.23
Last visit	22	-0.025	0.144	-0.42	0.005	0.23
FVC (L)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	2.608	0.611	1.45	2.415	4.48
Week 52	17	2.458	0.322	1.56	2.450	2.90
Last visit	22	2.627	0.620	1.56	2.465	4.72
Change from Baseline						
Week 52	17	-0.015	0.221	-0.54	0.070	0.20
Last visit	22	0.019	0.209	-0.54	0.080	0.25
TLC (L)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	4.201	0.622	3.41	4.120	5.88
Week 52	17	4.039	0.390	3.27	4.120	4.60
Last visit	22	4.247	0.668	3.27	4.155	6.02
Change from Baseline						
Week 52	17	0.036	0.159	-0.22	0.020	0.40
Last visit	22	0.046	0.142	-0.22	0.045	0.40
TLC, % of predicted (%)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	89.424	9.139	74.69	88.410	110.71
Week 52	17	87.669	8.103	72.57	88.270	99.13
Last visit	22	90.339	9.831	72.57	89.770	112.27
Change from Baseline						
Week 52	17	0.711	3.457	-4.88	0.440	8.68
Last visit	22	0.915	3.099	-4.88	0.945	8.68
FEV_1/FVC (%)						
Value at Visit						
Baseline: Screening	22	77.644	8.214	61.48	76.130	92.34
Week 52	17	76.361	7.861	60.57	77.590	93.39
Last visit	22	76.158	7.665	60.57	74.890	93.39
Change from Baseline						
Week 52	17	-1.030	4.841	-8.20	-1.750	6.76
Last visit	22	-1.485	4.460	-8.20	-1.765	6.76

FEV_1: Forced expiratory volume in 1 second, FVC: Forced vital capacity, L-SAF: Long-term safety analysis set, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation, TLC: Total lung capacity

Last visit: last observed post-baseline measurement

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.5.5/1, 14.3.5.5/2, 14.3.5.5/3, 14.3.5.5/4, 14.3.5.5/5

2.7.6.20.2.6.9.6　　X線検査

L-SAFでは、スクリーニング時のX線検査において、異常なしの被験者が12例（54.5%）、臨床的に重要ではない異常の被験者が8例(36.4%)であった。第12週には、異常なしが9例(40.9%)、臨床的に重要でない異常が11例（50.0%）であった。第52週には、異常なしが7例（41.2%）、臨床的には重要でない異常が8例（47.1%）であった。長期継続投与期の最終来院には、異常なしが10例（45.5%）、臨床的に重要でない異常が10例（45.5%）であった。臨床的に重要な異常が認められた被験者は、いずれの評価時点でも2例であった。長期継続投与期の最終来院に臨床的に重要な異常が新たに認められた1例は右室不全であった。もう1例では、すべての評価時点で臨床的に重要な異常が認められていた。また、第12週まで臨床的に重要な異常が認められていた1例は、第52週時には、臨床的に重要でない異常となっていた（5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.5.6/1）。

2.7.6.20.3　　結論

薬物動態

I-neb を用いてイロプロスト 2.5 及び 5.0μg を吸入投与した後、イロプロストは速やかに吸収され、0.136 時間（8.2 分）～0.152 時間（9.1 分）という短い半減期（いずれも幾何平均値）で消失した。AUC、AUC（0-t_{last}）及び C_{max} は 2.5～5.0μg の範囲で用量比例的に増加した。2.5μg を投与した被験者は 4 例及び 5.0μg を投与した被験者は 19 例と被験者数は限られていたが、用量標準化した場合、これらのパラメータの値に大きな差はなかった。個々の被験者間で薬物動態パラメータのばらつきは大きかった。また、血漿中イロプロスト濃度は速やかに定量下限未満に低下したため、$t_{1/2}$及び AUC が算出された被験者が約半数であったことに留意する必要がある。したがって、本試験では AUC（0-t_{last}）がイロプロストの曝露量を近似的に反映する指標としてより適切であると考えられた。

第 12 週において、イロプロストの吸入後に PVR、PVRI 及び PAPmean の低下が認められた。心拍出量にはほとんど変化がみられなかった。

有効性

主要投与期（12 週）

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

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

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

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

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

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

最終来院の EQ-5D（descriptive health profile）及び LPH は、ベースラインと比較してほとんど変化がなかった。EQ-5D（VAS）では悪化が認められたが、理由は不明であった。

主要投与期において、臨床的悪化を示した被験者、死亡した被験者、肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった。

部分集団解析の結果、一部の部分集団では被験者数が少ないという限界があるものの、ベースラインから最終来院（吸入後）までの PVR の変化量の最良値は、PAH 分類別及び PAH 特異的治療薬の併用別を含むすべての部分集団において一貫して低下した。また、6 分間歩行距離はほとんどの部分集団においてベースラインよりも延長した。

長期投与（52 週間）

長期投与後の 6 分間歩行距離は主要投与期の最終来院と同様であり、主要投与期に認められた延長が維持された。

長期投与後の Borg CR 10 スコア及び NT-proBNP は、主要投与期の最終来院と同様にベースラインと比較してほとんど変化がなかった。

NYHA/WHO 機能分類は、長期投与での最終来院において NYHA/WHO 機能分類が改善していた被験者の割合は 45.5%であり、長期投与の 52 週間を通して NYHA/WHO 機能分類がベースラインと比較して悪化した被験者はいなかった。

長期投与後の EQ-5D 及び LPH は、主要投与期の最終来院とほぼ同様であった。

長期投与において、臨床的悪化を示した被験者、死亡した被験者、肺又は心肺移植が必要となった被験者はいなかった。

52 週間のイロプロスト投与の有効性の成績から、長期投与による効果の維持が示唆された。

安全性

主要投与期では、TEAE は 27 例中 25 例（92.6%）に発現した。発現割合が 10%以上の TEAE は、頭痛（37.0%）、咳嗽（18.5%）、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%）であった。主要投与期中に高度の TEAE の発現はなかった。

治験薬と関連のある TEAE は 20 例（74.1%）に発現した。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（37.0%）、咳嗽（14.8%）、腹部不快感、血圧低下、浮動性めまい、潮紅及びほてり（各 11.1%）であった。

各部分集団における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合に大きな違いは認められなかった。一部の部分集団では被験者が非常に少なく、意味のある比較ができなかった。

長期投与（52 週間）において、TEAE は長期継続投与期に移行した全 22 例（100.0%）に発現した。発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎及び頭痛（各 45.5%）、咳嗽（18.2%）、並びに下痢、 顎痛、潮紅及びほてり（各 13.6%）であった。高度の TEAE の発現はなかった。

治験薬と関連のある TEAE は 17 例（77.3%）に発現した。発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（40.9%）並びに咳嗽、潮紅及びほてり（各 13.6%）であった。

長期継続投与期に新たに発現した有害事象では、TEAE は全 22 例（100.0%）で報告された。発現割合が 10%以上の TEAE は、鼻咽頭炎（40.9%）及び頭痛（13.6%）であった。治験薬と関連のある TEAE は 22 例中 5 例（22.7%）で報告され、いずれの治験薬と関連のある TEAE も 1 例のみのであった。

第 52 週までに死亡した被験者はいなかった。

重篤な TEAE は 3 例に 5 件認められ、1 例では頭痛（主要投与期に発現し、長期継続投与期でも継続）、大腸ポリープ及び処置による出血（長期継続投与期）が、1 例では主要投与期に急性心筋梗塞、もう 1 例では長期継続投与期に肺炎が発現した。このうち、頭痛は治験薬と関連のある重篤な TEAE であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（TEAE）は、主要投与期では 2 例（7.4%）、長期継続投与期では 2 例（9.1%）に認められた。主要投与期では浮動性めまい及び呼吸困難、長期継続投与期では舌炎及び鼻咽頭炎が各 1 例に発現した。治験薬との関連ありと判断されたのは浮動性めまいのみであり、その他の事象は治験薬との関連なしと判断された。いずれの事象も重篤とは判断されず、転帰は「回復」であった。

注目する有害事象では、頻脈、失神及び血小板減少症は本試験の第 52 週までに認められなかった。局所刺激症状は主要投与期に 8 例（29.6%）及び長期投与（52 週間）に 9 例（40.9%）で、低血圧事象は主要投与期に 4 例（14.8%）及び長期投与（52 週間）に 2 例（9.1%）で、出血性事象は主要投与期に 3 例（11.1%）及び長期投与（52 週間）に 5 例（22.7%）で認められた。長期継続投与期に新たに認められた事象は、局所刺激症状では口内乾燥、舌炎及び咳嗽、出血性事象では処置による出血、鼻出血及び皮下出血であった。なお、長期継続投与期において新たに認められた低血圧事象はなかった。

長期継続投与（52 週間）において、臨床検査値、酸素飽和度、心電図、血液ガス分析、及び肺機能検査について、ベースラインから最終来院時までに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について、イロプロスト吸入前の平均値はいずれの評価時点でも同様であった。投与開始時（第 1 日）では、イロプロスト吸入直後に、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下及び脈拍数の増加がみられたが、吸入後 15 分でほぼ吸入前のレベルまで回復した。

以上、イロプロスト吸入投与は概して忍容性が良好であった。

まとめ

本試験は小規模な非盲検、非対照試験であるが、日本人被験者にイロプロストを 52 週間吸入投与したときの治療上のベネフィットを確認することができた。

PVR、6 分間歩行距離、及びその他の有効性評価項目（血行力学的パラメータ、NYHA/WHO 機能分類クラス等）は、12 週間にわたり改善した。本試験に組入れられた日本人被験者の約 90%は、イロプロストの吸入投与を開始する前に既に PAH に対する特異的な治療を受けていたにもかかわらず（約 70%は ERA と PDE5 阻害薬の 2 剤に既治療）、本試験で認められた有用な傾向は、未治療患者を対象として実施した国外第Ⅲ相試験（試験 ME97218）の結果と一致した（2.7.6.17 参照）。吸入されたイロプロストは既知の安全性プロファイルの範囲内で安全であり、また良好な忍容性を示した。咳嗽の発現割合は同様の低いレベルであった。本試験の日本人被験者において、未知の有害事象は発現しなかった。イロプロスト吸入後、用量の増加に伴って PVR、PVRI 及び PAPmean の低下度合も大きくなった。心拍出量にはほとんど変化がみられなかった。

長期投与（52 週間）の有効性及び安全性の結果は主要投与期（12 週間）とほぼ同様であり、イロプロスト長期投与による効果の維持が示唆された。安全性に関する新たな問題は認められず、長期投与においても忍容性は良好であった。また、52 週間を通してイロプロストの 1 回用量、1 日投与量及び 1 日吸入回数に大きな変化はなく、服薬率の低下もなかった。

2.7.6.20　付録

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）..... 2

付表 2.7.6.20-2　TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE：主要投与期（SAF）..... 16

付表 2.7.6.20-3　TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE：長期投与（52週間）（L-SAF）..... 18

付表 2.7.6.20-4　重症度別のTEAE：主要投与期（SAF）..... 21

付表 2.7.6.20-5　重症度別のTEAE：長期投与（52週間）（L-SAF）..... 25

付表 2.7.6.20-6　死亡例の詳細..... 30

付表 2.7.6.20-7　SAE症例（死亡例を除く）の詳細..... 31

付表 2.7.6.20-8　年齢区分別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 43

付表 2.7.6.20-9　年齢区分別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 45

付表 2.7.6.20-10　PAHの臨床分類別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 46

付表 2.7.6.20-11　PAHの臨床分類別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 48

付表 2.7.6.20-12　PAH特異的治療薬の併用別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 49

付表 2.7.6.20-13　PAH特異的治療薬の併用別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 51

付表 2.7.6.20-14　維持用量別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 52

付表 2.7.6.20-15　維持用量別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 54

付表 2.7.6.20-16　ベースラインのクレアチニンクリアランス別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 55

付表 2.7.6.20-17　ベースラインのクレアチニンクリアランス別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）..... 57

付図 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）..... 58

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm^{-5})		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200010001	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-3	386		BASELINE: SCREENING		-2	1876.833		2800.235		91	
Female	PAH (IPAH)	1	83	5.0	WEEK 4	29	408	22	WEEK 12	PRE	83	1750	-126.833	2614.5	-185.735	80	-11
37	Class Ⅲ				WEEK 12	80	400	14		5MIN POST	83					79.667	-11.333
50.6	ERA and PDE5i									15MIN POST	83					77.333	-13.667
20.4																	
200010002	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	486		BASELINE: SCREENING		-2	785.36		1105.787		81.333	
Female	PAH (IPAH)	1	83	5.0	WEEK 4	30	501	15	WEEK 12	PRE	83	652.798	-132.562	898.903	-206.884	72.667	-8.666
20	Class Ⅲ				WEEK 12	82	517	31		5MIN POST	83	799.621	14.261	1101.078	-4.709	75.667	-5.666
45.3	ERA and PDE5i									15MIN POST	83	718.417	-66.943	989.26	-116.527	68	-13.333
18.8										30MIN POST	83	774.838	-10.522	1066.952	-38.835	61.333	-20

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200020001	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	210		BASELINE: SCREENING		-1	515.456		803.595		39.667	
Female	PAH (IPAH)	1	84	5.0	WEEK 4	22	350	140	WEEK 12	PRE	84	635.854	120.398	974.764	171.169	39.667	0
64	Class Ⅲ				WEEK 12	83	360	150		5MIN POST	84	546.541	31.085	837.847	34.252	33.333	-6.334
58.0	naïve									15MIN POST	84	564.335	48.879	865.125	61.53	33.333	-6.334
24.3										30MIN POST	84	570.071	54.615	873.919	70.324	32	-7.667
200040001	1.4.1 CONNECTIVE	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	448		BASELINE: SCREENING		-1	918.511		1373.174		50.333	
Female	TISSUE DISEASE	1	91	5.0	WEEK 4	27	372	-76	WEEK 12	PRE	91	707.863	-210.648	1050.468	-322.706	44.667	-5.666
34	Class Ⅲ				WEEK 12	90	474	26		5MIN POST	91	565.854	-352.657	839.727	-533.447	37	-13.333
50.4	ERA alone									15MIN POST	91	553.806	-364.705	821.848	-551.326	38.667	-11.666
20.1										30MIN POST	91	729.627	-188.884	1082.767	-290.407	40.667	-9.666

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm^{-5})		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200050001 Female 40 88.1 35.3	1.4.4 CONGENITAL HEART DISEASE Class Ⅲ naïve	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	385		BASELINE: SCREENING		-5	313.507		593.155		40.667	
		1	78	5.0	WEEK 4	29	417	32									
					DISCONTI-NUED	78	390	5									
200080001 Female 68 53.2 21.0	1.4.1 CONNECTIVE TISSUE DISEASE Class Ⅲ ERA and PDE5i	1	23	2.5	BASELINE: SCREENING	-5	290		BASELINE: SCREENING		-3	415.498		637.373		26.333	
					DISCONTI-NUED	23	287	-3									

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200090001	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	470		BASELINE: SCREENING		-1	290.511		490.672		30.333	
Female	PAH (IPAH)	1	85	5.0	WEEK 4	22	484	14	WEEK 12	PRE	84	284.514	-5.997	475.707	-14.965	28.667	-1.666
61	Class Ⅲ				WEEK 12	83	565	95		5MIN POST	84	267.539	-22.972	447.326	-43.346	29.333	-1
62.2	ERA alone									15MIN POST	84	289.411	-1.1	483.895	-6.777	27.667	-2.666
22.7										30MIN POST	84	268.7	-21.811	449.266	-41.406	26.667	-3.666
200090002	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	470		BASELINE: SCREENING		-1	1134.545		1891.287		53	
Female	PAH (IPAH)	1	3	5.0	WEEK 4	23	480	10	WEEK 12	PRE	85	1066.674	-67.871	1781.346	-109.941	51.667	-1.333
37	Class Ⅲ	3	85	2.5	WEEK 12	84	520	50		5MIN POST	85	1017.537	-117.008	1699.287	-192	53.333	0.333
61.9	PDE5i alone									15MIN POST	85	934.01	-200.535	1559.797	-331.49	51	-2
23.3										30MIN POST	85	979.003	-155.542	1634.935	-256.352	49.667	-3.333

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200090003	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	445		BASELINE: SCREENING		-1	541.133		910.186		45	
Female	PAH (IPAH)	1	84	5.0	WEEK 4	29	465	20	WEEK 12	PRE	84	564.3	23.167	964.388	54.202	45.667	0.667
20	Class Ⅲ				WEEK 12	82	445	0		5MIN POST	84	454.902	-86.231	777.427	-132.759	40	-5
59.0	ERA and PDE5i									15MIN POST	84	488.78	-52.353	835.324	-74.862	38.333	-6.667
20.4										30MIN POST	84	478.088	-63.045	817.052	-93.134	44	-1
200100001	1.4.1 CONNECTIVE	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	405		BASELINE: SCREENING		-1	452.489		656.109		35	
Female	TISSUE DISEASE	1	88	5.0	WEEK 4	30	406	1	WEEK 12	PRE	88	395.062	-57.427	572.444	-83.665	28	-7
47	Class Ⅲ				WEEK 12	86	415	10		5MIN POST	88	419.953	-32.536	608.512	-47.597	32.667	-2.333
49.6	ERA and PDE5i									15MIN POST	88	417.96	-34.529	605.624	-50.485	29.667	-5.333
21.1										30MIN POST	88	408.889	-43.6	592.48	-63.629	30	-5

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200110002	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	420		BASELINE: SCREENING		-6	573.003		925.972		38	
Female	PAH (IPAH)	1	86	5.0	WEEK 4	30	415	-5	WEEK 12	PRE	86					39.667	1.667
46	Class Ⅲ				WEEK 12	85	420	0		5MIN POST	86					33.667	-4.333
59.8	PDE5i alone									15MIN POST	86					34.333	-3.667
23.5										30MIN POST	86					38.667	0.667
200110003	1.4.1 CONNECTIVE	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	377		BASELINE: SCREENING		-6	472.973		704.257		36	
Female	TISSUE DISEASE	1	86	5.0	WEEK 4	30	407	30	WEEK 12	PRE	86	311.688	-161.285	461.299	-242.958	33	-3
55	Class Ⅲ				WEEK 12	85	419	42		5MIN POST	86	221.63	-251.343	328.012	-376.245	29.667	-6.333
50.7	ERA and PDE5i									15MIN POST	86	285.714	-187.259	422.857	-281.4	29	-7
20.6										30MIN POST	86	303.026	-169.947	448.478	-255.779	28.333	-7.667

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm^{-5})		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200130001	1.4.1 CONNECTIVE	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	475		BASELINE: SCREENING		-14	317.858		488.547		33.667	
Female	TISSUE DISEASE	1	1	5.0	WEEK 4	24	490	15	WEEK 12	PRE	79	293.255	-24.603	453.666	-34.881	35	1.333
41	Class Ⅲ	1	79	2.5	WEEK 12	78	500	25		5MIN POST	79	251.788	-66.07	389.516	-99.031	33	-0.667
52.1	naïve									15MIN POST	79	279.777	-38.081	432.815	-55.732	31.333	-2.334
20.0										30MIN POST	79	335.605	17.747	519.182	30.635	33.667	0
200140001	1.2 HERITABLE	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	315		BASELINE: SCREENING		-1	221.381		341.812		42.333	
Female	PAH (HPAH)	1	91	5.0	WEEK 4	36	317	2	WEEK 12	PRE	91	193.298	-28.083	295.553	-46.259	48.333	6
45	Class Ⅲ				WEEK 12	91	324	9		5MIN POST	91	123.648	-97.733	189.057	-152.755	38	-4.333
55.8	ERA and PDE5i									15MIN POST	91	156.861	-64.52	239.84	-101.972	39.333	-3
22.9										30MIN POST	91	142.373	-79.008	217.688	-124.124	37	-5.333

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200140002	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	438		BASELINE: SCREENING		-1	546.405		977.519		39.667	
Female	PAH (IPAH)	1	87	5.0	WEEK 4	29	477	39	WEEK 12	PRE	87	472.709	-73.696	845.677	-131.842	39.667	0
61	Class Ⅲ				WEEK 12	86	477	39		5MIN POST	87	213.967	-332.438	382.788	-594.731	31	-8.667
77.0	ERA and PDE5i									15MIN POST	87	406.208	-140.197	726.706	-250.813	38.333	-1.334
30.8										30MIN POST	87	433.735	-112.67	775.952	-201.567	34	-5.667
200140003	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	445		BASELINE: SCREENING		-1	469.725		649.16		44	
Female	PAH (IPAH)	1	92	5.0	WEEK 4	29	423	-22	WEEK 12	PRE	91	416.929	-52.796	571.609	-77.551	47.667	3.667
25	Class Ⅲ				WEEK 12	91	464	19		5MIN POST	91	310.355	-159.37	425.496	-223.664	48.333	4.333
47.5	ERA and PDE5i									15MIN POST	91	365.245	-104.48	500.75	-148.41	46.333	2.333
22.0										30MIN POST	91	274.165	-195.56	375.88	-273.28	48.333	4.333

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200140004 Female 48 48.7 18.6	1.2 HERITABLE PAH (HPAH) Class Ⅲ ERA and PDE5i	1 1 8	1 8 15	2.5 5.0 2.5	BASELINE: SCREENING	-1	415		BASELINE: SCREENING		-1	360.355		539.812		32.333	
200150001 Female 27 47.2 18.2	1.1 IDIOPATHIC PAH (IPAH) Class Ⅲ ERA and PDE5i	1	1 84	2.5 5.0	BASELINE: SCREENING WEEK 4 WEEK 12	-2 36 83	480 445 520	 -35 40	BASELINE: SCREENING WEEK 12	 PRE 5MIN POST 15MIN POST 30MIN POST	-1 84 84 84 84	465.243 642.082 464.681 475.801 515.717	 176.839 -0.562 10.558 50.474	685.302 956.061 691.91 708.467 767.903	 270.759 6.608 23.165 82.601	34.333 46 35.333 36.667 32.333	 11.667 1 2.334 -2

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200150002	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	395		BASELINE: SCREENING		-1	475.019		656.952		37.667	
Female	PAH (IPAH)	1	85	5.0	WEEK 4	30	330	-65	WEEK 12	PRE	85	302.839	-172.18	415.495	-241.457	32	-5.667
43	Class Ⅲ				WEEK 12	84	440	45		5MIN POST	85	273.401	-201.618	375.106	-281.846	30.667	-7
44.0	ERA and PDE5i									15MIN POST	85	191.426	-283.593	262.636	-394.316	24.333	-13.334
18.6										30MIN POST	85	235.953	-239.066	323.728	-333.224	26.667	-11
200150003	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	360		BASELINE: SCREENING		-1	580.851		745.232		34.333	
Female	PAH (IPAH)	1	92	5.0	WEEK 4	30	366	6	WEEK 12	PRE	92	794.659	213.808	997.297	252.065	40.667	6.334
65	Class Ⅲ				WEEK 12	91	370	10		5MIN POST	92	496.665	-84.186	623.314	-121.918	27.667	-6.666
37.6	ERA and PDE5i									15MIN POST	92	647.489	66.638	812.598	67.366	31.333	-3
16.2										30MIN POST	92	560.344	-20.507	703.232	-42	32.667	-1.666

付表 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn·sec·cm^{-5})		PVRI (dyn·sec·cm^{-5}·m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200150004 Female 53 81.0 31.2	1.1 IDIOPATHIC PAH (IPAH) Class Ⅲ ERA and PDE5i	1 1	1 16	2.5 5.0	BASELINE: SCREENING	-2	340		BASELINE: SCREENING		-1	412.415		763.792		37.333	
200150006 Female 58 62.1 23.8	1.1 IDIOPATHIC PAH (IPAH) Class Ⅲ ERA and PDE5i	1 1	1 91	2.5 5.0	BASELINE: SCREENING WEEK 4 WEEK 12	-1 36 90	328 292 369	 -36 41	BASELINE: SCREENING WEEK 12	 PRE 5MIN POST 15MIN POST 30MIN POST	-1 91 91 91 91	528.827 554.379 535.98 554.379 631.376	 25.552 7.153 25.552 102.549	876.795 922.487 891.871 922.487 1050.61	 45.692 15.076 45.692 173.815	35.333 30.333 32 31.333 32.333	 -5 -3.333 -4 -3

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm^{-5})		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200150007	1.4.4 CONGENITAL	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-2	428		BASELINE: SCREENING		-1	989.154		1431.306		63	
Female	HEART DISEASE	1	90	5.0	WEEK 4	29	422	-6	WEEK 12	PRE	90	913.828	-75.326	1329.619	-101.687	60	-3
40	Class Ⅲ				WEEK 12	89	498	70		5MIN POST	90	787.084	-202.07	1145.207	-286.099	47.667	-15.333
47.1	ERA and PDE5i									15MIN POST	90	881.057	-108.097	1281.938	-149.368	53	-10
19.0										30MIN POST	90	775.33	-213.824	1128.106	-303.2	46	-17
200160001	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-5	270		BASELINE: SCREENING		-1	452.423		793.098		38.333	
Female	PAH (IPAH)	1	84	5.0	WEEK 4	29	310	40	WEEK 12	PRE	84	728.08	275.657	1274.141	481.043	59.333	21
64	Class Ⅲ				WEEK 12	83	320	50		5MIN POST	84	389.161	-63.262	681.032	-112.066	41.333	3
71.2	ERA and PDE5i									15MIN POST	84	466.196	13.773	815.843	22.745	41.333	3
27.4										30MIN POST	84	472.709	20.286	827.241	34.143	39.667	1.334

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm$^{-5)}$		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200170001	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-6	322		BASELINE: SCREENING		-8	501.372		797.683		40.333	
Female	PAH (IPAH)	1	1	5.0	WEEK 4	30	285	-37	WEEK 12	PRE	84	578.089	76.717	918.005	120.322	43	2.667
72	Class Ⅲ	1	84	2.5	WEEK 12	83	219	-103		5MIN POST	84	419.534	-81.838	666.221	-131.462	36.333	-4
69.7	ERA alone									15MIN POST	84	516.552	15.18	820.285	22.602	38.667	-1.666
34.2										30MIN POST	84	609.709	108.337	968.217	170.534	41.333	1
200170002	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	485		BASELINE: SCREENING		-1	750.448		1005.6		43.333	
Female	PAH (IPAH)	1	1	5.0	WEEK 4	29	559	74	WEEK 12	PRE	92	808.325	57.877	1054.056	48.456	38.333	-5
60	Class Ⅲ	1	92	2.5	WEEK 12	91	562	77		5MIN POST	92	735.624	-14.824	959.253	-46.347	35.333	-8
38.9	ERA and PDE5i									15MIN POST	92	854.829	104.381	1114.697	109.097	37.667	-5.666
15.5										30MIN POST	92	756.981	6.533	987.103	-18.497	36.333	-7

付表 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

		Study medication			6MWD (m)				Hemodynamic catheter test			PVR (dyn･sec･cm^{-5})		PVRI (dyn･sec･cm^{-5}･m^2)		meanPAP (mmHg)	
Subject ID Sex Age (years) Weight (kg) BMI (kg/m^2)	Primary Diagnosis WHO class Pre-treatment	Start (Rel. day)	End (Rel. day)	Dose per administration (μg)	Visit	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Visit	Planned Time	Rel day	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline	Value at visit	Change from Baseline
200180001	1.1 IDIOPATHIC	1	1	2.5	BASELINE: SCREENING	-1	418		BASELINE: SCREENING		-1	1224.044		2085.77		58	
Male	PAH (IPAH)	1	79	5.0	WEEK 4	31	410	-8	WEEK 12	PRE	79	1168.635	-55.409	1996.029	-89.741	53.667	-4.333
22	Class Ⅲ				WEEK 12	78	448	30		5MIN POST	79	1045.455	-178.589	1785.636	-300.134	53	-5
61.4	ERA and PDE5i									15MIN POST	79	1051.2	-172.844	1795.45	-290.32	52.333	-5.667
21.5										30MIN POST	79	1110.444	-113.6	1896.638	-189.132	51.667	-6.333

6MWD: 6-minute walking distance, BMI: body mass index, ERA: endothelin receptor antagonist, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, PAP: pulmonary artery pressure, PDE5i: phosphodiesterase-5 inhibitor, POST: post-inhalation, PRE: pre-inhalation, PVR: pulmonary vascular resistance, PVRI: pulmonary vascular resistance index, SAF: safety analysis set, WHO: World Health Organization.

Relative day is the day relative to the start of study drug: (event date minus start of study drug) plus 1 day.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.2.2/62

付表 2.7.6.20-2　TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		TEAE Iloprost (N=27) n (%)	Study drug-ralated TEAE Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such TEAE		25 (92.6)	20 (74.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.7)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (3.7)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.7)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (3.7)	0
Eye disorders	眼障害	1 (3.7)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.7)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (29.6)	7 (25.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (11.1)	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	3 (11.1)	2 (7.4)
Nausea	悪心	2 (7.4)	2 (7.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (14.8)	2 (7.4)
Fatigue	疲労	1 (3.7)	1 (3.7)
Feeling hot	熱感	1 (3.7)	1 (3.7)
Malaise	倦怠感	1 (3.7)	0
Pyrexia	発熱	1 (3.7)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (18.5)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.7)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (11.1)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.7)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7)	0
Injury	損傷	1 (3.7)	0
Investigations	臨床検査	3 (11.1)	3 (11.1)
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (11.1)	3 (11.1)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (3.7)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.7)	1 (3.7)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.7)	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (7.4)	1 (3.7)
Arthralgia	関節痛	1 (3.7)	0
Back pain	背部痛	1 (3.7)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (3.7)	1 (3.7)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (48.1)	13 (48.1)
Dizziness	浮動性めまい	3 (11.1)	3 (11.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (3.7)	1 (3.7)
Headache	頭痛	10 (37.0)	10 (37.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (3.7)	0

付表 2.7.6.20-2 TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		TEAE Iloprost (N=27) n (%)	Study drug-ralated TEAE Iloprost (N=27) n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.7)	0
Dysuria	排尿困難	1 (3.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (33.3)	8 (29.6)
Cough	咳嗽	5 (18.5)	4 (14.8)
Dysphonia	発声障害	1 (3.7)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3.7)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (3.7)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (3.7)	1 (3.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (3.7)	1 (3.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (7.4)	2 (7.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.7)	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (3.7)	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.7)	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3.7)	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (3.7)	1 (3.7)
Tracheal disorder	気管障害	1 (3.7)	1 (3.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (3.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (18.5)	2 (7.4)
Dermatitis	皮膚炎	1 (3.7)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (3.7)	1 (3.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.7)	1 (3.7)
Rash	発疹	1 (3.7)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.7)	0
Vascular disorders	血管障害	6 (22.2)	6 (22.2)
Flushing	潮紅	3 (11.1)	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	3 (11.1)	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	1 (3.7)	1 (3.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/3, 14.3.1/4

付表 2.7.6.20-3 TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE：長期投与（52週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		TEAE Iloprost (N=22) n (%)	Study drug-ralated TEAE Iloprost (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		22 (100.0)	17 (77.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	0
Anaemia	貧血	1 (4.5)[1)]	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (4.5)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (4.5)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.5)	1 (4.5)[2)]
Right ventricular failure	右室不全	1 (4.5)	1 (4.5)[2)]
Eye disorders	眼障害	3 (13.6)	0
Chromatopsia	色視症	1 (4.5)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (4.5)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (63.6)	5 (22.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (9.1)	2 (9.1)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (4.5)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (4.5)	0
Colitis	大腸炎	2 (9.1)	0
Diarrhoea	下痢	3 (13.6)	1 (4.5)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.5)	0
Enteritis	小腸炎	1 (4.5)	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (4.5)	0
Glossitis	舌炎	1 (4.5)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (9.1)	0
Nausea	悪心	2 (9.1)	2 (9.1)
Vomiting	嘔吐	1 (4.5)	0
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)	2 (9.1)
Fatigue	疲労	1 (4.5)	1 (4.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.5)	1 (4.5)
Pyrexia	発熱	1 (4.5)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.5)	0
Liver disorder	肝障害	1 (4.5)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.5)	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (4.5)	0
Infections and infestations[3)]	感染症および寄生虫症	16 (72.7)	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (4.5)	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	1 (4.5)	0
Chlamydial infection	クラミジア感染	1 (4.5)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.5)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.5)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.5)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (45.5)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (9.1)	0
Pneumonia	肺炎	1 (4.5)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (9.1)	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (4.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1)	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (4.5)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (4.5)	0

付表 2.7.6.20-3 TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE：長期投与（52週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		TEAE Iloprost (N=22) n (%)	Study drug-ralated TEAE Iloprost (N=22) n (%)
Investigations	臨床検査	3 (13.6)	2 (9.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (4.5)	1 (4.5)
Cardiolipin antibody positive	カルジオリピン抗体陽性	1 (4.5)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (4.5)	1 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (4.5)	0
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (4.5)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.5)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (4.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (27.3)	1 (4.5)
Arthralgia	関節痛	1 (4.5)	0
Back pain	背部痛	1 (4.5)	0
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (4.5)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.5)	0
Pain in jaw	顎痛	3 (13.6)	1 (4.5)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (54.5)	11 (50.0)
Dizziness	浮動性めまい	2 (9.1)	2 (9.1)
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.5)	1 (4.5)
Headache	頭痛	10 (45.5)	9 (40.9)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (4.5)	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4.5)	0
Psychiatric disorders	精神障害	3 (13.6)	1 (4.5)
Insomnia	不眠症	2 (9.1)	1 (4.5)
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	1 (4.5)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.5)	0
Dysuria	排尿困難	1 (4.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (40.9)	7 (31.8)
Cough	咳嗽	4 (18.2)	3 (13.6)
Dysphonia	発声障害	1 (4.5)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (9.1)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (4.5)	1 (4.5)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (9.1)	2 (9.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (9.1)	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.5)	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.5)	1 (4.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (4.5)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.5)	1 (4.5)
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.5)	1 (4.5)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.5)	0

付表 2.7.6.20-3　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE：長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		TEAE Iloprost (N=22) n (%)	Study drug-ralated TEAE Iloprost (N=22) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (36.4)	3 (13.6)
Dermatitis	皮膚炎	1 (4.5)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (4.5)	1 (4.5)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.5)	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.5)	1 (4.5)
Pruritus	そう痒症	1 (4.5)	0
Rash	発疹	1 (4.5)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (4.5)	1 (4.5)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (4.5)	1 (4.5)
Urticaria	蕁麻疹	2 (9.1)	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (4.5)	0
Vascular disorders	血管障害	6 (27.3)	6 (27.3)
Flushing	潮紅	3 (13.6)	3 (13.6)
Hot flush	ほてり	3 (13.6)	3 (13.6)
Hypotension	低血圧	1 (4.5)	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

1) For Subject 200110003, anemia had not counted as the AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

2) For Subject 200140002, right ventricular failure had counted as the drug-related AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

3) For Subject 200170002, oral herpes had not counted as the AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

引用元：5.3.5.2.7　PH-38026/Table 14.3.1/3, 14.3.1/4

付表 2.7.6.20-4 重症度別の TEAE：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=27) n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		MILD	21 (77.8)
		MODERATE	4 (14.8)
		Total	25 (92.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Lymphopenia	リンパ球減少症	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Cardiac disorders	心臓障害	MODERATE	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	MODERATE	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Eye disorders	眼障害	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	7 (25.9)
		MODERATE	1 (3.7)
		Total	8 (29.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Diarrhoea	下痢	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Nausea	悪心	MILD	1 (3.7)
		MODERATE	1 (3.7)
		Total	2 (7.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	4 (14.8)
		Total	4 (14.8)
Fatigue	疲労	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Feeling hot	熱感	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Malaise	倦怠感	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Pyrexia	発熱	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	5 (18.5)
		Total	5 (18.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Pharyngitis	咽頭炎	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)

付表 2.7.6.20-4 重症度別の TEAE：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=27) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Injury	損傷	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Investigations	臨床検査	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Blood pressure decreased	血圧低下	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Diabetes mellitus	糖尿病	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	MILD	2 (7.4)
		Total	2 (7.4)
Arthralgia	関節痛	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Back pain	背部痛	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Pain in jaw	顎痛	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	11 (40.7)
		MODERATE	2 (7.4)
		Total	13 (48.1)
Dizziness	浮動性めまい	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Head discomfort	頭部不快感	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Headache	頭痛	MILD	8 (29.6)
		MODERATE	2 (7.4)
		Total	10 (37.0)
Presyncope	失神寸前の状態	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Dysuria	排尿困難	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)

付表 2.7.6.20-4 重症度別の TEAE：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=27) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	8 (29.6)
		MODERATE	1 (3.7)
		Total	9 (33.3)
Cough	咳嗽	MILD	5 (18.5)
		Total	5 (18.5)
Dysphonia	発声障害	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Dyspnoea	呼吸困難	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Epistaxis	鼻出血	MODERATE	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Hypoxia	低酸素症	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	MILD	2 (7.4)
		Total	2 (7.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Productive cough	湿性咳嗽	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Throat irritation	咽喉刺激感	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Tracheal disorder	気管障害	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	5 (18.5)
		Total	5 (18.5)
Dermatitis	皮膚炎	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Hyperhidrosis	多汗症	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Rash	発疹	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)
Urticaria	蕁麻疹	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)

付表 2.7.6.20-4 重症度別の TEAE：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=27) n (%)
Vascular disorders	血管障害	MILD	6 (22.2)
		Total	6 (22.2)
Flushing	潮紅	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Hot flush	ほてり	MILD	3 (11.1)
		Total	3 (11.1)
Hypotension	低血圧	MILD	1 (3.7)
		Total	1 (3.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in each subject.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.20-5 重症度別の TEAE：長期投与（52 週間）（L-SAF）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=22) n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		MILD	15 (68.2)
		MODERATE	7 (31.8)
		Total	22 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Anaemia	貧血	MILD[1)]	1 (4.5)
		Total[1)]	1 (4.5)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Lymphopenia	リンパ球減少症	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Right ventricular failure	右室不全	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Eye disorders	眼障害	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Chromatopsia	色視症	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	11 (50.0)
		MODERATE	3 (13.6)
		Total	14 (63.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Abdominal distension	腹部膨満	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Abdominal pain	腹痛	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Colitis	大腸炎	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Diarrhoea	下痢	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Dry mouth	口内乾燥	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Enteritis	小腸炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Gastric polyps	胃ポリープ	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Glossitis	舌炎	MODERATE	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	MILD	1 (4.5)
		MODERATE	1 (4.5)
		Total	2 (9.1)
Nausea	悪心	MILD	1 (4.5)
		MODERATE	1 (4.5)
		Total	2 (9.1)

付表 2.7.6.20-5　重症度別の TEAE：長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=22) n (%)
Vomiting	嘔吐	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Fatigue	疲労	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Pyrexia	発熱	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Liver disorder	肝障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Immune system disorders	免疫系障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Infections and infestations[2)]	感染症および寄生虫症	MILD	15 (68.2)
		MODERATE	1 (4.5)
		Total	16 (72.7)
Abscess limb	四肢膿瘍	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Chlamydial infection	クラミジア感染	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Conjunctivitis	結膜炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Herpes zoster	帯状疱疹	MODERATE	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	10 (45.5)
		Total	10 (45.5)
Pharyngitis	咽頭炎	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Pneumonia	肺炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Tonsillitis	扁桃炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	1 (4.5)
		MODERATE	1 (4.5)
		Total	2 (9.1)
Procedural haemorrhage	処置による出血	MODERATE	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)

付表 2.7.6.20-5　重症度別の TEAE：長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=22) n (%)
Tooth fracture	歯牙破折	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Investigations	臨床検査	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Blood pressure decreased	血圧低下	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Cardiolipin antibody positive	カルジオリピン抗体陽性	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	MILD	6 (27.3)
		Total	6 (27.3)
Arthralgia	関節痛	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Back pain	背部痛	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Muscle fatigue	筋肉疲労	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Pain in extremity	四肢痛	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Pain in jaw	顎痛	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	10 (45.5)
		MODERATE	2 (9.1)
		Total	12 (54.5)
Dizziness	浮動性めまい	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Head discomfort	頭部不快感	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Headache	頭痛	MILD	8 (36.4)
		MODERATE	2 (9.1)
		Total	10 (45.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Presyncope	失神寸前の状態	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)

付表 2.7.6.20-5 重症度別の TEAE：長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=22) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Insomnia	不眠症	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Dysuria	排尿困難	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	7 (31.8)
		MODERATE	2 (9.1)
		Total	9 (40.9)
Cough	咳嗽	MILD	4 (18.2)
		Total	4 (18.2)
Dysphonia	発声障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Epistaxis	鼻出血	MILD	1 (4.5)
		MODERATE	1 (4.5)
		Total	2 (9.1)
Hypoxia	低酸素症	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Productive cough	湿性咳嗽	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	MODERATE	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Throat irritation	咽喉刺激感	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Tracheal disorder	気管障害	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	8 (36.4)
		Total	8 (36.4)
Dermatitis	皮膚炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Hyperhidrosis	多汗症	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Pruritus	そう痒症	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)

付表 2.7.6.20-5 重症度別の TEAE：長期投与（52 週間）（L-SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity	Iloprost (N=22) n (%)
Rash	発疹	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Skin haemorrhage	皮膚出血	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Urticaria	蕁麻疹	MILD	2 (9.1)
		Total	2 (9.1)
Vitiligo	尋常性白斑	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)
Vascular disorders	血管障害	MILD	6 (27.3)
		Total	6 (27.3)
Flushing	潮紅	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Hot flush	ほてり	MILD	3 (13.6)
		Total	3 (13.6)
Hypotension	低血圧	MILD	1 (4.5)
		Total	1 (4.5)

L-SAF: long-term safety analysis set, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in each subject.

1) For Subject 200110003, anemia had not counted as the AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

2) For Subject 200170002, oral herpes had not counted as the AE by error (Errata list, Section 16.1.9.2)

引用元：5.3.5.2.7 PH-38026/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.20-6　死亡例の詳細

本試験の主要投与期及び長期継続投与期に死亡した被験者はいなかった。

付表 2.7.6.20-7　SAE 症例（死亡例を除く）の詳細

Subject identifier	200010001
Year of birth	1975
Sex	Female
Height (cm)	157.5
Baseline weight (kg)	50.6
Race	Asian
Study drug	Iloprost
Start/ stop dates of study drug	2.5 μg　21 FEB 2013/ 21 FEB 2013 5.0 μg　21 FEB 2013/ 14 MAY 2013 5.0 μg　15 MAY 2013/ 12 MAR 2014
Event	(1) Headache (MedDRA PT: Headache　頭痛) (2) Colon polyp (MedDRA PT: Large intestine polyp　大腸ポリープ) (3) Bleeding from the endoscopicresection site of Colon polyps (MedDRA PT: Procedural haemorrhage　処置による出血)
Intensity	(1) Mild (2) Moderate (3) Moderate
Serious (yes/no)	(1) Yes (2) Yes (3) Yes
Start/ stop date of event	(1) 21 FEB 2013/ 12 Jun 2013 (2) 10 SEP 2013/ 19 SEP 2013 (3) 14 SEP 2013/ 19 SEP 2013
Date of last dose of study drug before event	(1) 21 FEB 2013 (2) 09 SEP 2013 (3) 13 SEP 2013
Action taken	(1) Dose not changed; None (2) Dose not changed; other / Remedial drug therapy (3) Dose not changed; other
Outcome of event	(1) Recovered/ resolved (2) Recovered/ resolved (3) Recovered/ resolved
Date of death (if applicable)	Not applicable
Relationship to study drug	Investigator's assessment　Sponsor's assessment (1) Yes　(1) Yes (2) No　(2) No (3) No　(3) Yes

症例の詳細

本被験者は 37 歳の女性の PAH 患者であった。被験者の PAH の臨床分類は、ダナポイント分類の「特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）」であり、ベースラインの NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢであった。被験者は既に PAH 特異的治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬）の投与を受けていた。

本被験者には、第一度房室ブロック（発症日不明から継続中）及びアトピー性皮膚炎（継続中）の病歴があった。

併用薬

WHO Drug Name/ Reported Term	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
TRACLEER / TRACLEER	BOSENTAN	62.5 mg TID	12 JUL 2005	Ongoing
CINAL [ASCORBIC ACID, CALCIUM PANTOTHENATE] / CINAL	ASCORBIC ACID / CALCIUM PANTOTHENATE	1 g TID	2009	25 JUN 2013
PYDOXAL / PYDOXAL	PYRIDOXAL PHOSPHATE	30 mg TID	2009	25 JUN 2013
ADCIRCA / ADCIRCA	TADALAFIL	20 mg BID	10 MAR 2010	Ongoing
BERAPROST SODIUM / BERASUSLA	BERAPROST SODIUM	60 μg TID	08 DEC 2010	08 JAN 2013
FUROSEMIDE [FUROSEMIDE] / LASIX	FUROSEMIDE	10 mg BID	30 APR 2011	05 FEB 2014
ALDACTONE A / ALDACTONE A	SPIRONOLACTONE	25 mg once per day	27 JUN 2012	12 MAR 2014
DIGOXIN [DIGOXIN] / HALFDIGOXIN	DIGOXIN	0.125 mg once per day	27 JUN 2012	Ongoing
PROPETO / PROPETO	WHITE SOFT PARAFFIN	QS	18 JUL 2012	20 MAR 2013
NERISONA / NERISONA	DIFLUCORTOLONE VALERATE	QS	15 AUG 2012	Ongoing
ALLELOCK / ALLELOCK	OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	5 mg once per day	07 NOV 2012	05 SEP 2013
PERINDOPRIL ERBUMINE / COVERSYL	PERINDOPRIL ERBUMINE	2 mg once per day	07 NOV 2012	26 FEB 2013
XYZAL / XYZAL	LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	5 mg once per day	07 NOV 2012	05 SEP 2013
MYSER / Myser Ointment	DIFLUPREDNATE	QS once per day	05 DEC 2012	05 FEB 2013
SALICYLVASELIN / Salicylic acid vaseline ointment	SALICYLIC ACID	QS once per day	05 DEC 2012	05 FEB 2013
PANTOSIN / PANTOSIN	PANTETHINE	30 mg TID	09 JAN 2013	25 JUN 2013
PROTOPIC / PROTOPIC	TACROLIMUS	QS	06 FEB 2013	16 APR 2013
AMPICILLIN SODIUM W / SULBACTAM SODIUM / AMPICILLIN SODIUM W / SULBACTAM SODIUM	AMPICILLIN SODIUM / SULBACTAM SODIUM	1.5 g	19 FEB 2013	19 FEB 2013
ATARAX-P / ATARAX P	HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	25 mg	19 FEB 2013	19 FEB 2013
ATROPINE / ATROPINE	ATROPINE	0.5 mg	19 FEB 2013	19 FEB 2013
IOMEPROL / IOMERON 300	IOMEPROL	3 cc	19 FEB 2013	19 FEB 2013
LIDOCAINE / PENLES	LIDOCAINE	QS	19 FEB 2013	19 FEB 2013
OPYSTAN / OPYSTAN	PETHIDINE HYDROCHLORIDE	35 mg	19 FEB 2013	19 FEB 2013
SAXIZON / SAXIZON	HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	300 mg	19 FEB 2013	19 FEB 2013
BANAN / BANAN	CEFPODOXIME PROXETIL	100 mg BID	20 FEB 2013	22 FEB 2013
EKSALB [BACTERIA NOS, HYDROCORTISONE] / Eksalb	BACTERIA NOS / HYDROCORTISONE	QS	27 FEB 2013	20 MAR 2013

WHO Drug Name/ Reported Term	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
OLCENON / Olcenon ointment	TRETINOIN TOCOFERIL	QS	27 FEB 2013	20 MAR 2013
OLIVE OIL / Olive oil	OLEA EUROPAEA OIL	QS	27 FEB 2013	Ongoing
PERINDOPRIL ERBUMINE / COBATHROW	PERINDOPRIL ERBUMINE	2 mg once per day	27 FEB 2013	22 MAY 2013
HYDROQUINONE / HYDROQINONE	HYDROQUINONE	QS	21 MAR 2013	Ongoing
LOCOID / LOCOID Ointment	HYDROCORTISONE BUTYRATE	QS	21 MAR 2013	Ongoing
ALLEGRA / ALLEGRA	FEXOFENADINE	60 mg once per day	17 APR 2013	Ongoing
PETROLATUM [PETROLATUM] / PETROLATUM	PETROLATUM	QS	21 APR 2013	10 JUL 2013
AMPICILLIN SODIUM W / SULBACTAM SODIUM / AMPICILLIN SODIUM W / SULBACTAM SODIUM	AMPICILLIN SODIUM / SULBACTAM SODIUM	1.5 g	14 MAY 2013	14 MAY 2013
ATARAX-P / ATARAX P	HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	25 mg	14 MAY 2013	14 MAY 2013
ATROPINE / ATROPINE	ATROPINE	0.5 mg	14 MAY 2013	14 MAY 2013
OPYSTAN / OPYSTAN	PETHIDINE HYDROCHLORIDE	35 mg	14 MAY 2013	14 MAY 2013
BANAN / BANAN	CEFPODOXIME PROXETIL	100 mg BID	15 MAY 2013	17 MAY 2013
PERINDOPRIL ERBUMINE / COVERSYL	PERINDOPRIL ERBUMINE	2 mg once per day	22 MAY 2013	11 JUN 2013
SYOHUSAN / TUMURA SYOUHUSAN	HERBAL EXTRACT NOS	2.5 g BID	22 MAY 2013	13 JUN 2013
PERINDOPRIL ERBUMINE / COBATHROW	PERINDOPRIL ERBUMINE	2 mg once per day	12 JUN 2013	10 SEP 2013
CINAL [ASCORBIC ACID,CALCIUM PANTOTHENATE] / CINAL	ASCORBIC ACID / CALCIUM PANTOTHENATE	1 g TID	10 JUL 2013	05 SEP 2013
PANTOSIN / PANTOSIN	PANTETHINE	30 mg TID	10 JUL 2013	05 SEP 2013
PYDOXAL / PYDOXAL	PYRIDOXAL PHOSPHATE	30 mg TID	10 JUL 2013	05 SEP 2013
SHINLUCK / SINLUCK	SODIUM PICOSULFATE	QS	21 AUG 2013	21 AUG 2013
NIFLEC [KCL,NA BICARB,NACL,NA+ SULF ANHYDR] / NIFLEC	POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM BICARBONATE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM SULFATE ANHYDROUS	QS	22 AUG 2013	22 AUG 2013
OPYSTAN / OPYSTAN	PETHIDINE HYDROCHLORIDE	35 mg	22 AUG 2013	22 AUG 2013
SHINLUCK / SINLUCK	SODIUM PICOSULFATE	QS	10 SEP 2013	10 SEP 2013
ADONA / ADONA	CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	25 mg BID	11 SEP 2013	17 SEP 2013

WHO Drug Name/ Reported Term	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
NIFLEC [KCL,NA BICARB,NACL,NA+ SULF ANHYDR] / NIFLEC	POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM BICARBONATE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM SULFATE ANHYDROUS	QS	11 SEP 2013	11 SEP 2013
OPYSTAN / OPYSTAN	PETHIDINE HYDROCHLORIDE	35 mg	11 SEP 2013	11 SEP 2013
TRANSAMIN / transamin	TRANEXAMIC ACID	250 mg BID	11 SEP 2013	17 SEP 2013
ALLELOCK / ALLELOCK	OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	5 mg once per day	14 SEP 2013	08 OCT 2013
KENEI ENEMA / kenei G Enema	GLYCEROL	120 mL	14 SEP 2013	14 SEP 2013
PANTOSIN / PANTOSIN	PANTETHINE	30 mg TID	14 SEP 2013	Ongoing
PERINDOPRIL ERBUMINE / COBATHROW	PERINDOPRIL ERBUMINE	2 mg once per day	14 SEP 2013	01 OCT 2013
PERINDOPRIL ERBUMINE / Perindopril Erbumine	PERINDOPRIL ERBUMINE	2 mg once per day	02 OCT 2013	Ongoing
CLARITIN / Claritin	LORATADINE	100 mg once per day	09 OCT 2013	Ongoing
DRENISON / Drenison tape	FLUDROXYCORTIDE	QS	05 FEB 2014	Ongoing
FEXOFENADINE / Fexofenadine	FEXOFENADINE	60 mg once per day	05 FEB 2014	Ongoing
FUROSEMIDE [FUROSEMIDE] / Furosemide	FUROSEMIDE	20 mg BID	05 FEB 2014	Ongoing
INTAL / intal	CROMOGLICATE SODIUM	QS	05 FEB 2014	Ongoing

被験者は、2013 年 2 月 21 日から 2014 年 3 月 12 日まで治験薬（イロプロスト）の投与を受けた。

2013 年 2 月 21 日（第 1 日）に被験者は頭痛を発現した。本事象により入院したため、重篤な有害事象と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連する有害事象と判断した。転帰は「回復」であった。

CIOMS による臨床経過を以下に示す。

2013 年 2 月 21 日（第 1 日）：治験薬の投与を開始した。3 回目の投与後、被験者は頭痛（30 分以上持続）を訴え、入院した。

2013 年 2 月 22 日（第 2 日）：治験薬投与後に頭痛が継続した。頭痛に対して治験薬の減量が必要か判断するため、入院の延長が必要となった。

2013 年 2 月 23 日（第 3 日）：治験薬投与後に再度頭痛が発現したが、頭痛の持続期間は短くなった。被験者の希望もあり、治験薬の減量はせず、経過を観察することとなった。被験者はこの日に退院した。

2013 年 2 月 27 日（第 7 日）：頭痛が認められたが、被験者は治験薬を 1 日 6 回吸入することが可能であった。被験者から症状は改善していると報告があった。

2013 年 6 月 12 日（第 112 日）：被験者より 6 月以降頭痛は発現しなかったとの報告があり、頭痛は回復したと判断した。

頭痛と治験薬との因果関係についての治験依頼者の見解を以下に示す。

頭痛は、併用薬として使用されたラシックス、コバシル、トラクリア、アドシルカ及びジゴキシンの既知の副作用であることから、これらの薬剤を併用したことにより発現した可能性が考えられ、これにより説明が可能であった。頭痛発現との時間的な関連性が高いこと及び治験薬（イロプロスト）の既知の薬剤プロファイルから、治験依頼者は本事象の治験薬との因果関係を除外できないと判断した。

2013 年 9 月 10 日（第 202 日）：被験者から大腸ポリープが認められたとの報告を受けた。被験者はポリープ切除のために入院し、重篤な有害事象と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は中等度で、本事象は治験薬と関連のない有害事象と判断した。転帰は「回復」であった。

CIOMS による臨床経過を以下に示す。

2011 年 12 月：被験者は健康診断において「便潜血陽性」を指摘されていた。

2013 年 8 月 22 日（第 183 日）：大腸内視鏡検査により横行結腸にポリープが認められた。この報告の時点で本事象は「未回復」であった。

2013 年 9 月 10 日（第 202 日）：被験者はポリープ切除のため入院した。

2013 年 9 月 11 日（第 203 日）：ポリープ切除術を実施した。

2013 年 9 月 13 日（第 205 日）：被験者は安静状態でモニターされたが、問題は認められなかった。大腸ポリープの転帰は「軽快」となった。

大腸ポリープと治験薬との因果関係についての治験依頼者の見解を以下に示す。

大腸ポリープは本試験の組み入れ前に被験者に認められていたものであることから、治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を「なし」と判断した。治験依頼者はこの治験責任（分担）医師の判断から乖離するような判断根拠がないため、本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判断した。

2013 年 9 月 14 日（第 206 日）、被験者に処置による出血（大腸ポリープの内視鏡的切除に伴う術後出血）が認められた。被験者は入院したため、重篤な有害事象と判断された。治験責任（分

担）医師は、本事象の重症度は中等度で、本事象は治験薬と関連のない有害事象と判断した。転帰は「回復」であった。

CIOMS による臨床経過を以下に示す。

2013 年 9 月 14 日（第 206 日）：被験者に大腸ポリープの内視鏡的切除に伴う術後出血が認められたため、被験者は入院した。この報告の時点における転帰は「軽快」であり、特に治験薬に対する措置は講じられなかった。被験者は安静状態でモニターされたが、問題は認められなかった。大腸ポリープの転帰は「軽快」となった。

処置による出血と治験薬との因果関係についての治験依頼者の見解を以下に示す。

大腸ポリープの内視鏡的切除に伴う術後出血は、治験薬投与との時間的な関連性が高いこと及び治験薬（イロプロスト）の既知の安全性プロファイルから、治験依頼者は本事象の発現に治験薬が関与した可能性を完全には除外できないと判断した。

本被験者に発現したその他の有害事象を以下に示す。

- 2013 年 2 月 19 日にアナフィラキシー様反応（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象はその日のうちに消失した。
- 2013 年 2 月 21 日にほてり（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のある有害事象と判断された。本事象は 2013 年 6 月 12 日（発現後 112 日目）に消失した。
- 2014 年 2 月 5 日にアレルギー性結膜炎（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象は薬物治療により 2014 年 3 月 12 日（発現後 36 日目）に消失した。

付表 2.7.6.20-7　SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Subject identifier	200050001
Year of birth	1972
Sex	Female
Height (cm)	157.9
Baseline weight (kg)	88.1
Race	Asian
Study drug	Iloprost
Start/ stop dates of study drug	2.5 μg　26 DEC 2012/ 26 DEC 2012 5.0 μg　26 DEC 2012/ 13 MAR 2013
Event	Acute cardiac infarction (MedDRA PT: Acute myocardial infarction)
Intensity	Moderate
Serious (yes/no)	Yes
Start/ stop date of event	13 MAR 2013/ 27 MAR 2013
Date of last dose of study drug before event	12 MAR 2013
Action taken	Not applicable
Outcome of event	Recovered/ resolved
Date of death (if applicable)	Not applicable
Relationship to study drug	Investigator's assessment　Sponsor's assessment No　No

症例の詳細

本被験者は 40 歳の女性の PAH 患者であった。被験者は先天性心疾患〔心房中隔欠損（ASD）〕を有しており、PAH の臨床分類ではダナポイント分類の「各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（APAH）」であった。ベースラインの NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢであり、被験者は PAH に対して未治療であった。主要投与期中に、被験者の原疾患の診断が IPAH から ASD に伴う PAH へ変更となった（外科的治療なし）。診断結果が変更された後、被験者は試験を中止した。

被験者には、喘息（1992 年～2012 年 2 月）、肥満（2004 年～継続中）、高脂血症（2012 年 12 月 5 日～継続中）、咳嗽（2012 年 12 月 17 日～2012 年 12 月 27 日）、慢性胃炎(2012 年 12 月 19 日～継続中）、逆流性食道炎（2012 年 12 月 19 日～継続中）、及び脂肪肝(2012 年 12 月 20 日～継続中)の病歴があった。

併用薬

WHO Drug Name/ Reported Term	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
BAKUMONDOUTO / BAKUMONDOUTO	HERBAL EXTRACT NOS	9 g/day TID	21 DEC 2012	25 DEC 2012
CRAVIT / CRAVIT	LEVOFLOXACIN	500 mg SID	20 FEB 2013	24 FEB 2013
BAYASPIRIN / Bayaspirin	ACETYLSALICYLIC ACID	200 mg/day BID	13 MAR 2013	Ongoing
HEPARIN NOVO / Novo-Heparin	HEPARIN SODIUM	10 mL	13 MAR 2013	13 MAR 2013
NITOROL / Nitorol	ISOSORBIDE DINITRATE	8 mL	13 MAR 2013	13 MAR 2013
NITROGLYCERIN / Nitoropen Tab	GLYCERYL TRINITRATE	0.3 mg	13 MAR 2013	13 MAR 2013
OMNIPAQUE / OMNIPAQUE 350	IOHEXOL	165 mL	13 MAR 2013	13 MAR 2013
PLAVIX / Plavix	CLOPIDOGREL	300 mg	13 MAR 2013	13 MAR 2013
XYLOCAINE [LIDOCAINE] / Xylocaine injection polyamp 0.5%	LIDOCAINE	q.s.	13 MAR 2013	13 MAR 2013
HEPARIN NOVO / Novo-Heparin	HEPARIN SODIUM	10 mL SID	14 MAR 2013	15 MAR 2013
PLAVIX / Plavix	CLOPIDOGREL	75 mg/day BID	14 MAR 2013	Ongoing
TAKEPRON / Takepron OD	LANSOPRAZOLE	15 mg/day SID	17 MAR 2013	Ongoing

被験者は2012年12月26日から2013年3月13日まで治験薬(イロプロスト)の投与を受けた。

2013年3月13日(第78日)に被験者は急性心筋梗塞を発現した。本事象により入院したため、重篤な有害事象と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連しない有害事象と判断した。転帰は「回復」であった。

CIOMSによる臨床経過を以下に示す。

2012年12月26日：治験薬（イロプロスト）の投与を開始した。

2013年3月12日：被験者は第12週の評価のため入院した。この時点で、ASDを疑う所見を得て経食道心エコー検査を施行した結果、被験者の原疾患の診断がIPAHからASDに伴うPAH（外科的治療なし）へ変更となった。

2013年3月13日：試験中止時の評価を実施した後、治験責任（分担）医師は治験薬の中止を決定した。この後、ASDの評価のため、一般治療下で左心カテーテル検査（冠動脈造影）及び右心カテーテル検査を施行した。カテーテル検査施行後、胸部症状及びECGの変化が認められ、急性心筋梗塞が発現した。再度の冠動脈造影を行い、右室枝分岐部分の閉塞を確認し、当該部位に経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行した。PCIにより右冠動脈近位部の解離を生じたため、ステント治療を行った。血栓症を防止するため抗血小板薬による治療を開始した。

2013年3月14日：酸素療法を開始した。

2013 年 3 月 27 日：被験者は退院した。

右室枝分岐部分の閉塞はカテーテル検査の合併症であると考えられたため、治験薬との因果関係は否定された。本事象により入院したため、重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与を中止した後、肺高血圧症に対して酸素療法を開始した。心筋梗塞の発現以降は合併症もなく、経過良好にて退院したことから、回復と判断した。

急性心筋梗塞の治験薬との因果関係についての治験依頼者の見解を以下に示す。

急性心筋梗塞は、イロプロストの安全性情報には記載されていない事象であった。被験者は高脂血症、脂質異常症及び肥満を有しており、これらは心筋梗塞のリスク因子であった。更に、イロプロストが血管拡張作用を有していること及び治験責任（分担）医師の判定から、治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

本被験者では急性心筋梗塞以外の有害事象は報告されなかった。

付表 2.7.6.20-7　SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Subject identifier	200160001
Year of birth	1949
Sex	Female
Height (cm)	161.1
Baseline weight (kg)	71.2
Race	Asian
Study drug	Iloprost
Start/ stop dates of study drug	2.5 μg　18 SEP 2013/ 18 SEP 2013 5 μg　18 SEP 2013/ 10 DEC 2013 5 μg　11 DEC 2013/ 17 SEP 2014
Event	Pneumonia (MedDRA PT: Pneumonia　肺炎)
Intensity	Mild
Serious (yes/no)	Yes
Start/ stop date of event	16 DEC 2013/ 08 JAN 2014
Date of last dose of study drug before event	16 DEC 2013
Action taken	Dose not changed; Remedial drug therapy
Outcome of event	Recovered/ resolved
Date of death (if applicable)	Not applicable
Relationship to study drug	Investigator's assessment　Sponsor's assessment No　No

症例の詳細

本被験者は 64 歳の女性の PAH 患者であった。被験者の PAH の臨床分類は、ダナポイント分類の「特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）」であり、ベースラインの NYHA/WHO 機能分類はクラスⅢであった。被験者は既に PAH 特異的治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬）の投与を受けていた。

被験者には、閉経（2001 年～継続中）、血圧上昇（2005 年～継続中）、糖尿病（2011 年～継続中）、脂質異常症（2012 年 2 月～継続中）、心筋虚血(2012 年 2 月～継続中）、不眠症（2012 年 3 月～継続中）、間質性肺疾患（2012 年 3 月 14 日～継続中）、及び歯痛(2012 年 6 月～継続中）の病歴があった。

併用薬

WHO Drug Name/ Reported Term	Ingredients	Dose	Start Date	End Date
BAYASPIRIN / Bayaspirin	ACETYLSALICYLIC ACID	100 mg/day QD	FEB 2012	Ongoing
LIPITOR / Lipitor Tablets	ATORVASTATIN CALCIUM	10 mg/day QD	FEB 2012	Ongoing
METFORMIN HYDROCHLORIDE / METGLUCO	METFORMIN HYDROCHLORIDE	500 mg/day BID	15 MAR 2012	15 SEP 2013
NORVASC / Norvasc Tablets	AMLODIPINE	2.5 mg/day QD	15 MAR 2012	Ongoing
RIZE / RIZE TABLETS	CLOTIAZEPAM	10 mg/day BID	15 MAR 2012	Ongoing
TRACLEER / Tracleer	BOSENTAN	250 mg/day BID	28 MAR 2012	Ongoing
ADCIRCA / Adcirca	TADALAFIL	40 mg/day QD	20 JUN 2012	Ongoing
DIART / DIART Tab	AZOSEMIDE	60 mg/day QD	20 JUN 2012	Ongoing
ESOMEPRAZOLE / Esomeprazole	ESOMEPRAZOLE	10 mg/day QD	07 NOV 2012	07 JAN 2014
PLAVIX / Plavix	CLOPIDOGREL	75 mg/day QD	27 MAR 2013	Ongoing
ASVERIN / ASVERIN Tablets	TIPEPIDINE HIBENZATE	60 mg/day TID	24 JUL 2013	15 OCT 2013
CYSTANIN / CYSTANIN SUGARCOATED TABLETS	L-CYSTEINE ETHYL ESTER, HYDROCHLORIDE	300 mg/day TID	24 JUL 2013	15 OCT 2013
METFORMIN HYDROCHLORIDE / METGLUCO	METFORMIN HYDROCHLORIDE	500 mg/day BID	19 SEP 2013	Ongoing
NIFLAN / NIFLAN OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%	PRANOPROFEN	adequate volume	07 OCT 2013	26 OCT 2013
ASTOMIN / Astomin Tablets	DIMEMORFAN PHOSPHATE	30 mg/day TID	17 OCT 2013	12 DEC 2013
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	60 mg/day QD	11 DEC 2013	11 DEC 2013
SULTAMICILLIN / UNASYN	SULTAMICILLIN	3 g/day BID	16 DEC 2013	20 DEC 2013
ZITHROMAC / ZITHROMAC	AZITHROMYCIN	2 g/day QD	16 DEC 2013	16 DEC 2013
ASTOMIN / Astomin Tablets	DIMEMORFAN PHOSPHATE	20 mg/day BID	17 DEC 2013	
BIOFERMIN / BIOFERMlN	BACILLUS SUBTILIS / LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS / STREPTOCOCCUS FAECALIS	3 g/day TID	17 DEC 2013	08 JAN 2014
CRAVIT / CRAVIT	LEVOFLOXACIN	500 mg/day QD	20 DEC 2013	25 DEC 2013
ZOSYN / ZOSYN	PIPERACILLIN SODIUM / TAZOBACTAM SODIUM	4.5 g/day QD	20 DEC 2013	20 DEC 2013
NEGMIN / Negmin Gargle	POVIDONE-IODINE	adequate volume	27 DEC 2013	08 JAN 2014
PARIET / Pariet	RABEPRAZOLE SODIUM	10 mg/day QD	08 JAN 2014	Ongoing
BIOFERMIN / BIOFERMlN	BACILLUS SUBTILIS / LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS / STREPTOCOCCUS FAECALIS	3 g/day TID	07 MAY 2014	13 MAY 2014

被験者は2013年9月18日から2014年9月17日まで治験薬(イロプロスト)の投与を受けた。

2013年12月16日（第90日）に被験者は肺炎を発現した。本事象により入院したため、重篤な有害事象と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連しない有害事象と判断した。転帰は「回復」であった。

肺炎の治療のため、2013年12月16日から2013年12月20日まで sultamicillin/unasyn（sultamicillin）、2013年12月16日に zithromac（azithromycin）の投与を受けた。

2013年12月20日(第94日)に、肺炎に対する抗菌薬を cravit(levofloxacin、500mg/day q.d.、2013年12月20～25日）と zosyn(piperacilin sodium + tazobactam sodium、2013年12月20 日）に変更した。

2014年1月8日（第113日）に被験者は退院した。

本被験者に発現したその他の有害事象を以下に示す。

- 2013年9月18日に頭部不快感（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のある有害事象と判断された。本事象は2014年1月8日（発現後113日目）に消失した。
- 2013年10月7日に結膜出血（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象は2013年10月26日（発現後20日目）に消失した。
- 2013年12月10日に排尿困難（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象は2013年12月12日（発現後3日目）に消失した。
- 2013年12月13日に下痢（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象は2014年1月8日（発現後27日目）に消失した。
- 2013年12月22日に口内乾燥（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象は2014年1月8日（発現後27日目）に消失した。
- 2014年1月3日に鼻出血（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象はその日のうちに消失した。
- 2014年3月7日に下痢（非重篤、軽度）を発現し、治験薬と関連のない有害事象と判断された。本事象は2014年3月13日（発現後7日目）に消失した。

付表 2.7.6.20-8 年齢区分別の TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Age group (years) <65 (N=24) n (%)	 ≥65 - <75 (N=3) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		22 (91.7)	3 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (4.2)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (4.2)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.2)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (4.2)	0
Eye disorders	眼障害	1 (4.2)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (33.3)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (12.5)	0
Diarrhoea	下痢	3 (12.5)	0
Nausea	悪心	2 (8.3)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3)	2 (66.7)
Fatigue	疲労	1 (4.2)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (33.3)
Malaise	倦怠感	0	1 (33.3)
Pyrexia	発熱	1 (4.2)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (20.8)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.2)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (12.5)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3)
Injury	損傷	0	1 (33.3)
Investigations	臨床検査	2 (8.3)	1 (33.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (8.3)	1 (33.3)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (4.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (33.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (33.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	0
Arthralgia	関節痛	1 (4.2)	0
Back pain	背部痛	1 (4.2)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (4.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	10 (41.7)	3(100.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.2)	2 (66.7)
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.2)	0
Headache	頭痛	9 (37.5)	1 (33.3)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (4.2)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.2)	0
Dysuria	排尿困難	1 (4.2)	0

付表 2.7.6.20-8 年齢区分別の TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Age group (years) <65 (N=24) n (%)	 ≥65 - <75 (N=3) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (29.2)	2 (66.7)
Cough	咳嗽	3 (12.5)	2 (66.7)
Dysphonia	発声障害	1 (4.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (4.2)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (4.2)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (4.2)	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	1 (33.3)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (4.2)	1 (33.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (4.2)	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.2)	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.2)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (33.3)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.2)	0
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.2)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (16.7)	1 (33.3)
Dermatitis	皮膚炎	1 (4.2)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (33.3)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.2)	0
Rash	発疹	1 (4.2)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (4.2)	0
Vascular disorders	血管障害	5 (20.8)	1 (33.3)
Flushing	潮紅	2 (8.3)	1 (33.3)
Hot flush	ほてり	3 (12.5)	0
Hypotension	低血圧	1 (4.2)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/21

付表 2.7.6.20-9 年齢区分別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Age group (years) <65 (N=24) n (%)	 ≥65 - <75 (N=3) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such TEAE		17 (70.8)	3 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (29.2)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (12.5)	0
Diarrhoea	下痢	2 (8.3)	0
Nausea	悪心	2 (8.3)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)	1 (33.3)
Fatigue	疲労	1 (4.2)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (33.3)
Investigations	臨床検査	2 (8.3)	1 (33.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (8.3)	1 (33.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (33.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (33.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (4.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	10 (41.7)	3 (100.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.2)	2 (66.7)
Head discomfort	頭部不快感	1 (4.2)	0
Headache	頭痛	9 (37.5)	1 (33.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (25.0)	2 (66.7)
Cough	咳嗽	2 (8.3)	2 (66.7)
Hypoxia	低酸素症	1 (4.2)	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	1 (33.3)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (4.2)	1 (33.3)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1 (4.2)	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.2)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (33.3)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (4.2)	0
Tracheal disorder	気管障害	1 (4.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	1 (33.3)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (33.3)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (4.2)	0
Vascular disorders	血管障害	5 (20.8)	1 (33.3)
Flushing	潮紅	2 (8.3)	1 (33.3)
Hot flush	ほてり	3 (12.5)	0
Hypotension	低血圧	1 (4.2)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/25

付表 2.7.6.20-10 PAHの臨床分類別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Type of PAH Idiopathic /Heritable (N=20) n (%)	 Connective tissue disease (N=5) n (%)	 Other forms (N=2) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		18 (90.0)	5 (100.0)	2 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (20.0)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (20.0)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (50.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (50.0)
Eye disorders	眼障害	1 (5.0)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (5.0)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (35.0)	1 (20.0)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (10.0)	1 (20.0)	0
Diarrhoea	下痢	3 (15.0)	0	0
Nausea	悪心	2 (10.0)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	2 (40.0)	0
Fatigue	疲労	1 (5.0)	0	0
Feeling hot	熱感	0	1 (20.0)	0
Malaise	倦怠感	1 (5.0)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (20.0)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (20.0)	0	1 (50.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (5.0)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (10.0)	0	1 (50.0)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (20.0)	0
Injury	損傷	0	1 (20.0)	0
Investigations	臨床検査	1 (5.0)	2 (40.0)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (5.0)	2 (40.0)	0
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	0	1 (20.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (5.0)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (5.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	1 (20.0)	0
Arthralgia	関節痛	0	1 (20.0)	0
Back pain	背部痛	0	1 (20.0)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (5.0)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	11 (55.0)	2 (40.0)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (10.0)	1 (20.0)	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (5.0)	0	0
Headache	頭痛	9 (45.0)	1 (20.0)	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (5.0)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.0)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (5.0)	0	0

付表 2.7.6.20-10　PAHの臨床分類別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Type of PAH Idiopathic /Heritable (N=20) n (%)	 Connective tissue disease (N=5) n (%)	 Other forms (N=2) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (30.0)	2 (40.0)	1 (50.0)
Cough	咳嗽	3 (15.0)	1 (20.0)	1 (50.0)
Dysphonia	発声障害	1 (5.0)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5.0)	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (50.0)
Hypoxia	低酸素症	1 (5.0)	0	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	1 (20.0)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (10.0)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (5.0)	0	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (20.0)	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (20.0)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (20.0)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (20.0)	0
Tracheal disorder	気管障害	1 (5.0)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (5.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (15.0)	2 (40.0)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (5.0)	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (5.0)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (20.0)	0
Rash	発疹	1 (5.0)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (20.0)	0
Vascular disorders	血管障害	6 (30.0)	0	0
Flushing	潮紅	3 (15.0)	0	0
Hot flush	ほてり	3 (15.0)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	0	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/22

付表 2.7.6.20-11　PAHの臨床分類別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Type of PAH Idiopathic /Heritable (N=20) n (%)	Connective tissue disease (N=5) n (%)	Other forms (N=2) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such TEAE		15 (75.0)	4 (80.0)	1 (50.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (30.0)	1 (20.0)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (10.0)	1 (20.0)	0
Diarrhoea	下痢	2 (10.0)	0	0
Nausea	悪心	2 (10.0)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	1 (20.0)	0
Fatigue	疲労	1 (5.0)	0	0
Feeling hot	熱感	0	1 (20.0)	0
Investigations	臨床検査	1 (5.0)	2 (40.0)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (5.0)	2 (40.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (5.0)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (5.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0	0
Pain in jaw	顎痛	1 (5.0)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	11 (55.0)	2 (40.0)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (10.0)	1 (20.0)	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (5.0)	0	0
Headache	頭痛	9 (45.0)	1 (20.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)
Cough	咳嗽	2 (10.0)	1 (20.0)	1 (50.0)
Hypoxia	低酸素症	1 (5.0)	0	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	1 (20.0)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (10.0)	0	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (20.0)	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (20.0)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (20.0)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (20.0)	0
Tracheal disorder	気管障害	1 (5.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	1 (20.0)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (5.0)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (20.0)	0
Vascular disorders	血管障害	6 (30.0)	0	0
Flushing	潮紅	3 (15.0)	0	0
Hot flush	ほてり	3 (15.0)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	0	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/26

付表 2.7.6.20-12 PAH特異的治療薬の併用別のTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Type of pre-treatment naïve (N=3) n (%)	ERA alone (N=3) n (%)	PDE5i alone (N=2) n (%)	ERA and PDE5i (N=19) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		3 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	17 (89.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (5.3)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	0	1 (5.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (33.3)	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (33.3)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	1 (5.3)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	1 (5.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (50.0)	5 (26.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (33.3)	0	2 (10.5)
Diarrhoea	下痢	1 (33.3)	0	0	2 (10.5)
Nausea	悪心	0	0	1 (50.0)	1 (5.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (33.3)	0	3 (15.8)
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (5.3)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (5.3)
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (5.3)
Pyrexia	発熱	0	1 (33.3)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (33.3)	1 (50.0)	3 (15.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (33.3)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	3 (15.8)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	1 (50.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (5.3)
Injury	損傷	0	0	0	1 (5.3)
Investigations	臨床検査	1 (33.3)	0	0	2 (10.5)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (33.3)	0	0	2 (10.5)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (33.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (5.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	1 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (33.3)	0	1 (5.3)
Arthralgia	関節痛	0	1 (33.3)	0	0
Back pain	背部痛	0	1 (33.3)	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	1 (5.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (100.0)	9 (47.4)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (33.3)	0	2 (10.5)
Head discomfort	頭部不快感	0	0	0	1 (5.3)
Headache	頭痛	1 (33.3)	0	2 (100.0)	7 (36.8)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	1 (5.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (5.3)
Dysuria	排尿困難	0	0	0	1 (5.3)

付表 2.7.6.20-12　PAH 特異的治療薬の併用別の TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Type of pre-treatment naïve (N=3) n (%)	ERA alone (N=3) n (%)	PDE5i alone (N=2) n (%)	ERA and PDE5i (N=19) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (66.7)	1 (50.0)	6 (31.6)
Cough	咳嗽	0	1 (33.3)	1 (50.0)	3 (15.8)
Dysphonia	発声障害	0	0	1 (50.0)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (5.3)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (5.3)
Hypoxia	低酸素症	0	0	1 (50.0)	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	0	0	1 (5.3)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (33.3)	0	1 (5.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (50.0)	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (33.3)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (33.3)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	1 (5.3)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (33.3)	0	0
Tracheal disorder	気管障害	0	0	0	1 (5.3)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (50.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (50.0)	1 (5.3)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (50.0)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (33.3)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (33.3)	0	0
Rash	発疹	0	0	0	1 (5.3)
Urticaria	蕁麻疹	1 (33.3)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (33.3)	0	5 (26.3)
Flushing	潮紅	0	1 (33.3)	0	2 (10.5)
Hot flush	ほてり	0	0	0	3 (15.8)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (5.3)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 14.3.1/23

付表 2.7.6.20-13 PAH特異的治療薬の併用別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Type of pre-treatment naïve (N=3) n (%)	ERA alone (N=3) n (%)	PDE5i alone (N=2) n (%)	ERA and PDE5i (N=19) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such TEAE		2 (66.7)	2 (66.7)	2 (100.0)	14 (73.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (33.3)	1 (50.0)	5 (26.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (33.3)	0	2 (10.5)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	2 (10.5)
Nausea	悪心	0	0	1 (50.0)	1 (5.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	2 (10.5)
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (5.3)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (5.3)
Investigations	臨床検査	1 (33.3)	0	0	2 (10.5)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (33.3)	0	0	2 (10.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (5.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	1 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (5.3)
Pain in jaw	顎痛	0	0	0	1 (5.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (100.0)	9 (47.4)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (33.3)	0	2 (10.5)
Head discomfort	頭部不快感	0	0	0	1 (5.3)
Headache	頭痛	1 (33.3)	0	2 (100.0)	7 (36.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (66.7)	1 (50.0)	5 (26.3)
Cough	咳嗽	0	1 (33.3)	0	3 (15.8)
Hypoxia	低酸素症	0	0	1 (50.0)	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	0	0	1 (5.3)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (33.3)	0	1 (5.3)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (33.3)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (33.3)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	1 (5.3)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (33.3)	0	0
Tracheal disorder	気管障害	0	0	0	1 (5.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (66.7)	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (33.3)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (33.3)	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (33.3)	0	5 (26.3)
Flushing	潮紅	0	1 (33.3)	0	2 (10.5)
Hot flush	ほてり	0	0	0	3 (15.8)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (5.3)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/27

付表 2.7.6.20-14　維持用量別の TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maintenance dose 2.5 μg (N=4) n (%)	 5.0 μg (N=23) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		4 (100.0)	21 (91.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (4.3)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (4.3)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (4.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (4.3)
Eye disorders	眼障害	0	1 (4.3)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (4.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	8 (34.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	3 (13.0)
Diarrhoea	下痢	0	3 (13.0)
Nausea	悪心	0	2 (8.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	2 (8.7)
Fatigue	疲労	1 (25.0)	0
Feeling hot	熱感	1 (25.0)	0
Malaise	倦怠感	0	1 (4.3)
Pyrexia	発熱	0	1 (4.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	5 (21.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (4.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	3 (13.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (4.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	0
Injury	損傷	1 (25.0)	0
Investigations	臨床検査	2 (50.0)	1 (4.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (50.0)	1 (4.3)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	1 (25.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (4.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (4.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (8.7)
Arthralgia	関節痛	0	1 (4.3)
Back pain	背部痛	0	1 (4.3)
Pain in jaw	顎痛	0	1 (4.3)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (50.0)	11 (47.8)
Dizziness	浮動性めまい	2 (50.0)	1 (4.3)
Head discomfort	頭部不快感	0	1 (4.3)
Headache	頭痛	0	10 (43.5)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (4.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (4.3)
Dysuria	排尿困難	0	1 (4.3)

付表 2.7.6.20-14 維持用量別の TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maintenance dose 2.5 μg (N=4) n (%)	 5.0 μg (N=23) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (75.0)	6 (26.1)
Cough	咳嗽	2 (50.0)	3 (13.0)
Dysphonia	発声障害	0	1 (4.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (4.3)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (4.3)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (4.3)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (25.0)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (50.0)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (4.3)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (4.3)
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (4.3)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (25.0)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (4.3)
Tracheal disorder	気管障害	0	1 (4.3)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (4.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	3 (13.0)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (4.3)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (25.0)	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (4.3)
Rash	発疹	0	1 (4.3)
Urticaria	蕁麻疹	1 (25.0)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (50.0)	4 (17.4)
Flushing	潮紅	2 (50.0)	1 (4.3)
Hot flush	ほてり	0	3 (13.0)
Hypotension	低血圧	1 (25.0)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/24

付表 2.7.6.20-15 維持用量別の治験薬と関連のあるTEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maintenance dose 2.5 μg (N=4) n (%)	 5.0 μg (N=23) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such TEAE		4 (100.0)	16 (69.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	7 (30.4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	3 (13.0)
Diarrhoea	下痢	0	2 (8.7)
Nausea	悪心	0	2 (8.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	0
Fatigue	疲労	1 (25.0)	0
Feeling hot	熱感	1 (25.0)	0
Investigations	臨床検査	2 (50.0)	1 (4.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (50.0)	1 (4.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (4.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (4.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.3)
Pain in jaw	顎痛	0	1 (4.3)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (50.0)	11 (47.8)
Dizziness	浮動性めまい	2 (50.0)	1 (4.3)
Head discomfort	頭部不快感	0	1 (4.3)
Headache	頭痛	0	10 (43.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (75.0)	5 (21.7)
Cough	咳嗽	2 (50.0)	2 (8.7)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (4.3)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (25.0)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (50.0)	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (4.3)
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (4.3)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (25.0)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (4.3)
Tracheal disorder	気管障害	0	1 (4.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	1 (4.3)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (25.0)	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (4.3)
Vascular disorders	血管障害	2 (50.0)	4 (17.4)
Flushing	潮紅	2 (50.0)	1 (4.3)
Hot flush	ほてり	0	3 (13.0)
Hypotension	低血圧	1 (25.0)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/Table 14.3.1/28

付表 2.7.6.20-16 ベースラインのクレアチニンクリアランス別の TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Creatinine clearance at baseline (mL/min) >30 to ≤50 (N=1) n (%)	>50 to ≤80 (N=10) n (%)	>80 (N=15) n (%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		1 (100.0)	9 (90.0)	14 (93.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (10.0)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (10.0)	0
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (6.7)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (6.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (20.0)	6 (40.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Diarrhoea	下痢	0	0	3 (20.0)
Nausea	悪心	0	1 (10.0)	1 (6.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	3 (30.0)	0
Fatigue	疲労	0	1 (10.0)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (10.0)	0
Malaise	倦怠感	1 (100.0)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (10.0)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (20.0)	3 (20.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (6.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (10.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0)	0
Injury	損傷	0	1 (10.0)	0
Investigations	臨床検査	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Total lung capacity decreased	総肺気量減少	0	0	1 (6.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (100.0)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (100.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0)	1 (6.7)
Arthralgia	関節痛	0	1 (10.0)	0
Back pain	背部痛	0	1 (10.0)	0
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (6.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (100.0)	4 (40.0)	8 (53.3)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Head discomfort	頭部不快感	0	0	1 (6.7)
Headache	頭痛	1 (100.0)	3 (30.0)	6 (40.0)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (6.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (6.7)
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (6.7)

付表 2.7.6.20-16　ベースラインのクレアチニンクリアランス別の TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Creatinine clearance at baseline (mL/min) >30 to ≤50 (N=1) n (%)	 >50 to ≤80 (N=10) n (%)	 >80 (N=15) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (30.0)	6 (40.0)
Cough	咳嗽	0	1 (10.0)	4 (26.7)
Dysphonia	発声障害	0	0	1 (6.7)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (6.7)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (6.7)
Hypoxia	低酸素症	0	0	1 (6.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	1 (10.0)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (10.0)	1 (6.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (6.7)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (10.0)	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (10.0)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (10.0)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (10.0)	0
Tracheal disorder	気管障害	0	0	1 (6.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (20.0)	3 (20.0)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (6.7)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	1 (6.7)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (10.0)	0
Rash	発疹	0	1 (10.0)	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (6.7)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (20.0)	4 (26.7)
Flushing	潮紅	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Hot flush	ほてり	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Hypotension	低血圧	0	1 (10.0)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 16.1.9.4.3/2 (additional analysis)

付表 2.7.6.20-17　ベースラインのクレアチニンクリアランス別の治験薬と関連のある TEAE（部分集団解析）：主要投与期（SAF）

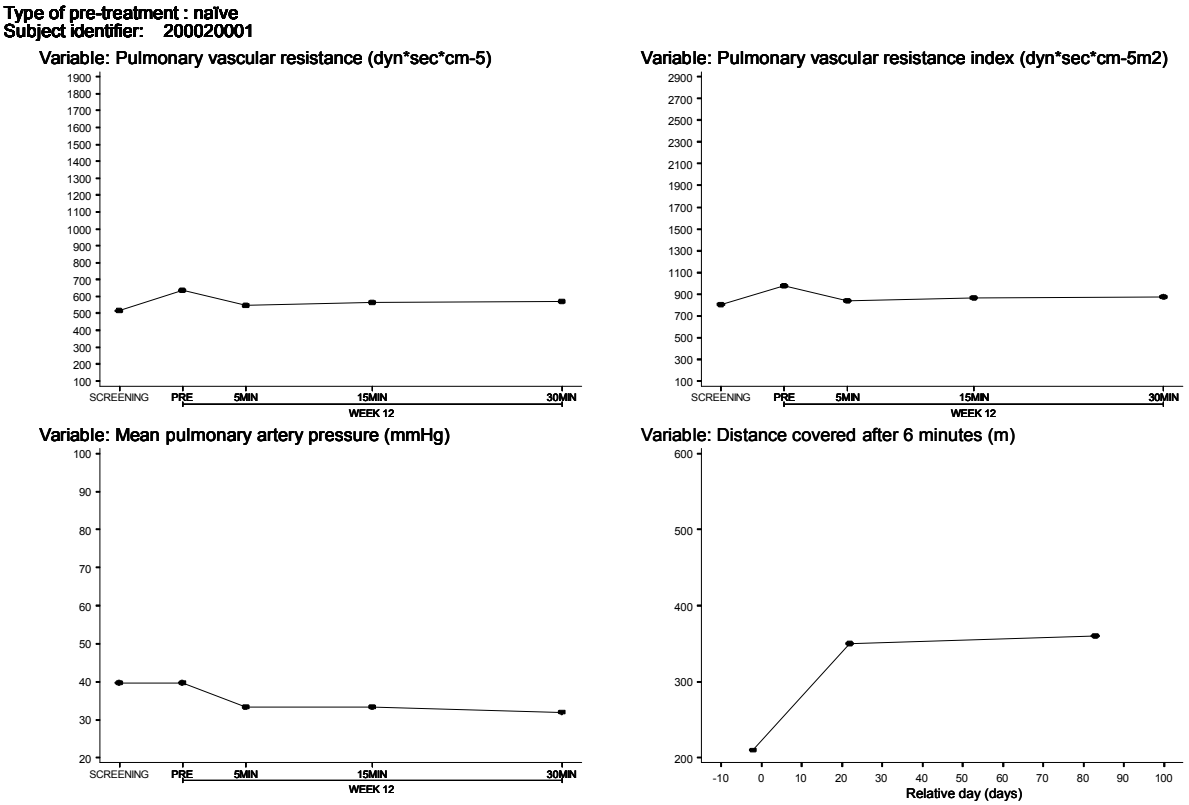
MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Creatinine clearance at baseline (mL/min) >30 to ≤50 (N=1) n (%)	>50 to ≤80 (N=10) n (%)	>80 (N=15) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such TEAE		1 (100.0)	6 (60.0)	13 (86.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (20.0)	5 (33.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Diarrhoea	下痢	0	0	2 (13.3)
Nausea	悪心	0	1 (10.0)	1 (6.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (20.0)	0
Fatigue	疲労	0	1 (10.0)	0
Feeling hot	熱感	0	1 (10.0)	0
Investigations	臨床検査	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (100.0)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (100.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (6.7)
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (6.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (100.0)	4 (40.0)	8 (53.3)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Head discomfort	頭部不快感	0	0	1 (6.7)
Headache	頭痛	1 (100.0)	3 (30.0)	6 (40.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (30.0)	5 (33.3)
Cough	咳嗽	0	1 (10.0)	3 (20.0)
Hypoxia	低酸素症	0	0	1 (6.7)
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	1 (10.0)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (10.0)	1 (6.7)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	0	1 (10.0)	0
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (10.0)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (10.0)	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	1 (10.0)	0
Tracheal disorder	気管障害	0	0	1 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0)	1 (6.7)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	1 (6.7)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (10.0)	0
Vascular disorders	血管障害	0	2 (20.0)	4 (26.7)
Flushing	潮紅	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Hot flush	ほてり	0	1 (10.0)	2 (13.3)
Hypotension	低血圧	0	1 (10.0)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set.

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

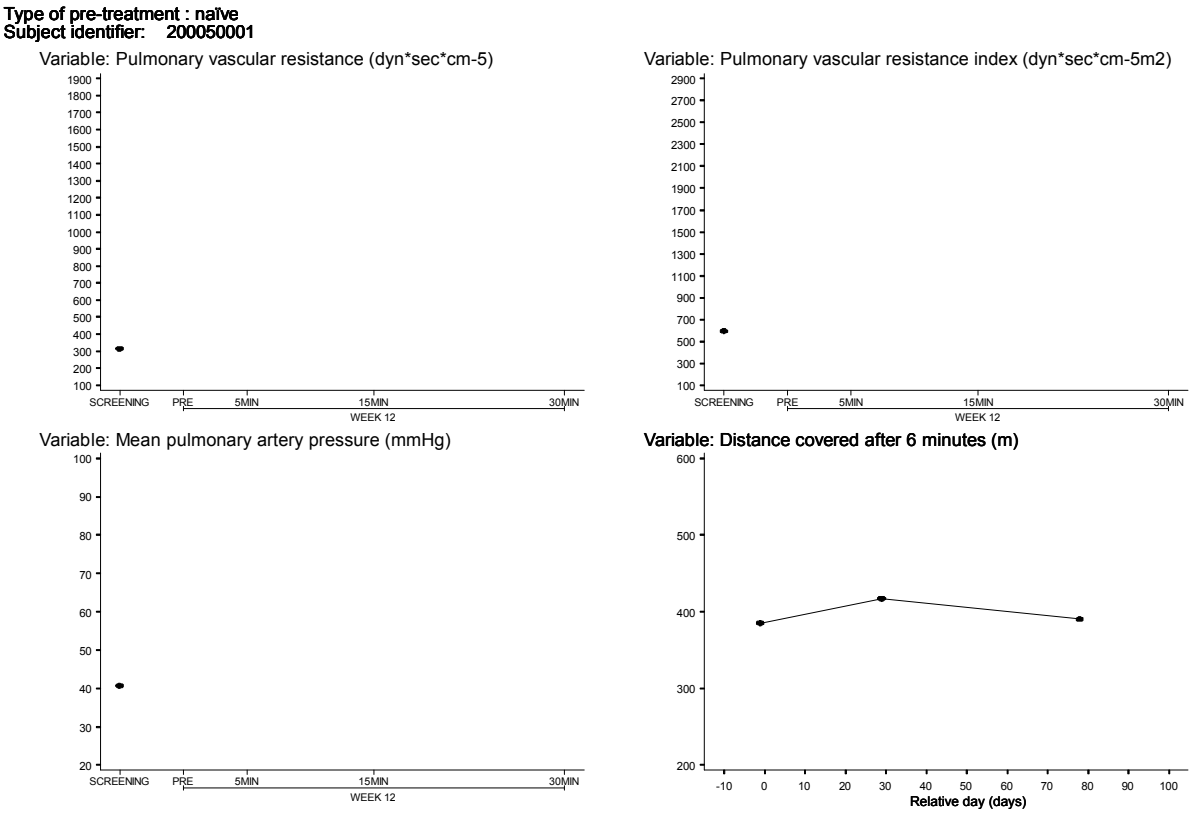
引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/Table 16.1.9.4.3/3 (additional analysis)



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

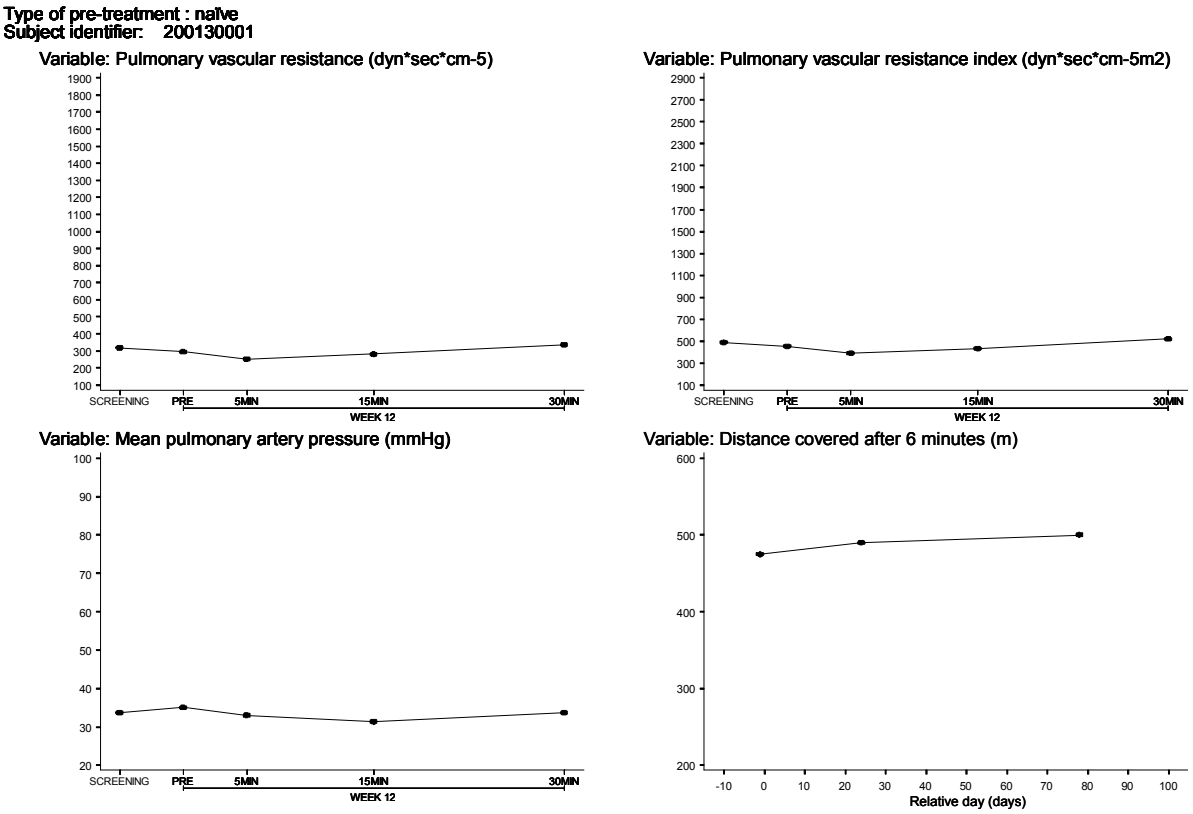
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

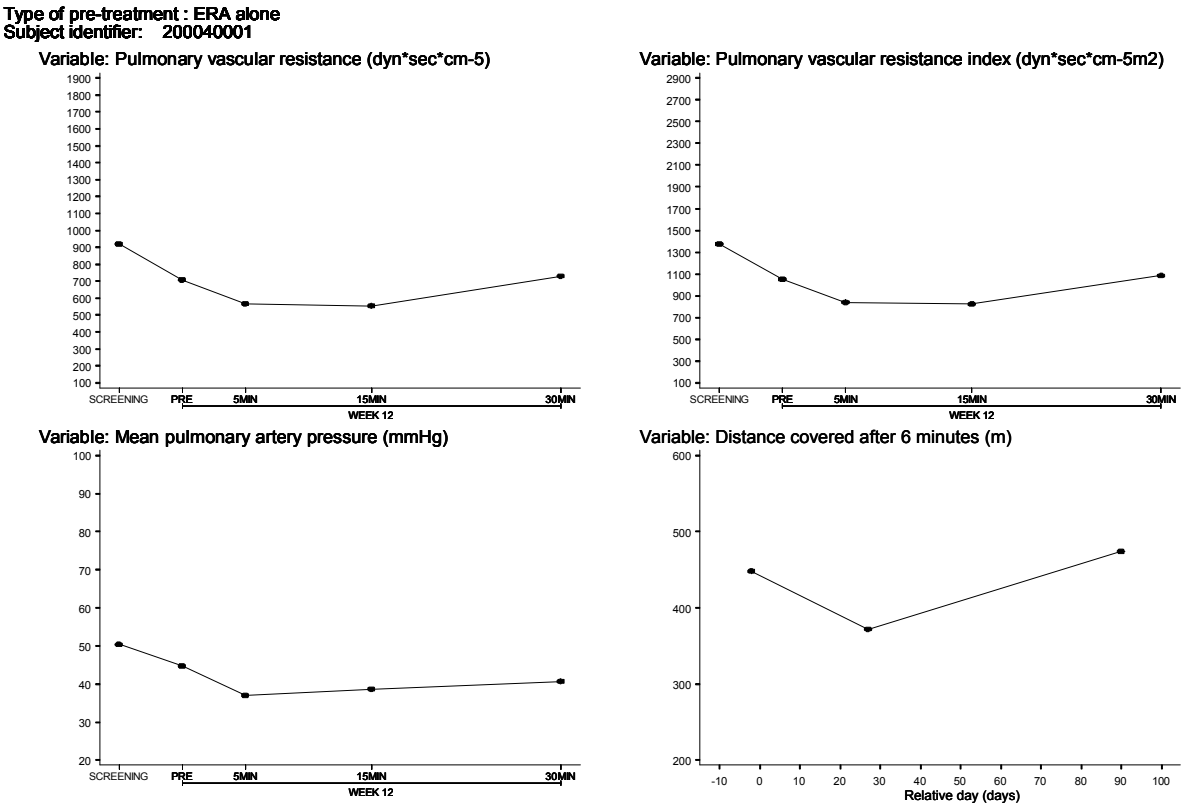
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

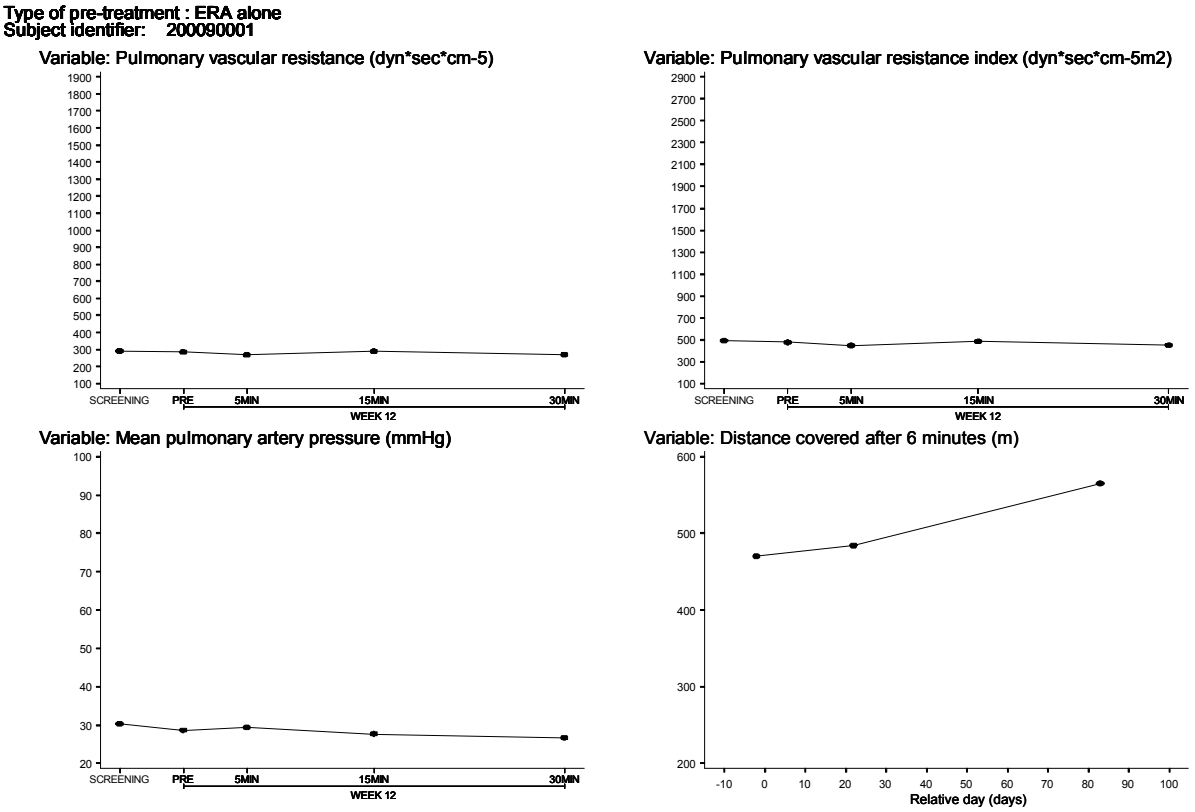
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

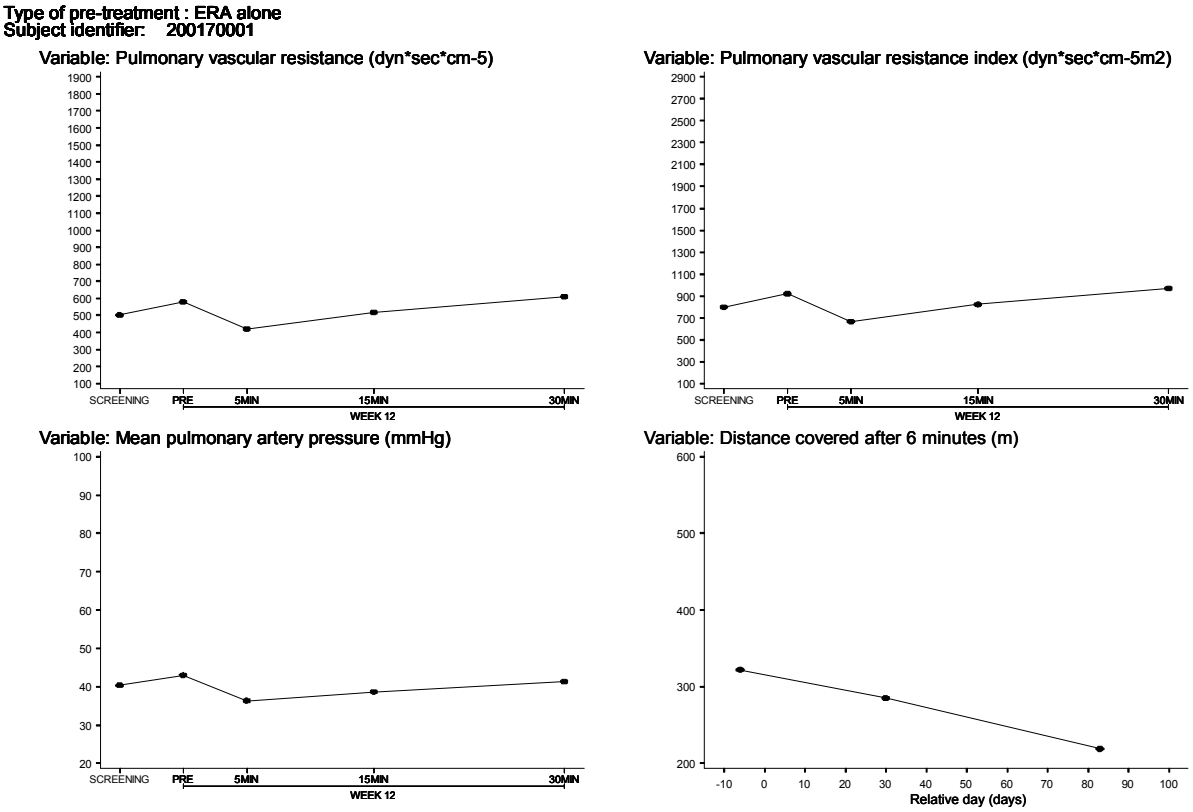
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

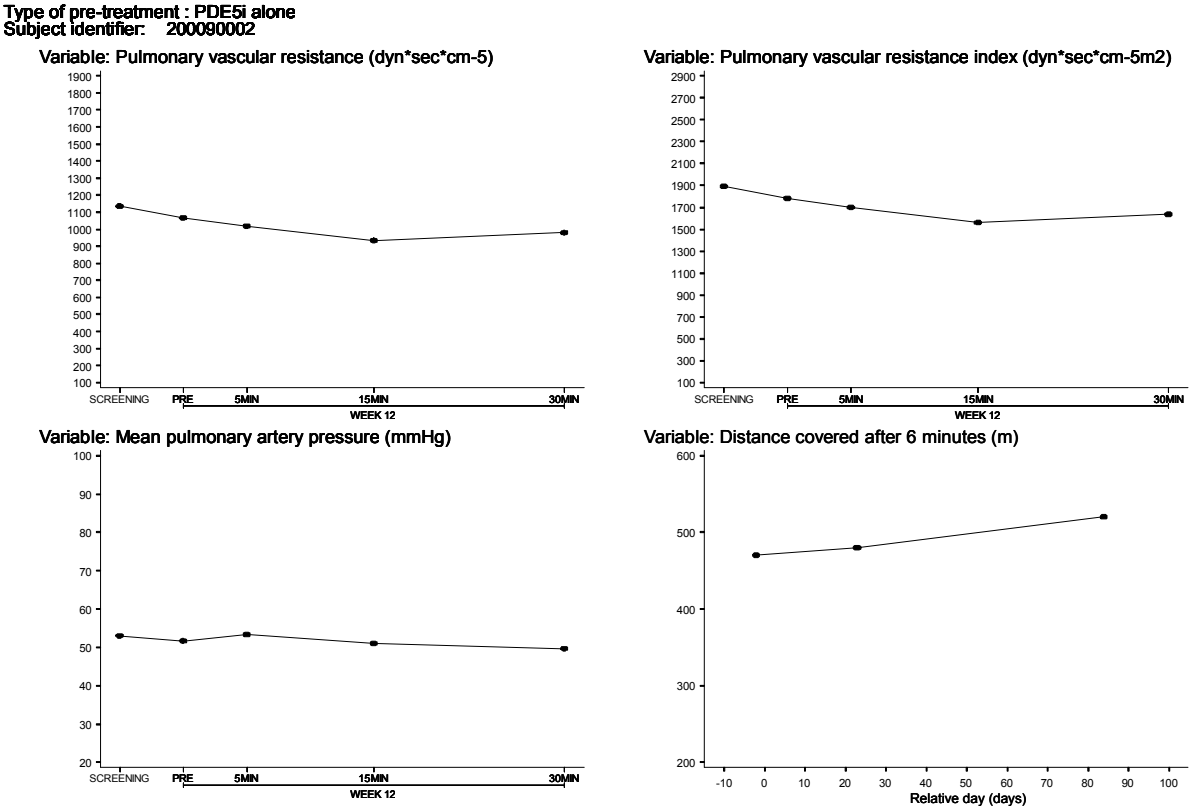
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

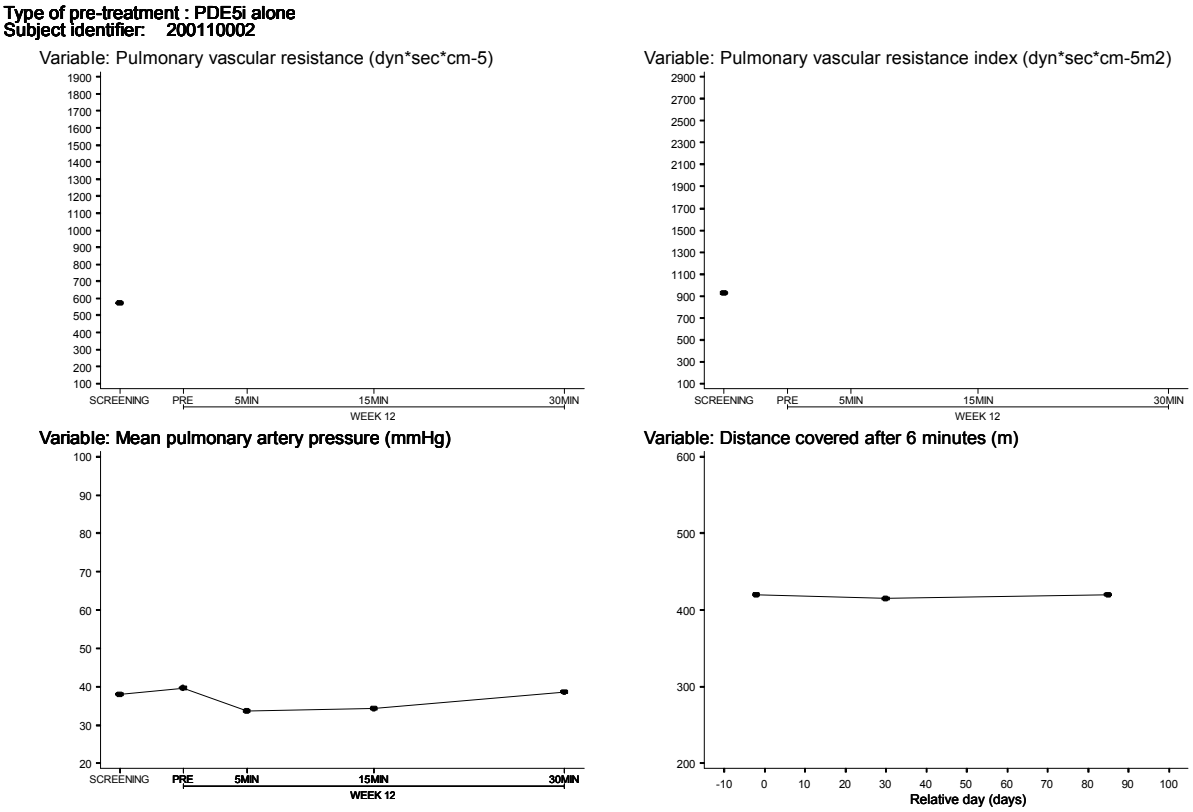
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

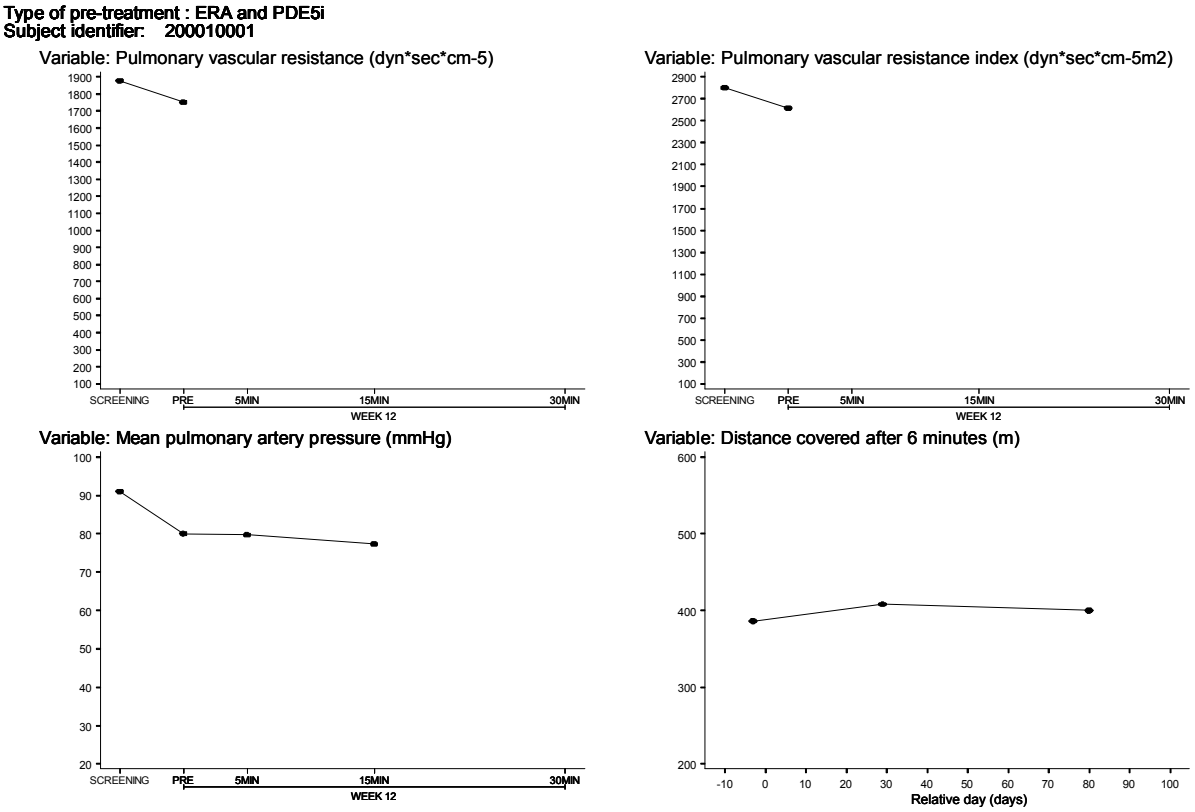
付図 2.7.6.20-1　6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

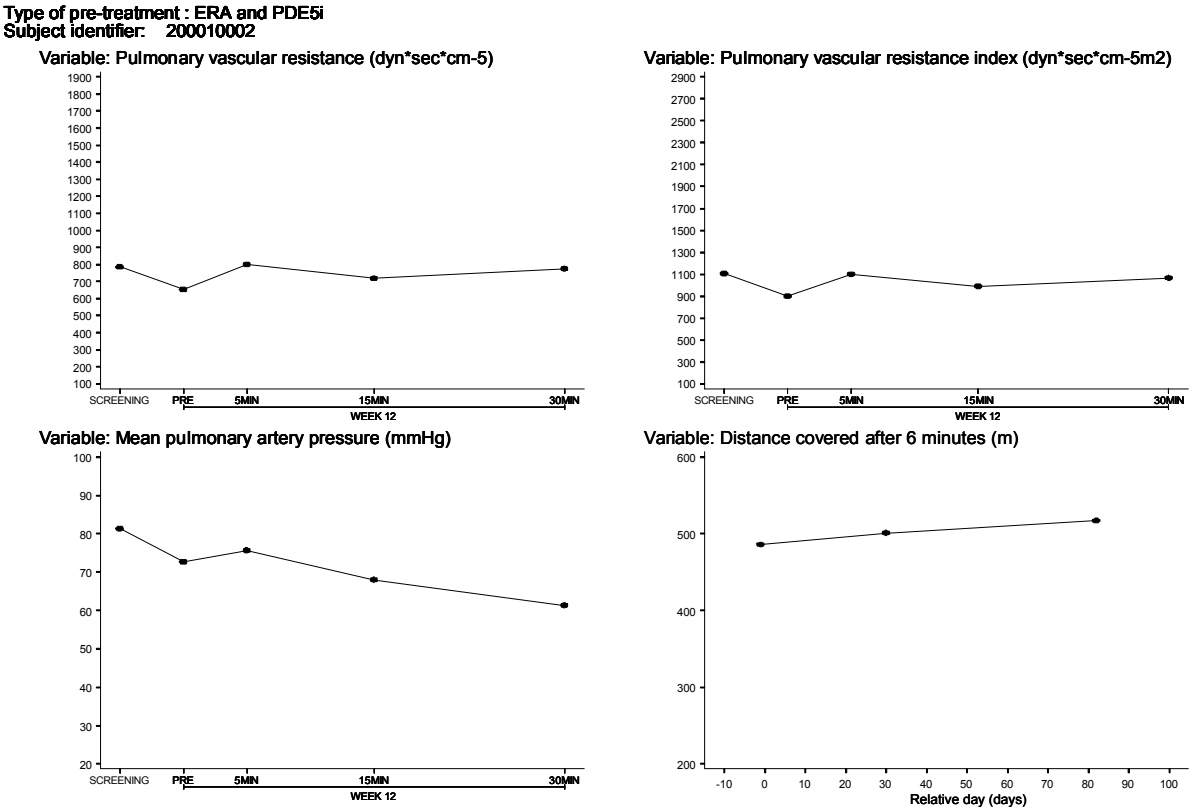
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

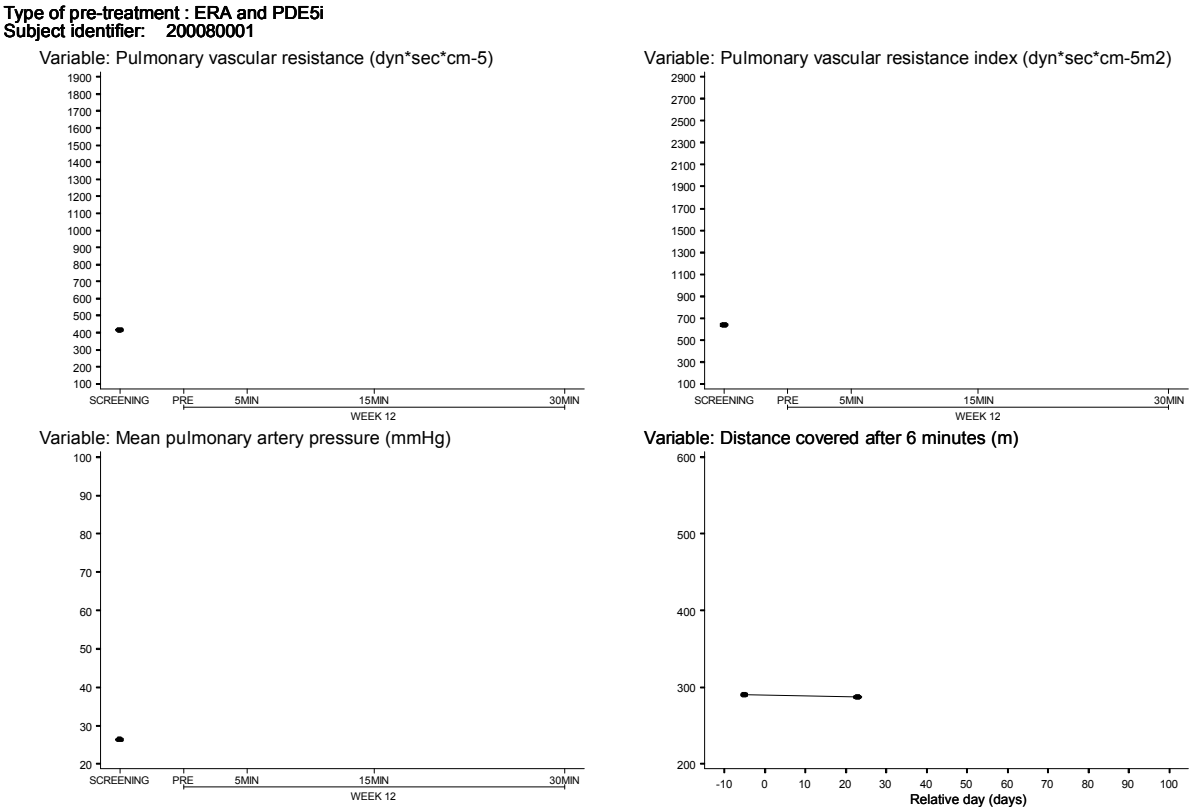
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

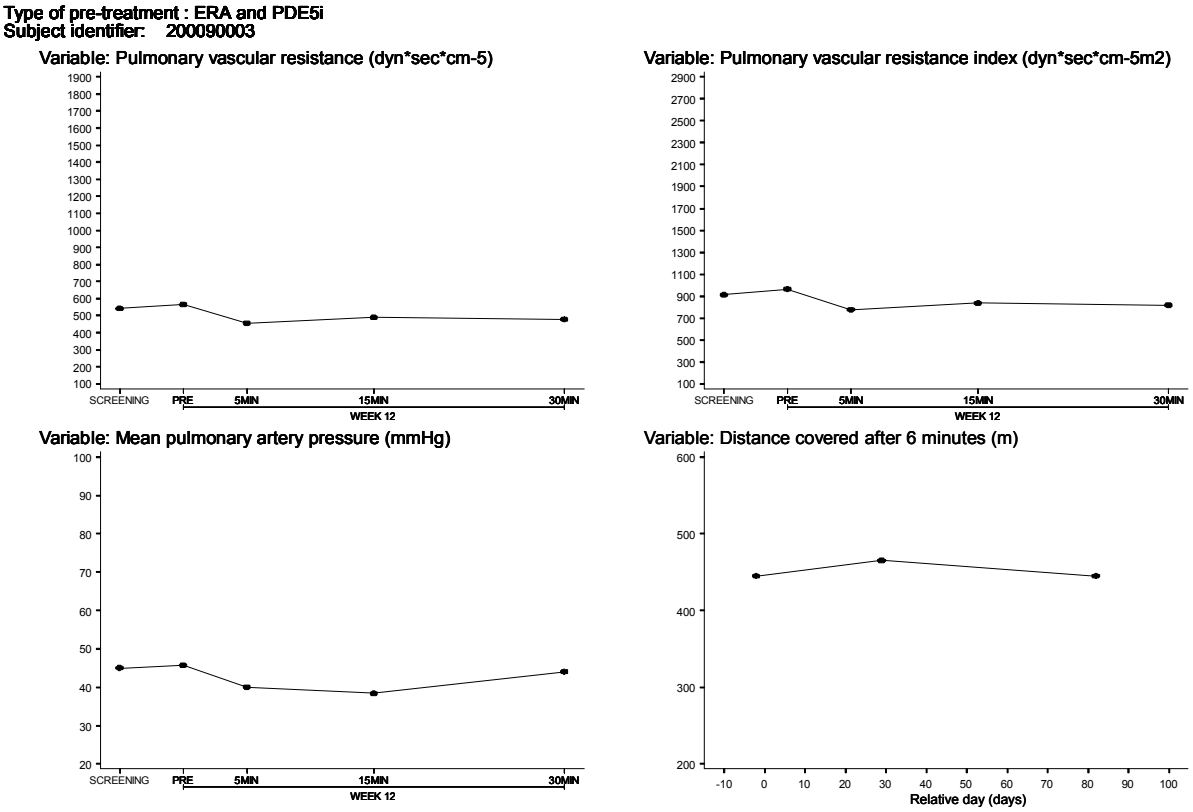
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

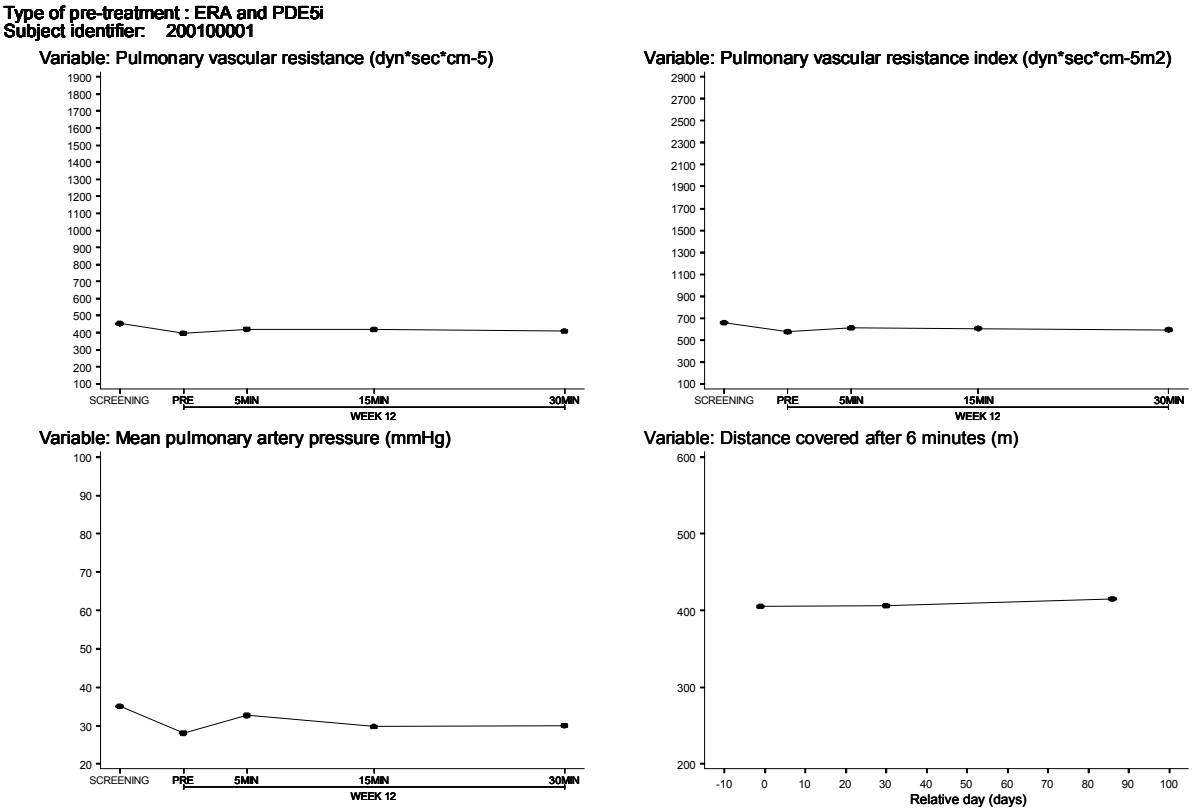
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

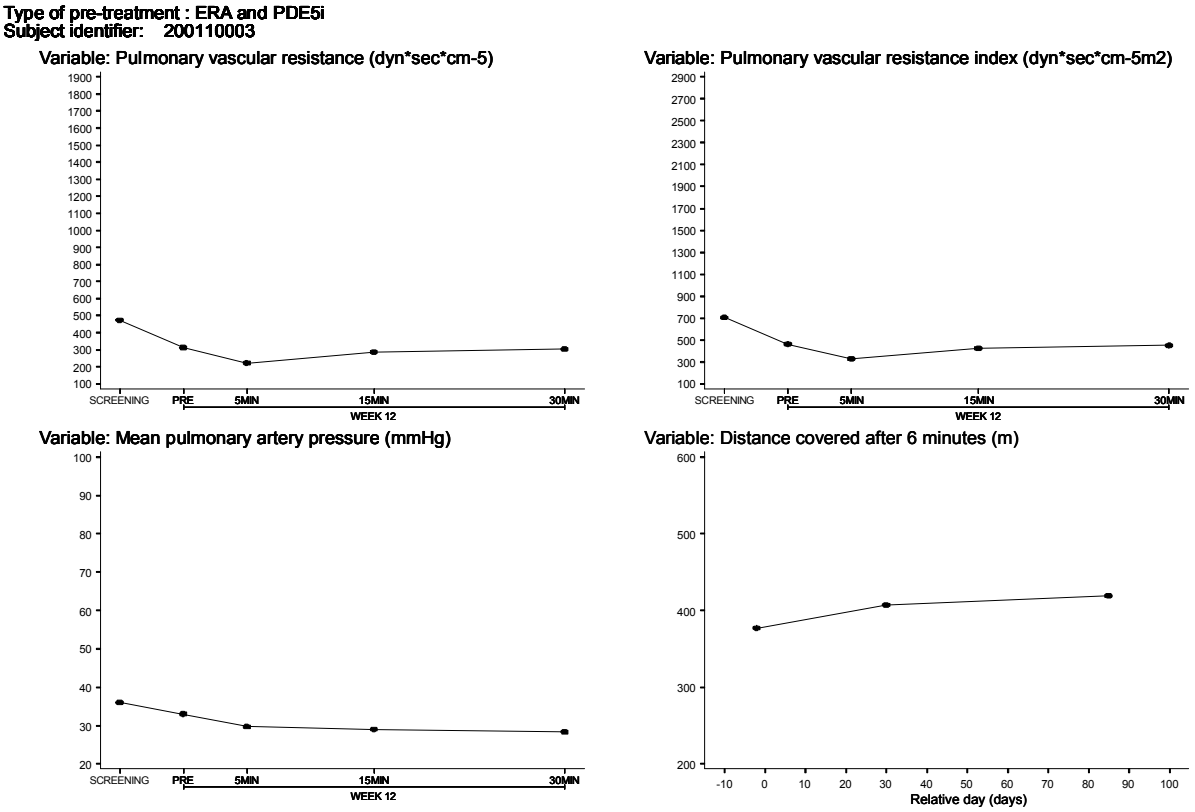
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

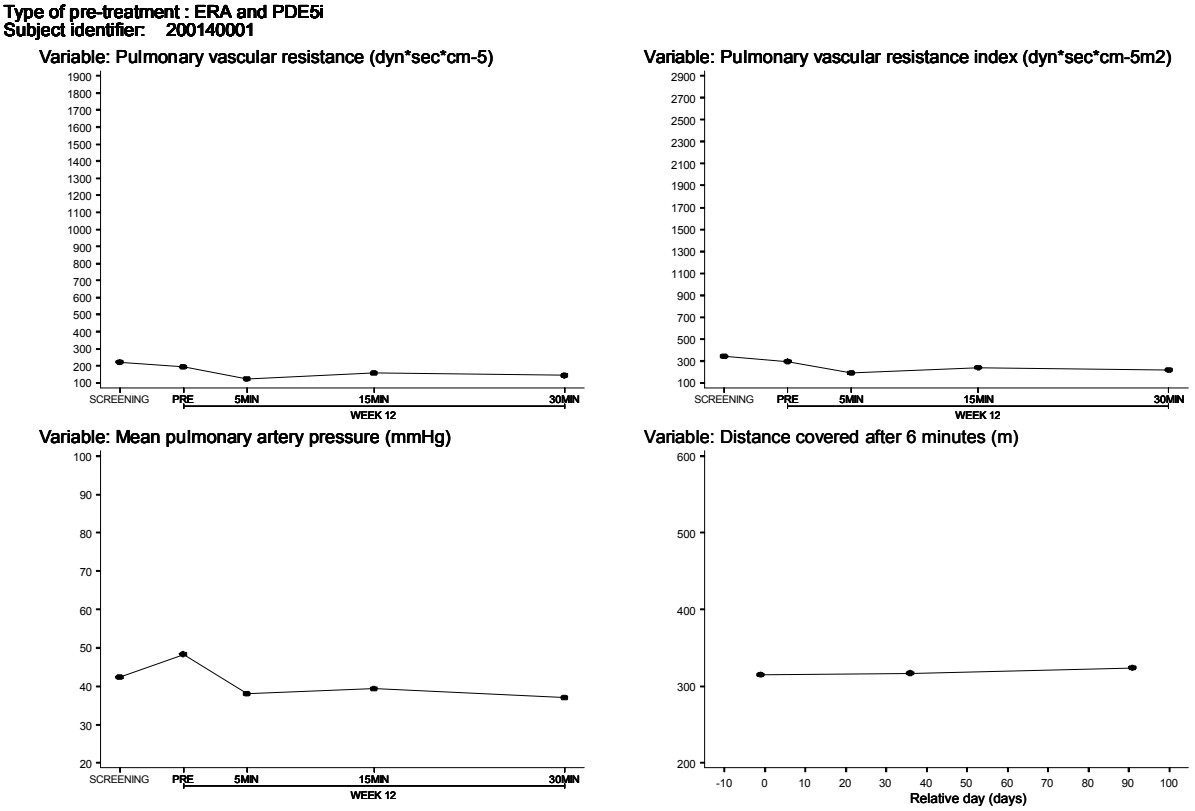
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

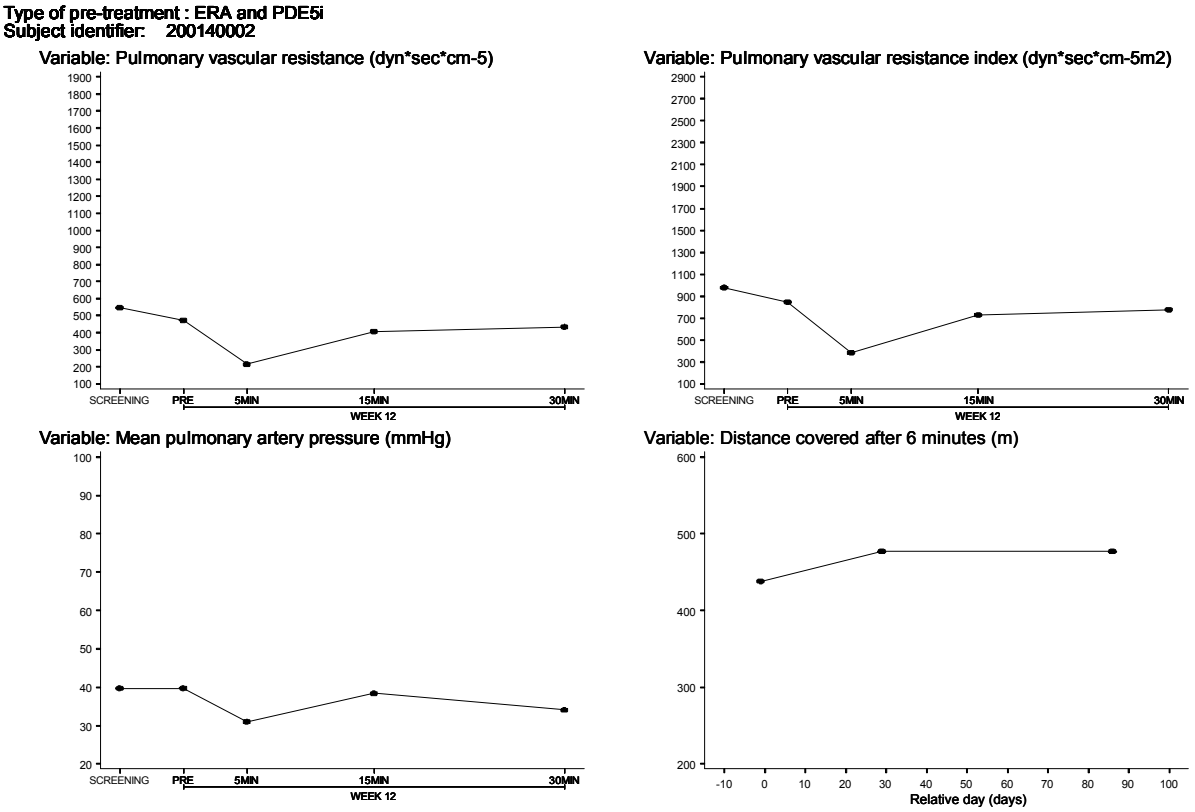
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

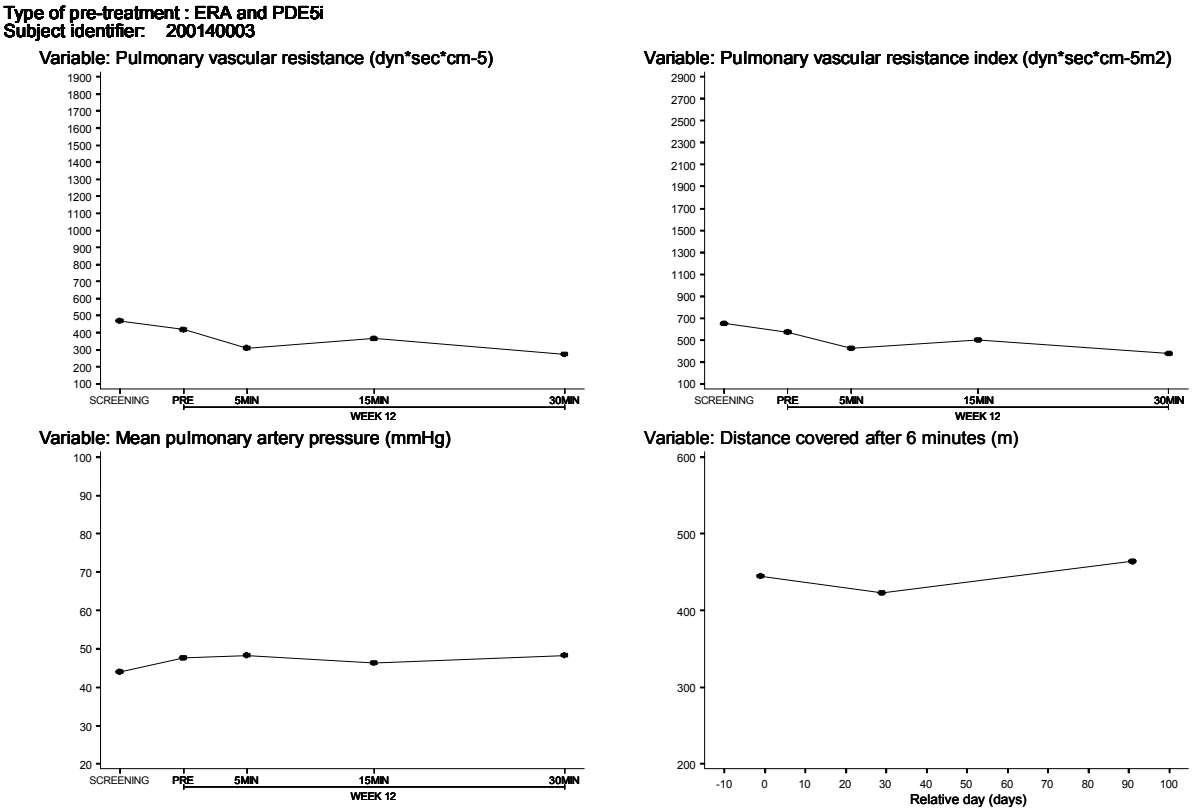
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

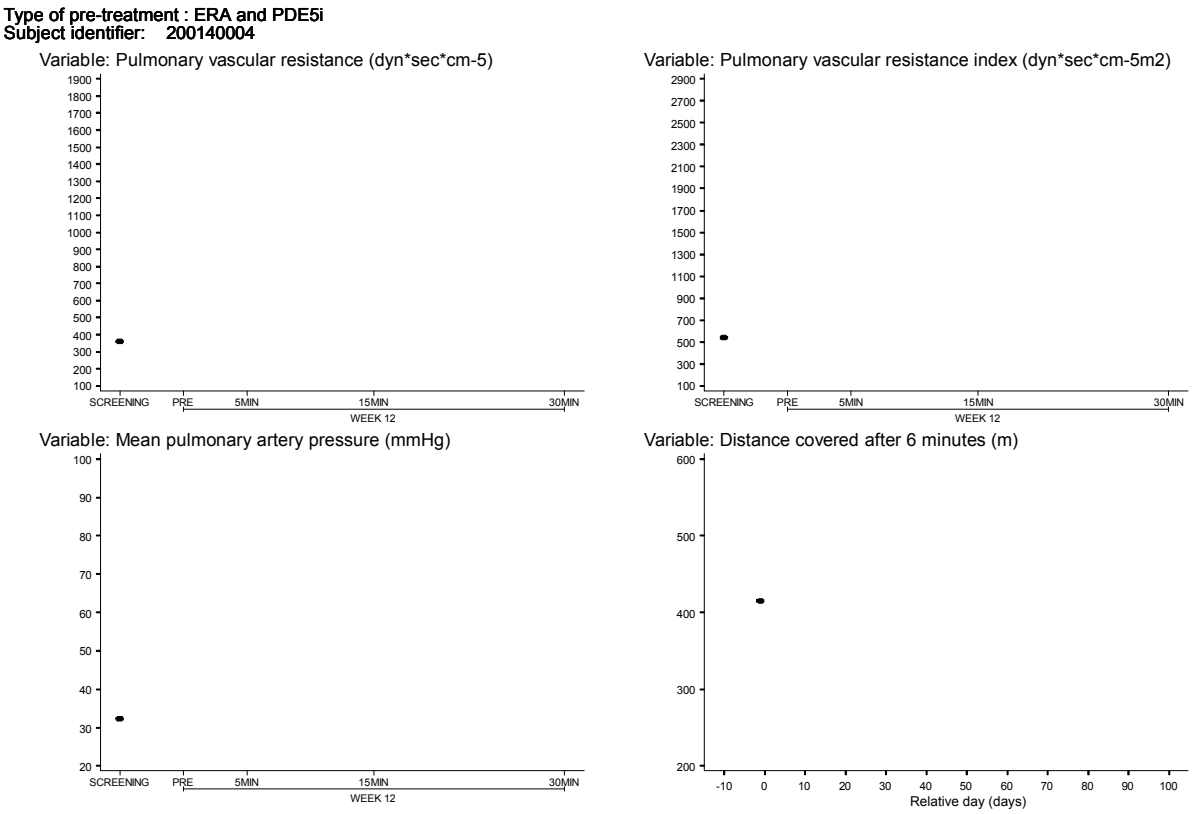
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

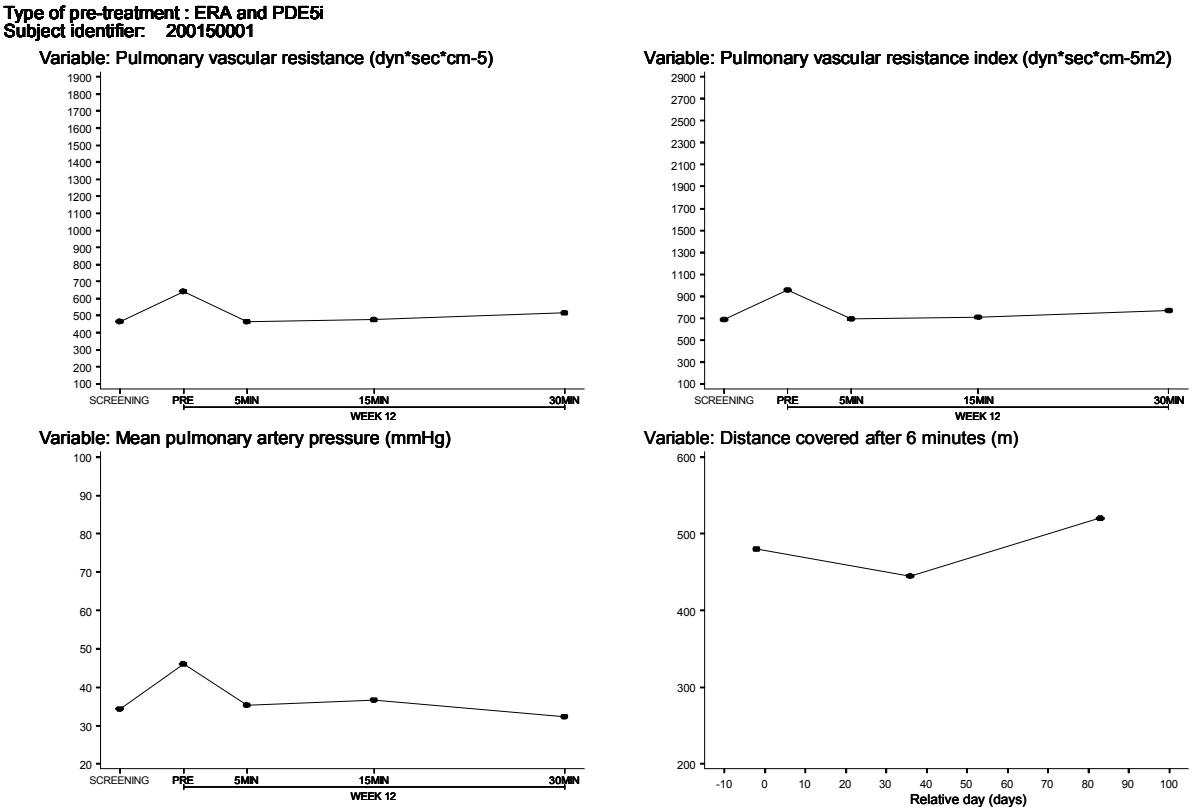
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

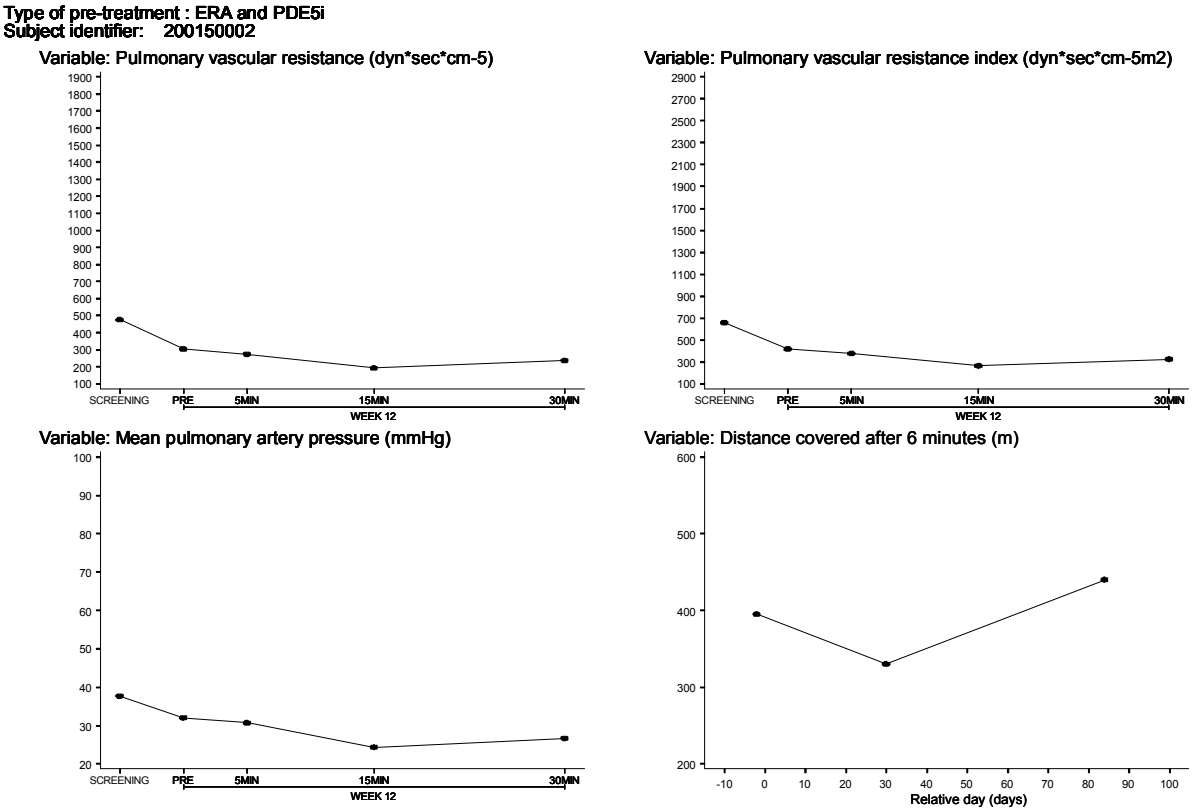
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

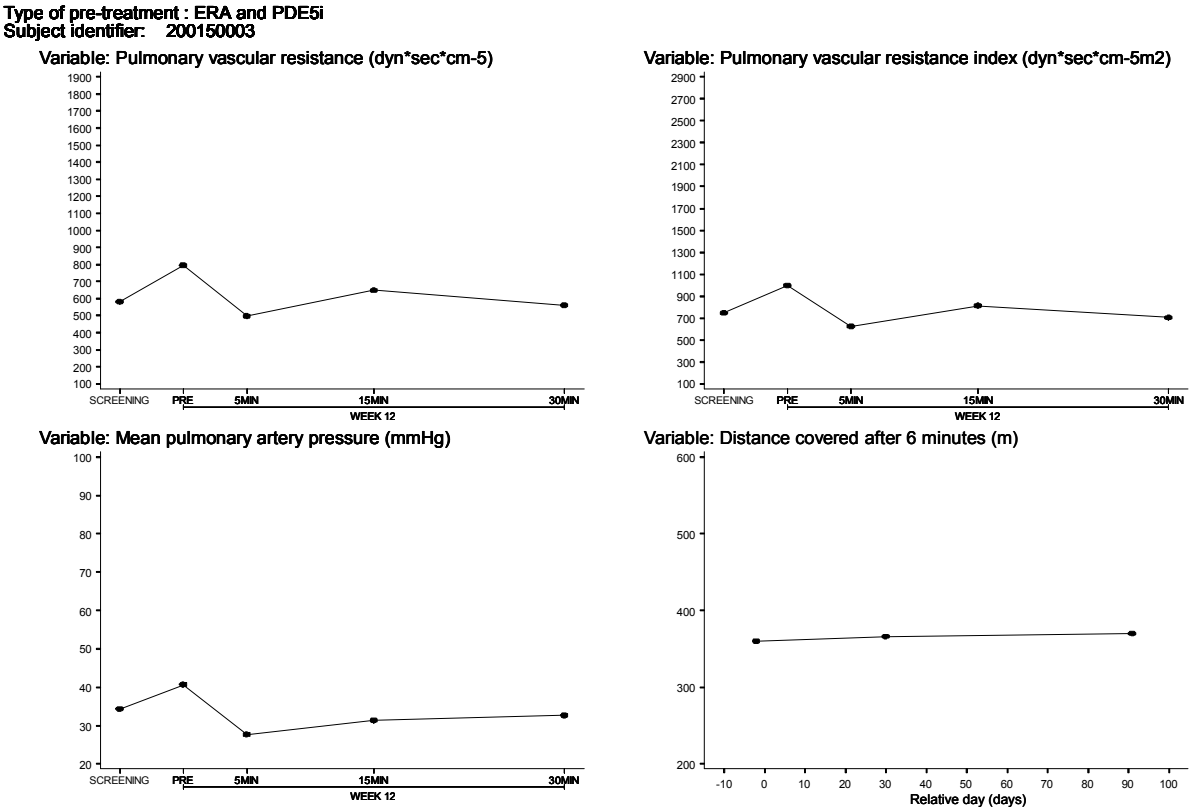
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

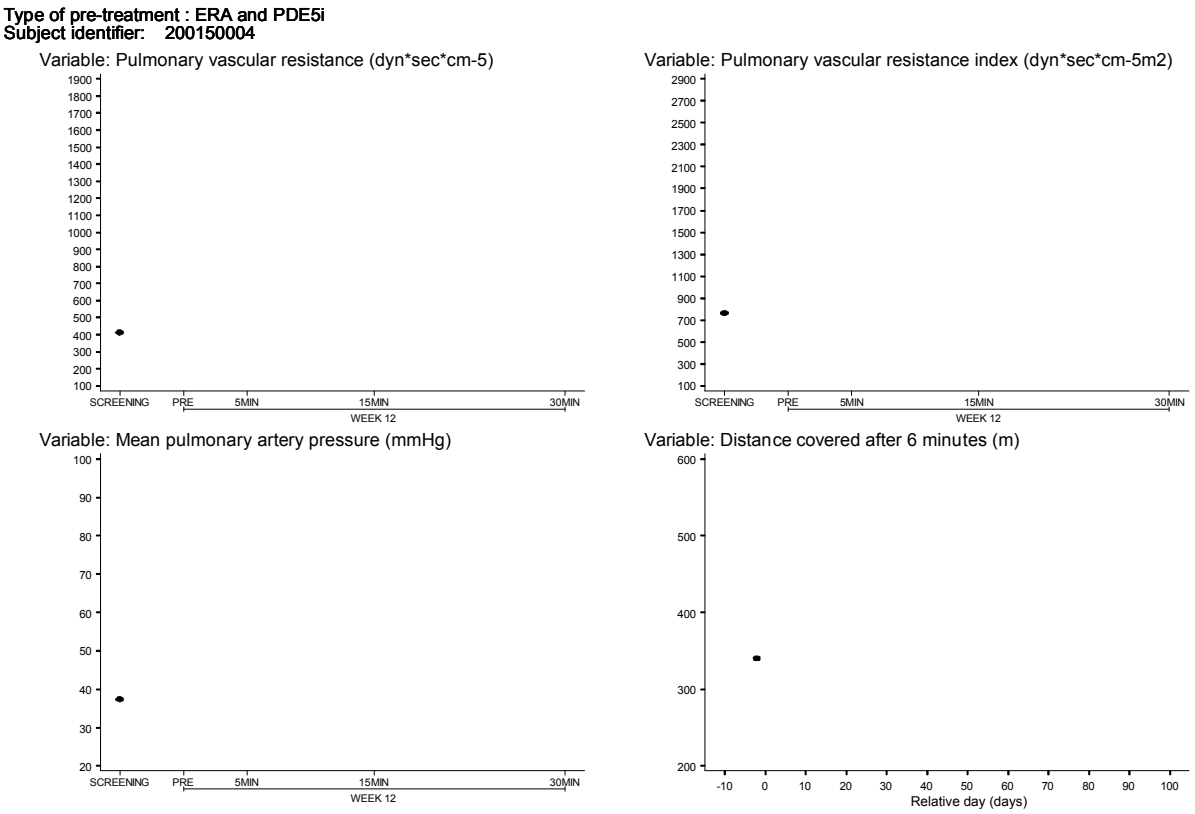
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

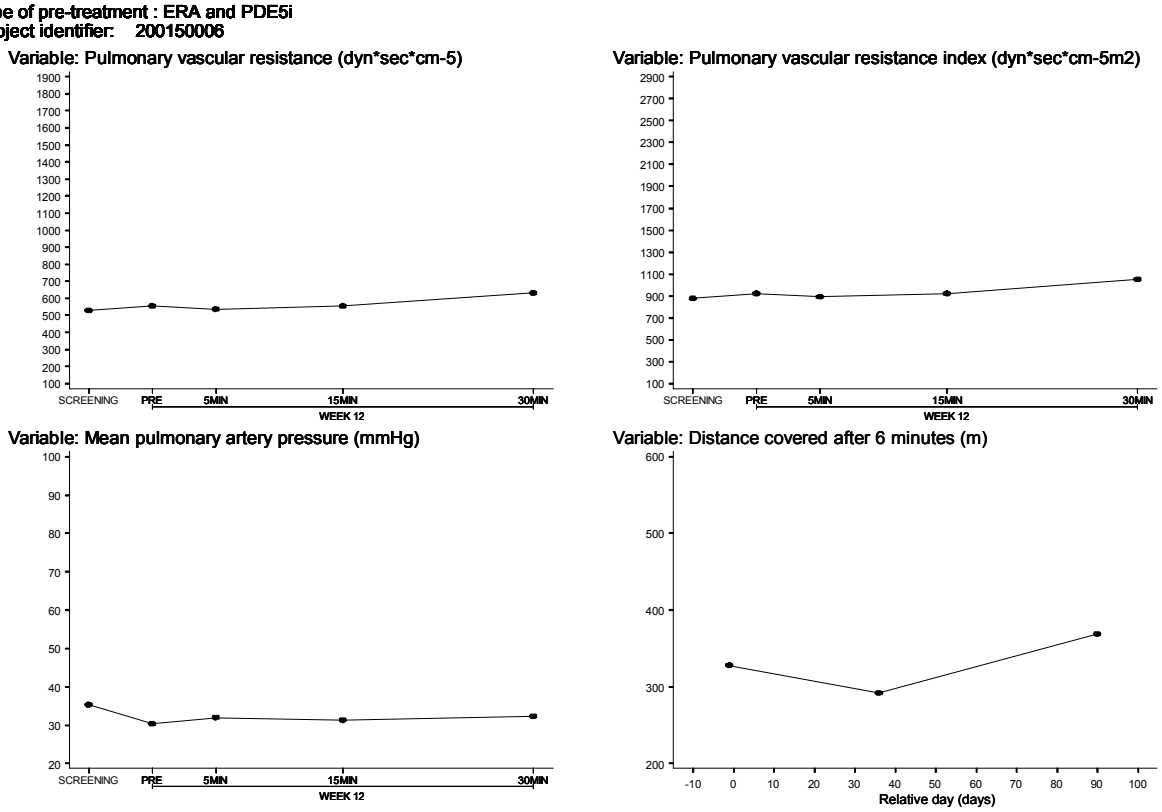
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

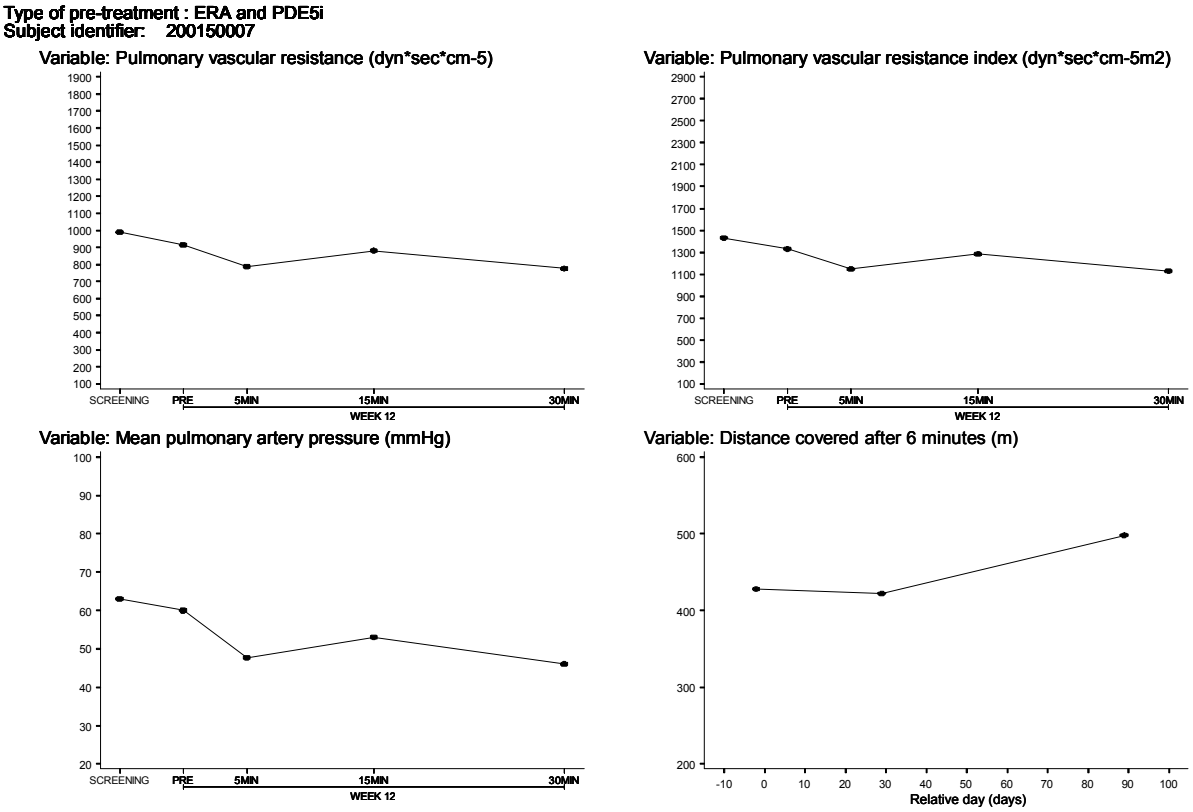
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

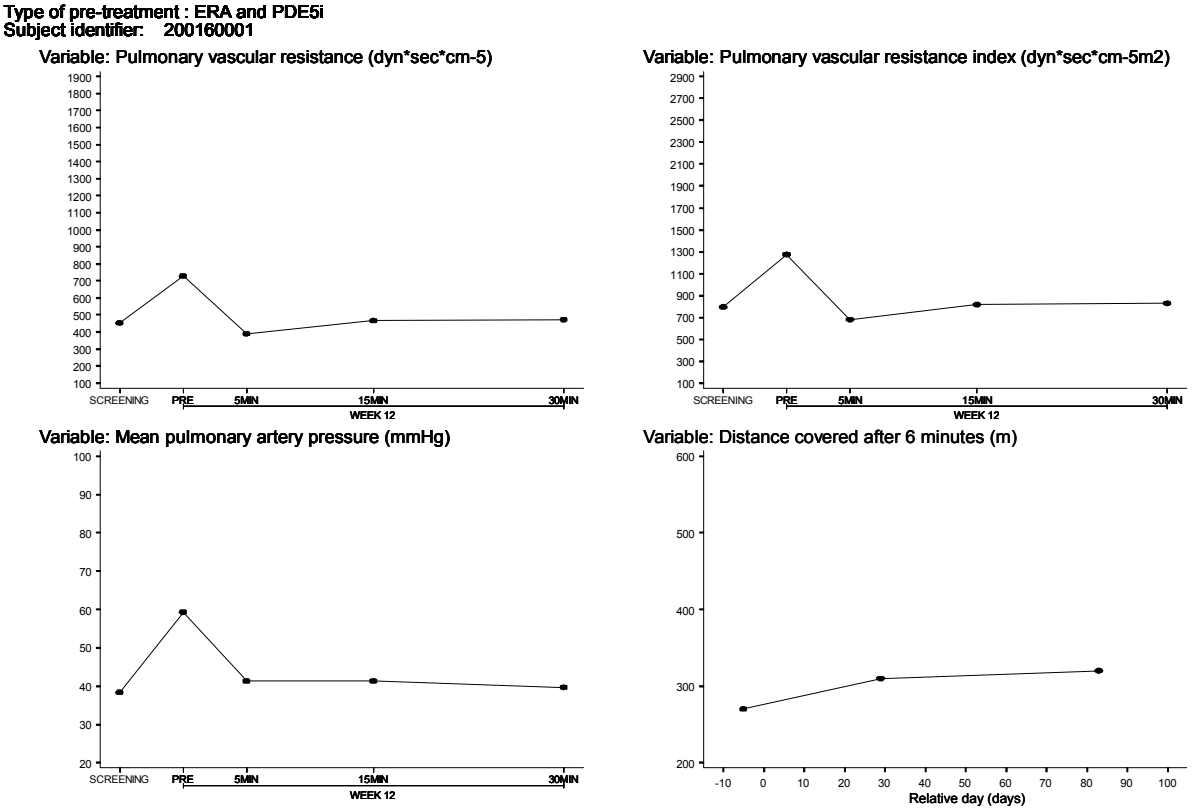
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1　PH-37850/ Figure 14.2.2/73

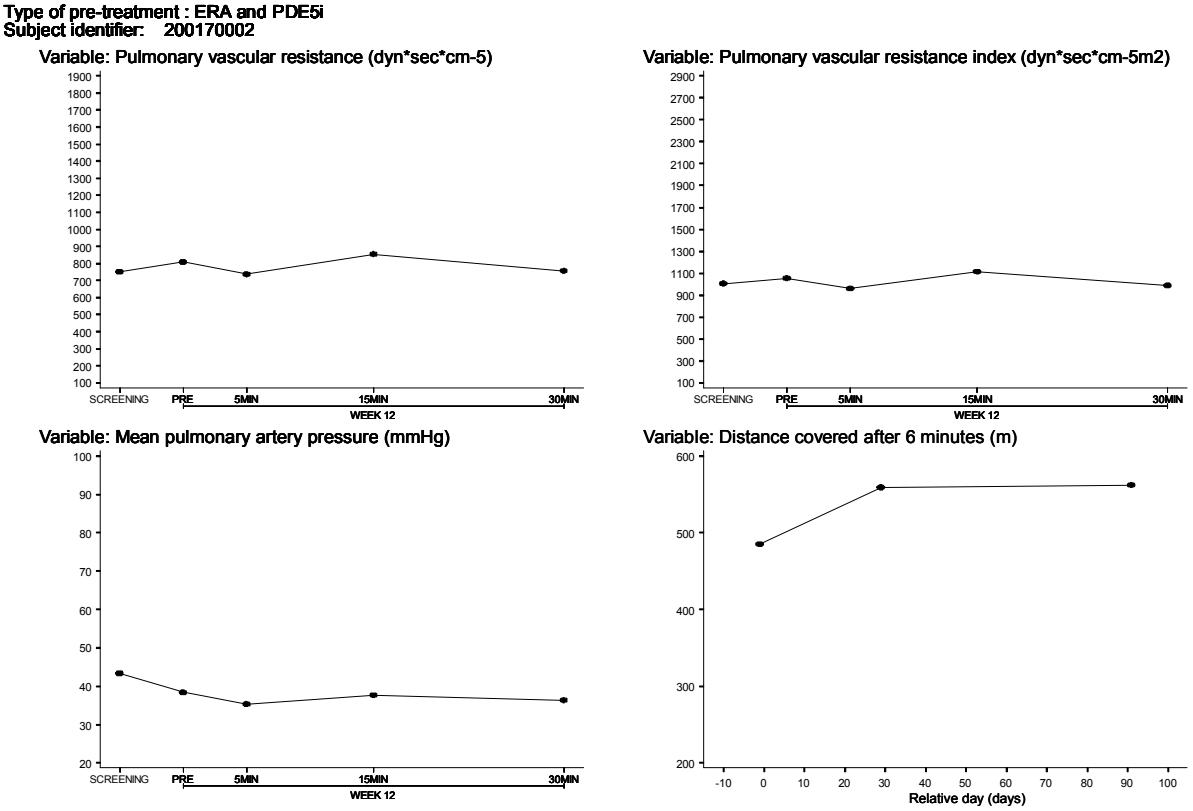
付図 2.7.6.20-1　6 分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

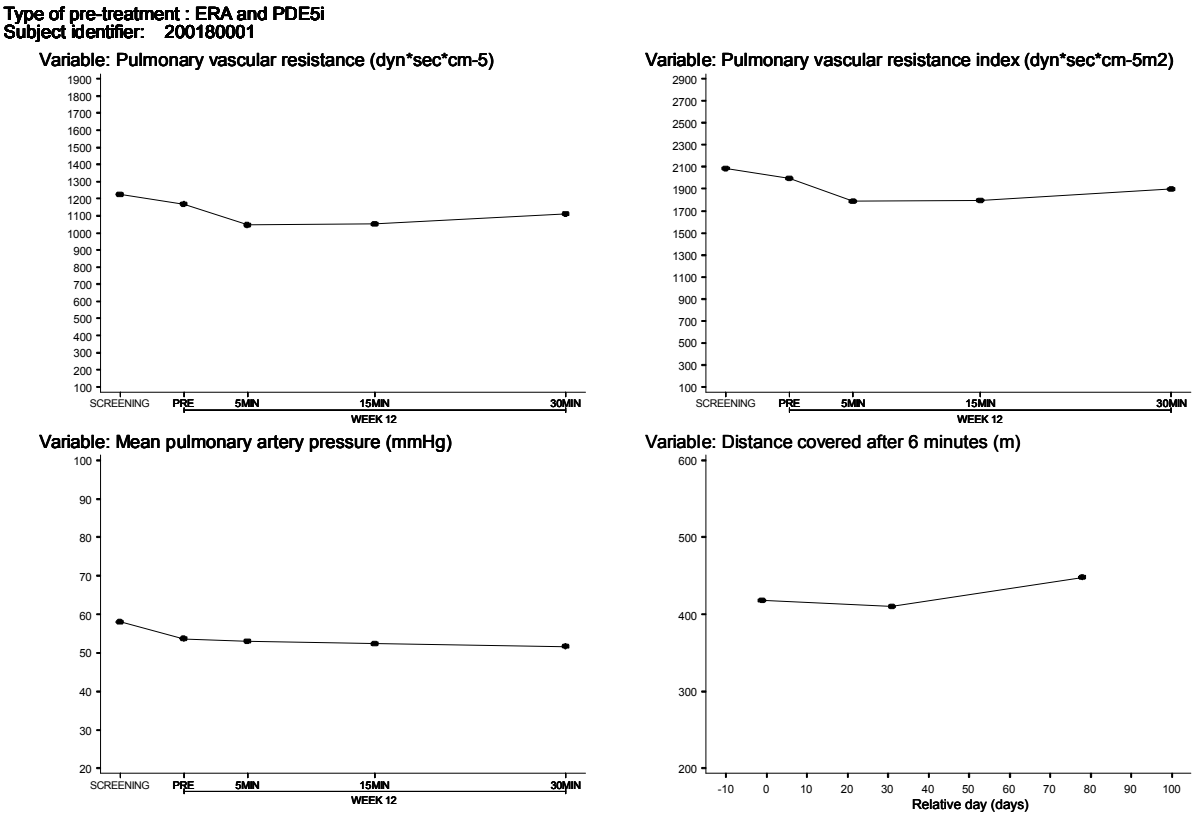
付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）



Relative day is the day relative to the start of study drug

引用元：5.3.5.2.1 PH-37850/ Figure 14.2.2/73

付図 2.7.6.20-1 6分間歩行距離、血行力学的パラメータ（肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧）の推移（SAF）（続き）

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］

参照項目：5.3.5.2.2 A31289（試験 303045）
5.3.5.2.3 303045_PAH（PAH 部分集団）

2.7.6.21.1 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たイロプロスト吸入療法の無作為化、非盲検、非対照、長期継続投与試験

治験調整医師[redacted]

実施医療機関：17 施設、7 ヵ国（オランダ、フランス、イタリア、スペイン、ポルトガル、ベルギー及びポーランド）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日 ：[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Ⅲ相

目的：
肺高血圧症（PH）患者を対象として、イロプロスト吸入剤又はプラセボを 12 週間投与した後に引き続きイロプロスト吸入剤を長期投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与試験であり、先行試験であるイロプロスト又はプラセボを 12 週間吸入投与する二重盲検、プラセボ対照試験（試験 ME97218、2.7.6.17）を完了した、原発性肺高血圧症（PPH）又は二次性肺高血圧症（SPH）を有する被験者を対象とした。

治験責任（分担）医師は、先行試験（試験 ME97218）で投与されていた治験薬に関して盲検下の状態で、各被験者が本試験で引き続きイロプロストの投与を受ける妥当性を確認した。
被験者には、試験 ME97218 に参加した後 24 ヵ月間〔若しくは肺高血圧症（PH）治療薬として承認される又は薬価収載されるまで〕、イロプロストが投与された。イロプロストは、被験者の臨床状態に応じ、入院又は外来のいずれかで投与した。あらゆる医学的ケア及び薬物療法の併用を可としたが、被験者が他の臨床試験に参加することは不可とした。

各被験者での用量及び吸入回数の選択
イロプロストの 1 日投与量は、最高で 45μg の 9 回分割投与（マウスピース位置で換算した投与量）とした。イロプロストの用法・用量は、下表に示すステップで、忍容性に基づく用量漸増法により決定し、被験者ごとでの減量を可とした。

1 日投与量及び投与回数

Total daily dose at mouthpiece	Divided into	Single dose at mouthpiece	Corresponding no. of ampoules per day	Inhalation time *
15μg iloprost	6 inhalations	2.5μg	4	4.5 min
22.5μg iloprost	9 inhalations	2.5μg	4	4.5 min
30μg iloprost	6 inhalations	5.0μg	4	9 min
45μg iloprost	9 inhalations	5.0μg	4	9 min

* Approximately, depending on the breathing pattern of the patient.

各被験者でのイロプロストの 1 日投与量及び 1 日あたりの吸入回数は、先行試験（試験 ME97218）で用いた用量範囲及び吸入回数を考慮し、治験責任（分担）医師が決定した。イロプロストの 1 日投与量、1 日あたりの吸入回数、又は 1 日における吸入を行う時間などの用法・用量については、随時、調整を可とした。安全性に関する懸念が生じ、投与量の減量によってもコントロールできない場合には、イロプロストの投与を中止した。医学的に必要な場合には、一時的な投与の中断を可とした。

診断と選択基準：
本試験の対象はPPH患者又はSPH患者である。

選択基準
(1)　先行試験（試験ME97218）で12週間の投与を完了したもの
(2)　治験責任（分担）医師により、本試験への参加が適格と判断されたもの
(3)　文書により同意を取得したもの

除外基準
(1)　先行試験（試験ME97218）の12週間の投与で、臨床上の懸念事項が生じ、その状態では本試験（長期継続投与期）への参加が認められないもの
(2)　治験責任（分担）医師によるリスク／ベネフィット評価により、イロプロスト投与の継続の妥当性が保証されないもの

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目

本試験では、有効性主要評価項目を設定しなかった。

その他の有効性評価項目

NYHA機能分類、生存率、臨床的悪化、複合エンドポイント、運動耐容能（任意）及びQOL（任意）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、体重、肺機能検査及び血液ガス分析（任意）、心電図（任意）、胸部X線検査（任意）

被験者数：
被験者集団は、先行試験（試験ME97218）の12週間の主要投与期を完了した被験者で構成されたため、被験者数の設定は行わなかった。

解析時
　最大の解析対象集団（FAS）：71例（イロプロスト群40例、プラセボ群31例）
肺動脈性肺高血圧（PAH）集団を対象とした追加解析：
　FAS：50例（イロプロスト群25例、プラセボ群25例）

解析方法：
本試験では、有効性については特定の主要評価項目を設定しなかった。すべての解析は記述的なものであり、仮説の検証は行わなかった。生存率などの推定値は、95%信頼区間も示した。

本試験では、すべての被験者でイロプロストが投与されたが、先行試験（試験ME97218）で無作為割付けされた投与群に基づいて、イロプロスト群、プラセボ群、及び両投与群を合わせた全体集団の3つの集団ごとに要約した。更に、被験者をPPHグループとSPHグループに分け、データを解析した。すべての解析は、本試験に組入れられたすべての被験者からなる集団を対象に実施した。

全生存率又は無イベント生存率はKaplan-Meier法により要約した。

本試験の解析においては、先行試験（試験ME97218）におけるイロプロスト群とプラセボ群を区別した。以下、本試験の結果は、先行試験で割付けられた群に基づいて示した。

2.7.6.21.1.1　試験スケジュール

本試験は、先行試験（試験 ME97218）に続く、Iloprost の長期継続投与試験であった。

試験スケジュールを表 2.7.6.21-1 に示す。

表 2.7.6.21-1　試験スケジュール

	Day 1 [a]	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24	Optional Visit [b]
Written informed consent	x					
Patient initials, date of birth	x	x	x	x	x	x
Diagnosis (primary/secondary pulmonary hypertension)	x					
Employment status	x	x	x	x	x	x
Weight	x	x	x	x	x	x
Vital signs	x	x	x	x	x	x
NYHA class	x	x	x	x	x	x
Documentation of daily dose of iloprost aerosol, incl. frequency of daily inhalations, and changes of dosage	x	x	x	x	x	x
Adverse events	x	x	x	x	x	x
Hospitalization	x	x	x	x	x	x
Concomitant medication	x	x	x	x	x	x
Drug accountability	x	x	x	x	x	x
Optional assessments:[c]						
Hemodynamic catheter test	x		x		x	
Pulmonary function tests, blood gas analyses, chest x-ray, ECG, 6-minute walking test	x	x	x		x	
Further optional assessment:						
Quality of life questionnaires	x	x	x	x	x	

ECG: electrocardiogram, NYHA: New York Heart Association

a: End of study ME97218/ 300180 / start of long-term surveillance study.

b: Optional visits may take place after month 3 and month 9, upon dose adaptation or if medically required.

c: Assessment of these parameters will be performed only if medically required for safety reasons.

引用元：5.3.5.2.2　A31289/TT2

2.7.6.21.2　成績

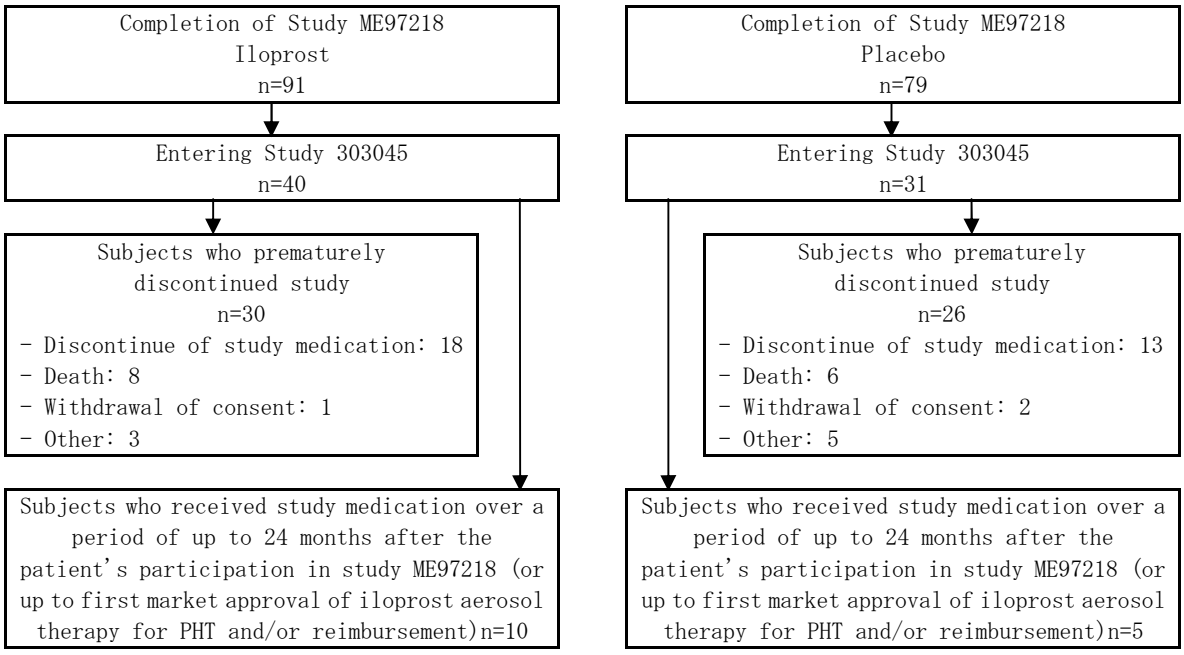
本試験が実施された時点における PH の分類（PPH 又は SPH）に従った全体集団における結果を以下に示す。また、PAH に該当する被験者集団に関する追加解析結果を 2.7.6.21.3 に示す。

2.7.6.21.2.1　被験者の背景

2.7.6.21.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.21-1 に示す。

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



FAS: full analysis set

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 5

図 2.7.6.21-1　被験者の内訳（FAS：全体集団）

2.7.6.21.2.1.2 試験中止理由の内訳

治験薬の投与を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.21-2 に示す。

全体集団では、71 例のうち 56 例（78.9%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由では、有効性の欠如が 25 例（35.2%）と最も多く、次いで、有害事象が 10 例（14.1%）と多かった。

治験薬の投与を中止した被験者について、先行試験（試験 ME97218）での投与群別では明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.21-2 治験薬の投与を中止した被験者の内訳（FAS：全体集団）

PHT Diagnosis	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Number of patients	40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)
Premature discontinuation of study drug			
no	10 (25.0)	5 (16.1)	15 (21.1)
yes	30 (75.0)	26 (83.9)	56 (78.9)
adverse events	6 (15.0)	4 (12.9)	10 (14.1)
lack of efficacy	13 (32.5)	12 (38.7)	25 (35.2)
protocol deviation	0	0	0
withdrawal of consent	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
other	6 (15.0)	3 (9.7)	9 (12.7)
death	4 (10.0)	5 (16.1)	9 (12.7)

FAS: full analysis set

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 3

2.7.6.21.2.1.3 被験者の取扱い及び解析対象集団

すべての解析は、FAS（FAS：全体集団）、すなわち、本試験に組入れられたすべての被験者からなる集団を対象に実施した。

治験実施計画書からの逸脱については、ほぼすべてが投与スケジュールに関するわずかな逸脱又は併用薬に関する逸脱であった。

2.7.6.21.2.1.4 人口統計学的及びベースライン特性

本試験（長期継続投与期）の組入れ時点において、71 例のうちの 33 例は PPH を、38 例は SPH を有していた。また、被験者数はイロプロスト群（40 例）の方がプラセボ群（31 例）よりもやや多かった（表 2.7.6.21-3）。

表 2.7.6.21-3　被験者の内訳（FAS：全体集団）

	Iloprost	Placebo	Overall
Overall	40	31	71
Primary pulmonary hypertension	18	15	33
Secondary pulmonary hypertension	22	16	38

FAS: full analysis set

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 3

先行試験（試験 ME97218）及び本試験（長期継続投与期、試験 303045）の被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-4 に示す。

本試験（長期継続投与期）の組入れ時点における被験者の年齢の平均値±標準偏差（SD）は 55.2±11.1 歳であり、被験者の大半（63.4%）は女性であった。先行試験（試験 ME97218）と本試験（試験 303045）の人口統計学的及びベースライン特性はほぼ同様であった。

表 2.7.6.21-4　人口統計学的及びベースライン特性（FAS：全体集団）

Variable		Study ME97218 (n=203)		Study 303045 (n=71)	
		Mean	SD	Mean	SD
Age	[years]	52.0	12.6	55.2	11.1
Height	[cm]	165.85	9.09	165.00	9.34
Weight	[kg]	71.91	14.19	70.02	14.70
Walking distance	[m]	323.750	94.678	323.046	98.717
		n (%)		n (%)	
Gender	Male	66 (32.5)		26 (36.6)	
	Female	137 (67.5)		45 (63.4)	
NYHA class *	III	120 (59.1)		42 (59.2)	
	IV	83 (40.9)		29 (40.8)	

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association, SD: standard deviation

* as assessed at randomization

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 15, 16

2.7.6.21.2.1.5　PHに対する前治療薬及び併用薬

PHに対する前治療として、最も多く使用されていたものは抗凝固薬（87.3%）であり、次いで、利尿薬（69.0%）、カルシウム拮抗薬（40.8%）及びジギタリス（32.4%）であった（5.3.5.2.2 A31289/Table 17）。

すべての被験者は本試験（長期継続投与期）の第 1 日の時点で併用薬を使用しており、抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、及び静脈内投与による治療（フロセミド、ジギタリス、ドブタミン及びドパミンなど）が併用されていた（5.3.5.2.2　A31289/Table 18）。

2.7.6.21.2.1.6　服薬状況

全体集団での先行試験（試験 ME97218）の第 12 週、及び本試験の第 3 ヵ月から第 60 ヵ月における服薬状況を表 2.7.6.21-5 に、1 日投与量及び吸入回数を表 2.7.6.21-6 及び表 2.7.6.21-7 に示す。

全体集団において、治験実施計画書どおりに治験薬（イロプロスト）が投与された被験者の割合は 75.6%（第 12 ヵ月）～100%（第 48 ヵ月、第 54 ヵ月及び第 60 ヵ月）であった。

表 2.7.6.21-5　第 12 週から第 60 ヵ月における服薬状況（FAS：全体集団）

Examination		Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Week 12	Number of subjects	40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
	yes	39 (97.5)	29 (93.5)	68 (95.8)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 3	Number of subjects	36 (100.0)	21 (100.0)	57 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	3 (8.3)	3 (14.3)	6 (10.5)
	yes	33 (91.7)	18 (85.7)	51 (89.5)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 6	Number of subjects	34 (100.0)	24 (100.0)	58 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	5 (14.7)	3 (12.5)	8 (13.8)
	yes	29 (85.3)	21 (87.5)	50 (86.2)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 9	Number of subjects	25 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	6 (24.0)	2 (16.7)	8 (21.6)
	yes	19 (76.0)	10 (83.3)	29 (78.4)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 12	Number of subjects	26 (100.0)	15 (100.0)	41 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	6 (23.1)	3 (20.0)	9 (22.0)
	yes	20 (76.9)	11 (73.3)	31 (75.6)
	ND/UNK/NA	0	1 (6.7)	1 (2.4)
Month 18	Number of subjects	22 (100.0)	10 (100.0)	32 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	4 (18.2)	1 (10.0)	5 (15.6)
	yes	18 (81.8)	9 (90.0)	27 (84.4)
	ND/UNK/NA	0	0	0

表 2.7.6.21-5　第 12 週から第 60 ヵ月における服薬状況（FAS：全体集団）（続き）

Examination		Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Month 24	Number of subjects	21 (100.0)	9 (100.0)	30 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	2 (9.5)	0	2 (6.7)
	yes	18 (85.7)	9 (100.0)	27 (90.0)
	ND/UNK/NA	1 (4.8)	0	1 (3.3)
Month 30	Number of subjects	16 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	1 (6.3)	2 (25.0)	3 (12.5)
	yes	15 (93.8)	6 (75.0)	21 (87.5)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 36	Number of subjects	14 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	1 (14.3)	1 (4.8)
	yes	14 (100.0)	6 (85.7)	20 (95.2)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 42	Number of subjects	14 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	1 (7.1)	1 (14.3)	2 (9.5)
	yes	13 (92.9)	6 (85.7)	19 (90.5)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 48	Number of subjects	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	0	0
	yes	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 54	Number of subjects	9 (100.0)	2 (100.0)	11 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	0	0
	yes	9 (100.0)	2 (100.0)	11 (100.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 60	Number of subjects	2 (100.0)	0	2 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	0	0
	yes	2 (100.0)	0	2 (100.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0

FAS: full analysis set, ND/UNK/NA: not done / unknown / not available

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 61

表 2.7.6.21-6　第 12 週から第 18 ヵ月における 1 日投与量（μg）（FAS）

	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 12	Iloprost	40	33.94	8.16	12.5	30.00	45.0
	Placebo	31	35.32	8.26	15.0	30.00	45.0
	Overall	71	34.54	8.18	12.0	30.00	45.0
Month 3	Iloprost	36	32.29	6.36	22.5	30.00	45.0
	Placebo	21	31.85	7.43	15.0	30.00	45.0
	Overall	57	32.13	6.71	15.0	30.00	45.0
Month 6	Iloprost	34	32.06	8.29	10.0	30.00	45.0
	Placebo	24	32.50	9.06	12.5	30.00	45.0
	Overall	58	32.24	8.54	10.0	30.00	45.0
Month 9	Iloprost	24	31.15	6.76	15.0	30.00	45.0
	Placebo	12	32.50	6.22	25.0	30.00	45.0
	Overall	36	31.60	6.52	15.0	30.00	45.0
Month 12	Iloprost	25	34.10	7.18	22.5	30.00	45.0
	Placebo	15	32.00	5.61	25.0	30.00	45.0
	Overall	40	33.31	6.64	22.5	30.00	45.0
Month 18	Iloprost	22	32.05	7.82	15.0	30.00	45.0
	Placebo	10	33.50	5.80	30.0	30.00	45.0
	Overall	32	32.50	7.18	15.0	30.00	45.0

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

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 60

表 2.7.6.21-7　第 12 週から第 18 ヵ月における 24 時間あたりの吸入回数（FAS）

	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 12	Iloprost	40	7.1	1.5	5	6.0	9
	Placebo	31	7.2	1.5	6	6.0	9
	Overall	71	7.1	1.5	5	6.0	9
Month 3	Iloprost	36	6.6	1.3	5	6.0	9
	Placebo	21	6.7	1.1	6	6.0	9
	Overall	57	6.6	1.2	5	6.0	9
Month 6	Iloprost	34	6.7	1.4	4	6.0	9
	Placebo	24	6.9	1.4	5	6.0	9
	Overall	58	6.8	1.4	4	6.0	9
Month 9	Iloprost	24	6.5	1.2	5	6.0	9
	Placebo	12	6.5	1.2	5	6.0	9
	Overall	36	6.5	1.2	5	6.0	9
Month 12	Iloprost	25	7.0	1.4	5	6.0	9
	Placebo	15	6.4	1.1	5	6.0	9
	Overall	40	6.8	1.3	5	6.0	9
Month 18	Iloprost	22	6.8	1.6	3	6.0	9
	Placebo	10	6.7	1.2	6	6.0	9
	Overall	32	6.8	1.5	3	6.0	9

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

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 59

2.7.6.21.2.2　　有効性の結果

2.7.6.21.2.2.1　　NYHA 機能分類

先行試験（試験 ME97218）のベースラインにおける NYHA 機能分類を表 2.7.6.21-8 に示す。

全体集団でのベースラインにおける NYHA 機能分類は、クラスⅢの被験者がイロプロスト群で23例(57.5%)、プラセボ群で18例(58.1%)、クラスⅣの被験者はイロプロスト群で17例(42.5%)、プラセボ群で 13 例（41.9%）であり、先行試験（試験 ME97218）での投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.21-8　試験 ME97218 のベースラインにおける NYHA 機能分類（FAS：全体集団）

NYHA functional class	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Ⅲ	23 (57.5)	18 (58.1)	41 (57.7)
Ⅳ	17 (42.5)	13 (41.9)	30 (42.3)

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 24

先行試験（試験 ME97218）の主要投与期の終了時点（第 12 週）において、NYHA 機能分類が改善した被験者の割合はイロプロスト群（40.0%）ではプラセボ群（12.9%）よりも高かったが、本試験（長期継続投与期）において、先行試験のベースラインと比較して NYHA 機能分類が改善した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（表 2.7.6.21-9）。

表 2.7.6.21-9 各評価時点における NYHA 機能分類の変化（試験 ME97218 のベースラインからの変化）（FAS：全体集団）

Time point	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Week 12 *			
Number of subjects	40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)
improved	16 (40.0)	4 (12.9)	20 (28.2)
unchanged	24 (60.0)	24 (77.4)	48 (67.6)
deteriorated	0	3 (9.7)	3 (4.2)
Month 12			
Number of subjects	26 (100.0)	15 (100.0)	41 (100.0)
improved	12 (46.2)	5 (33.3)	17 (41.5)
unchanged	14 (53.8)	9 (60.0)	23 (56.1)
deteriorated	0	1 (6.7)	1 (2.4)
Month 24			
Number of subjects	21 (100.0)	9 (100.0)	30 (100.0)
improved	13 (61.9)	6 (66.7)	19 (63.3)
unchanged	6 (28.6)	3 (33.3)	9 (30.0)
deteriorated	2 (9.5)	0	2 (6.7)
Month 36			
Number of subjects	14 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)
improved	11 (78.6)	5 (71.4)	16 (76.2)
unchanged	3 (21.4)	2 (28.6)	5 (23.8)
deteriorated	0	0	0
Month 48			
Number of subjects	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)
improved	9 (69.2)	3 (100.0)	12 (75.0)
unchanged	3 (23.1)	0	3 (18.8)
deteriorated	1 (7.7)	0	1 (6.3)

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association

* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 25

2.7.6.21.2.2.2 生存率

全生存率

Kaplan-Meier 法による全生存率の推定値を表 2.7.6.21-10 に示す。

全体集団での投与開始 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値は、それぞれ 83.4%、77.6%及び 58.1%であった。イロプロスト群での 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値はそれぞれ 87.7%、84.9%及び 55.5%、プラセボ群での推定値はそれぞれ 77.6%、67.4%及び 67.4%であった。また、PPH グループでの 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値はそれぞれ 88.2%、84.2%及び 64.4%、SPH グループでの推定値はそれぞれ 79.6%、71.8%及び 53.0%であった。なお、プラセボ群におけるプラセボ投与期間（主要投与期）は 12 週間であり、それ以降はイロプロストが投与された。

先行試験（試験 ME97218）での投与群別の全生存率の推移（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.6.21-2 に示す。

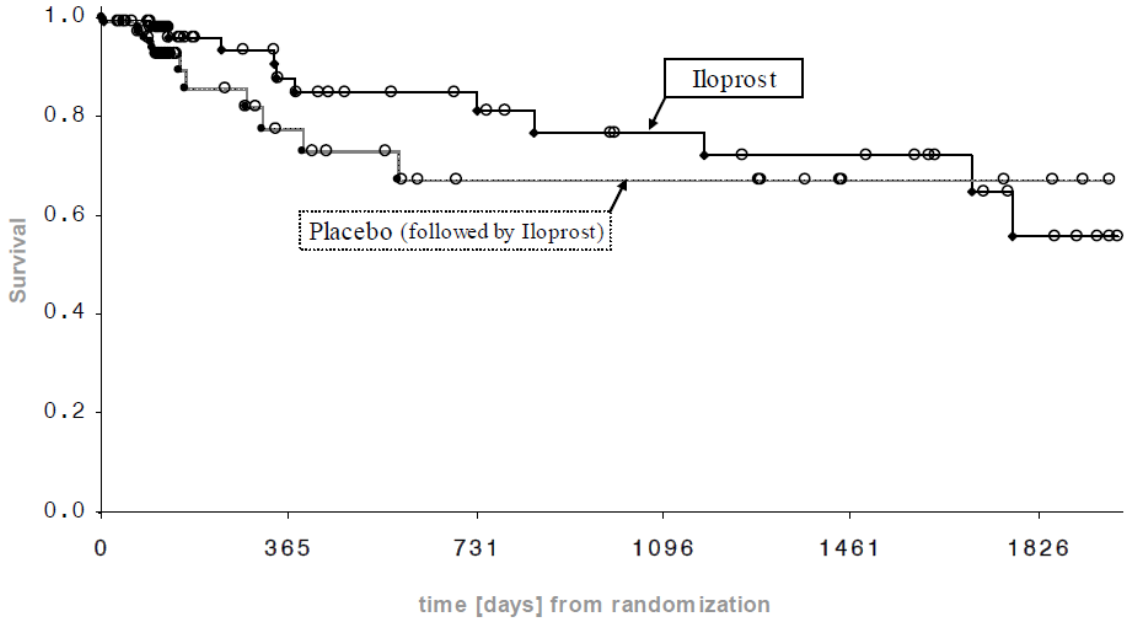
表 2.7.6.21-10 Kaplan-Meier 法による全生存率の推定値（FAS：全体集団）

	Sample size in study			n	n	Kaplan Meier statistics	
Group	97218	303045	Time	remaining	died	Estimate *	95% CI
Overall	203	71	1 year	48	17	0.834	[0.751 ; 0.916]
			2 years	31	20	0.776	[0.676 ; 0.876]
			5 years	9	25	0.581	[0.401 ; 0.761]
Iloprost	101	40	1 year	31	6	0.877	[0.779 ; 0.976]
			2 years	22	7	0.849	[0.739 ; 0.959]
			5 years	6	12	0.555	[0.315 ; 0.795]
Placebo	102	31	1 year	17	11	0.776	[0.632 ; 0.919]
			2 years	9	13	0.674	[0.492 ; 0.856]
			5 years	3	13	0.674	[0.492 ; 0.856]
PPH	108	33	1 year	22	7	0.882	[0.781 ; 0.984]
			2 years	17	8	0.842	[0.719 ; 0.966]
			5 years	5	11	0.644	[0.416 ; 0.872]
SPH	95	38	1 year	26	10	0.796	[0.673 ; 0.919]
			2 years	14	12	0.718	[0.566 ; 0.870]
			5 years	4	14	0.530	[0.259 ; 0.801]

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

* Point estimate for survival rate

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Figure 1, 2, 3



Patients still under risk:

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

FAS: full analysis set

プラセボ群では投与開始から 12 週間（主要投与期）はプラセボが投与された。

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Figure 12

図 2.7.6.21-2　全生存率（Kaplan-Meier プロット）（FAS：全体集団）

無イベント生存率

次のいずれかの場合、イベントを発現したものと定義した。

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

Kaplan-Meier 法による無イベント生存率の推定値を表 2.7.6.21-11 に示す。

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

先行試験（試験 ME97218）での投与群別の無イベント生存率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.6.21-3 に示す。

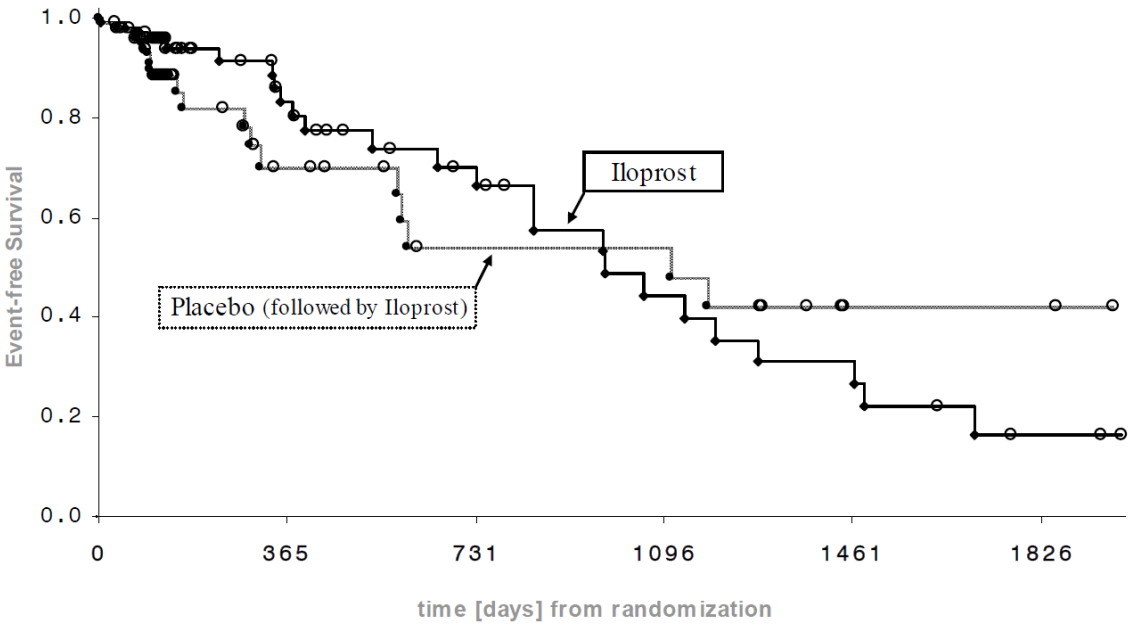
投与開始後の約 2 年半にわたり、イロプロスト群はプラセボ群よりも無イベント生存率が高い傾向にあった。それ以降、プラセボ群で無イベント生存率が高い傾向がみられたが、例数は少なく適切な解釈は困難でった。

表 2.7.6.21-11　Kaplan-Meier 法による無イベント生存率の推定値（FAS：全体集団）

Group	Sample size in study		Time	n	n	Kaplan Meier statistics	
	97218	303045		remaining	failed	Estimate	95% CI
Overall	203	71	1 year	46	25	0.775	[0.684 ; 0.866]
			2 years	27	32	0.632	[0.510 ; 0.754]
			5 years	4	46	0.230	[0.083 ; 0.377]
Iloprost	101	40	1 year	30	9	0.832	[0.722 ; 0.942]
			2 years	18	13	0.702	[0.552 ; 0.853]
			5 years	2	25	0.166	[0.009 ; 0.322]
Placebo	102	31	1 year	16	16	0.702	[0.549 ; 0.856]
			2 years	9	19	0.540	[0.341 ; 0.740]
			5 years	2	21	0.420	[0.207 ; 0.634]
PPH	108	33	1 year	21	11	0.817	[0.693 ; 0.940]
			2 years	14	15	0.645	[0.466 ; 0.824]
			5 years	3	21	0.281	[0.054 ; 0.508]
SPH	95	38	1 year	25	14	0.742	[0.613 ; 0.872]
			2 years	13	17	0.621	[0.454 ; 0.788]
			5 years	1	25	0.173	[0.001 ; 0.358]

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Figure 4, 5, 6



Patients still under risk:

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

FAS: full analysis set

プラセボ群では投与開始から 12 週間（主要投与期）はプラセボが投与された。

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Figure 15

図 2.7.6.21-3　無イベント生存率（Kaplan-Meier プロット）（FAS：全体集団）

2.7.6.21.2.2.3　　臨床的悪化

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

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

先行試験（試験 ME97218）の主要投与期の終了時点（第 12 週）において、臨床的悪化が認められた被験者の割合は 4.2%（イロプロスト群 0%、プラセボ群 9.7%）であった。本試験（長期継続投与期）において、臨床的悪化が認められた被験者の割合は、全体では 8.2%（第 36 ヵ月及び第 48 ヵ月）～15.5%（第 12 ヵ月）の範囲であった（表 2.7.6.21-12）。

表 2.7.6.21-12　各評価時点で臨床的悪化が認められた被験者数（%）（FAS：全体集団）

Examination	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Week 12 *			
Number of subjects	40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)
deteriorated	0	3 (9.7)	3 (4.2)
Month 12			
Number of subjects	40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)
deteriorated	7 (17.5)	4 (12.9)	11 (15.5)
Month 24			
Number of subjects	40 (100.0)	31 (100.0)	71 (100.0)
deteriorated	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)
Month 36			
Number of subjects	31 (100.0)	18 (100.0)	49 (100.0)
deteriorated	3 (9.7)	1 (5.6)	4 (8.2)
Month 48			
Number of subjects	31 (100.0)	18 (100.0)	49 (100.0)
deteriorated	4 (12.9)	0	4 (8.2)

FAS: full analysis set

* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 27

他の積極的な治療への変更割合の推定値は、1年後で14.6%、2年後で7.4%であった(5.3.5.2.2 A31289/Figure 7, 8, 16)。また、本試験では合計で3例がエポプロステノールの静脈内投与による治療を受けた。エポプロステノールの静脈内投与への変更を行わなかった割合の推定値は、1年後で98.9%、5年後で95.2%であった（5.3.5.2.2　A31289/Figure 9）。

本試験中にPHに関連して1回以上入院した被験者は38例であり(5.3.5.2.2　A31289/Table 28)、本試験中に肺移植を行った被験者はいなかった（5.3.5.2.2　A31289/Table 30）。

2.7.6.21.2.2.4　　複合エンドポイント

複合エンドポイントの基準は、(1) 歩行距離の10%以上の改善、(2) NYHA機能分類が1クラス以上改善、及び(3) 所定の評価時点において生存していることとし、先行試験（試験ME97218）において複合エンドポイントに基づいたレスポンダーとされた被験者のみを対象として、すべての評価時点で評価した。6分間歩行距離の評価は任意で実施した。

複合エンドポイントの評価結果を表 2.7.6.21-13に示す。

先行試験（試験 ME97218）において、複合エンドポイントに基づいたレスポンダーとされた被験者は22例（イロプロスト群17例、プラセボ群5例）であり、このうちの11例（9例、2例）が本試験（長期継続投与期）に移行した。これらの被験者における第12ヵ月以降の評価では、イロプロスト群の被験者番号137（第24、36ヵ月）及び被験者番号104（第12、24、48ヵ月）、並

びにプラセボ群の被験者番号105（第12、24ヵ月）の3例が複合エンドポイントを満たしていた。なお、評価対象となったいずれの被験者も第60ヵ月の評価結果はなかった。

表 2.7.6.21-13　複合エンドポイントの評価結果（試験ME97218のレスポンダーで長期継続投与期に移行した被験者）

Patient	treatment	PH/NYHA class	Response status at visit			
			Month 12	Month 24	Month 36	Month 48
90	iloprost	SPH/Ⅲ	no*	no*	no	no*
92	iloprost	PPH/Ⅲ	no	no	-	no*
137	iloprost	SPH/Ⅲ	no*	yes	yes	-
161	iloprost	PPH/Ⅲ	no	no*	-	-
197	iloprost	PPH/Ⅲ	no	no	-	-
386	iloprost	SPH/Ⅲ	no	no	no	no
93	iloprost	PPH/Ⅳ	no*	no	no	no*
104	iloprost	PPH/Ⅳ	yes	yes	no*	yes
147	iloprost	SPH/Ⅳ	-	-	-	-
89	placebo	SPH/Ⅲ	no	no	no*	no*
105	placebo	PPH/Ⅲ	yes	yes	no*	no*

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association, PH: pulmonary hypertension, PPH: primary pulmonary hypertension, SPH: secondary pulmonary hypertension

*　patient available, but missing data on at least one response criterion

Note: only includes responders from countries eligible for participation in study 303045 and not all countries that participated in study ME97218

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 38

2.7.6.21.2.2.5　　運動耐容能

6分間歩行距離は任意の評価項目としたため、利用可能なデータは限られていた。

全体集団での 6 分間歩行距離の中央値は、全体では第 12 ヵ月の 387.000m から第 48 ヵ月の 431.000m に延長した（表 2.7.6.21-14）。この結果は、先行試験（試験 ME97218）のベースラインからの変化量(中央値)では、第12ヵ月において22.250mの延長、及び第48ヵ月において87.500mであった（表 2.7.6.21-15）。

表 2.7.6.21-14 各評価時点における6分間歩行距離（m）（FAS：全体集団）

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

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

* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 22

表 2.7.6.21-15　各評価時点における6分間歩行距離（m）のベースラインからの変化量（FAS：全体集団）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Absolute change to baseline							
Week 12 *	Iloprost	40	33.931	57.321	-84.00	23.625	187.00
	Placebo	30	-11.553	98.672	-250.00	-0.500	172.00
	Overall	70	14.438	80.394	-250.00	12.000	187.00
Month 12	Iloprost	22	14.318	92.875	-202.00	14.000	175.00
	Placebo	12	44.528	79.154	-80.00	29.500	210.00
	Overall	34	24.980	88.274	-202.00	22.250	210.00
Month 24	Iloprost	16	19.438	100.799	-288.00	28.500	168.00
	Placebo	7	64.546	94.914	-20.40	30.220	260.00
	Overall	23	33.166	99.171	-288.00	30.000	260.00
Month 36	Iloprost	11	48.364	50.076	0.00	20.000	167.00
	Placebo	4	111.618	29.519	75.00	113.235	145.00
	Overall	15	65.231	53.068	0.00	54.000	167.00
Month 48	Iloprost	6	73.833	50.693	14.00	87.500	142.00
	Placebo	0	.	.	.	.	.
	Overall	6	73.833	50.693	14.00	87.500	142.00

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

* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 23

2.7.6.21.2.2.6　QOL

QOL は任意の評価項目としたため、利用可能なデータは少なく、明確な結論を導くには至らなかった。

全体集団では、試験中のベースラインと比較したQOLの変化は小さく、投与群間で同程度であった。EuroQOL〔視覚的アナログスケール（VAS）〕の平均値及び中央値、並びに12-Item Short Form Health Survey（SF-12）は、本試験（長期継続投与期）中のすべての評価時点において、先行試験（試験ME97218）のベースラインと比較してわずかに増加した（5.3.5.2.2　A31289/Table 33, 35）。Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire adapted for PH（MLHF/PH）の平均値及び中央値は、すべての評価時点において、ベースラインと比較してわずかに減少した（5.3.5.2.2　A31289/Table 37）。

2.7.6.21.2.3　安全性の結果

2.7.6.21.2.3.1　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国際医薬品用語集日本語版（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2.7.6.21-1～付表2.7.6.21-6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2.7.6.21-7～付表2.7.6.21-14に示す。

2.7.6.21.2.3.2　有害事象の要約

本試験（長期継続投与期）で認められた有害事象の概要を表2.7.6.21-16に示す。

71例中67例（94.4%）に559件の有害事象が発現した。有害事象の発現割合について、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.21-16　有害事象の概要（FAS：全体集団）

	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Subject with any AEs	38 (95.0)	29 (93.5)	67 (94.4)
Subject with SAEs	28 (70.0)	22 (71.0)	50 (70.4)
Subject who withdrew from study medication due to AEs	6 (15.0)	4 (12.9)	10 (14.1)
Deaths	9 (22.5)	6 (19.4)	15 (21.1)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, SAE: serious adverse event

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 3, Table 41, Table 48, Table 50

重症度別では、高度の有害事象の発現割合は、全体の60.6%（イロプロスト群62.5%、プラセボ群58.1%）であった（表2.7.6.21-17）。

表 2.7.6.21-17　重症度別の有害事象の概要（FAS：全体集団）

Maximum intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
mild	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
modetrate	9 (22.5)	8 (25.8)	17 (23.9)
severe	25 (62.5)	18 (58.1)	43 (60.6)
Total	38 (95.0)	29 (93.5)	67 (94.4)

AE: adverse event, FAS: full analysis set

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 45

2.7.6.21.2.3.3　　比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられる有害事象として、いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象を表 2.7.6.21-18 に示す。また、本試験で発現したすべての有害事象を付表 2.7.6.21-1 に示し、重症度別のすべての有害事象を付表 2.7.6.21-3 に示す。

全体で最も発現割合が高かった有害事象は、うっ血性心不全（全体の 36.6%）であり、次いで、咳嗽増加（32.4%）、末梢性浮腫（23.9%）、気管支炎（19.7%）であった。これらの有害事象の発現割合は、イロプロスト群でプラセボ群に比べて高かった。

表 2.7.6.21-18　いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象（FAS：全体集団）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
Any event		336	38 (95.0)	223	29 (93.5)	559	67 (94.4)
BODY/ABDO							
Any event		2	2 (5.0)	4	2 (6.5)	6	4 (5.6)
Abdominal pain	腹痛	0	0	4	2 (6.5)	4	2 (2.8)
BODY/BACK							
Any event		2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
Back pain	背部痛	2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
BODY/GEN							
Any event		52	24 (60.0)	31	17 (54.8)	83	41 (57.7)
Accidental injury	事故による外傷	1	1 (2.5)	2	2 (6.5)	3	3 (4.2)
Aggravation reaction	反応増悪	15	7 (17.5)	8	6 (19.4)	23	13 (18.3)
Asthenia	無力症	6	4 (10.0)	1	1 (3.2)	7	5 (7.0)
Fever	発熱	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Infection	感染	5	4 (10.0)	2	2 (6.5)	7	6 (8.5)
Malaise	倦怠感	2	2 (5.0)	6	4 (12.9)	8	6 (8.5)
Pain in extremity	四肢痛	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
Shock	ショック	2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
CV/CARD/GEN							
Any event		29	20 (50.0)	12	9 (29.0)	41	29 (40.8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	24	18 (45.0)	11	8 (25.8)	35	26 (36.6)
Heart failure	心不全	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
CV/GEN							
Any event		4	4 (10.0)	2	2 (6.5)	6	6 (8.5)
Chest pain	胸痛 NEC	4	4 (10.0)	1	1 (3.2)	5	5 (7.0)
CV/VASC/BP							
Any event		5	3 (7.5)	4	2 (6.5)	9	5 (7.0)
Hypotension	低血圧 NOS	3	2 (5.0)	4	2 (6.5)	7	4 (5.6)
CV/VASC/GEN							
Any event		17	11 (27.5)	9	4 (12.9)	26	15 (21.1)
Syncope	失神	4	3 (7.5)	3	2 (6.5)	7	5 (7.0)
Vasodilatation	血管拡張	8	6 (15.0)	5	2 (6.5)	13	8 (11.3)

表 2.7.6.21-18 いずれかの投与群で2例以上にみられた有害事象（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
DIG/EC							
Any event		5	4 (10.0)	5	4 (12.9)	10	8 (11.3)
Diarrhea	下痢	5	4 (10.0)	3	3 (9.7)	8	7 (9.9)
DIG/ESOPH							
Any event		0	0	2	2 (6.5)	2	2 (2.8)
Esophagitis	食道炎	0	0	2	2 (6.5)	2	2 (2.8)
DIG/GEN							
Any event		7	7 (17.5)	6	5 (16.1)	13	12 (16.9)
Nausea	悪心	1	1 (2.5)	4	3 (9.7)	5	4 (5.6)
DIG/OROP							
Any event		5	5 (12.5)	3	3 (9.7)	8	8 (11.3)
Sore throat	咽喉痛	5	5 (12.5)	3	3 (9.7)	8	8 (11.3)
HAL/RBC/DEC							
Any event		2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Anemia	貧血	2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
MAN/ENZ							
Any event		5	3 (7.5)	3	2 (6.5)	8	5 (7.0)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	2	1 (2.5)	2	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Gamma-GT increased	γ－GT 増加	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
MAN/ION/NA							
Any event		1	1 (2.5)	4	3 (9.7)	5	4 (5.6)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	0	0	3	2 (6.5)	3	2 (2.8)
MAN/PIG							
Any event		2	1 (2.5)	2	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	2	1 (2.5)	2	2 (6.5)	4	3 (4.2)
MAN/PUR							
Any event		2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Gout	痛風	1	1 (2.5)	3	2 (6.5)	4	3 (4.2)
MAN/WB							
Any event		18	11 (27.5)	12	8 (25.8)	30	19 (26.8)
Peripheral edema	末梢性浮腫	16	10 (25.0)	10	7 (22.6)	26	17 (23.9)
MS/JNT							
Any event		3	3 (7.5)	3	3 (9.7)	6	6 (8.5)
Arthralgia	関節痛	2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
NER/ANS/PSYM/L							
Any event		3	3 (7.5)	0	0	3	3 (4.2)
Dry mouth	口内乾燥	3	3 (7.5)	0	0	3	3 (4.2)
NER/CNS/B							
Any event		27	13 (32.5)	16	11 (35.5)	43	24 (33.8)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Insomnia	不眠症	1	1 (2.5)	2	2 (6.5)	3	3 (4.2)
Trismus	開口障害	11	7 (17.5)	5	5 (16.1)	16	12 (16.9)
NER/GEN							
Any event		6	6 (15.0)	8	5 (16.1)	14	11 (15.5)
Headache	頭痛	6	6 (15.0)	8	5 (16.1)	14	11 (15.5)

表 2.7.6.21-18　いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System / Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
RES/GEN							
Any event		37	23 (57.5)	31	14 (45.2)	68	37 (52.1)
Cough increased	咳嗽増加	21	14 (35.0)	15	9 (29.0)	36	23 (32.4)
Dyspnea	呼吸困難	6	6 (15.0)	11	6 (19.4)	17	12 (16.9)
Upper respiratory infection	上気道感染	5	3 (7.5)	1	1 (3.2)	6	4 (5.6)
RES/LUNG							
Any event		20	12 (30.0)	10	6 (19.4)	30	18 (25.4)
Bronchitis	気管支炎	16	11 (27.5)	3	3 (9.7)	19	14 (19.7)
Pneumonia	肺炎	3	3 (7.5)	5	2 (6.5)	8	5 (7.0)
RES/NOSE							
Any event		1	1 (2.5)	3	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Epistaxis	鼻出血	1	1 (2.5)	2	2 (6.5)	3	3 (4.2)
SKIN/DERM/ERY							
Any event		5	3 (7.5)	1	1 (3.2)	6	4 (5.6)
Rash	発疹	5	3 (7.5)	1	1 (3.2)	6	4 (5.6)
SKIN/GEN							
Any event		7	6 (15.0)	1	1 (3.2)	8	7 (9.9)
Pruritus	そう痒症 NOS	5	4 (10.0)	1	1 (3.2)	6	5 (7.0)
UG/UT/K/F							
Any event		3	3 (7.5)	6	4 (12.9)	9	7 (9.9)
Kidney function abnormal	腎機能異常	1	1 (2.5)	3	2 (6.5)	4	3 (4.2)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified

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

Note: Counts are given as number of subjects with respective event / total number of subjects

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 41

2.7.6.21.2.3.4　　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について、「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）」又は「明らかに関連あり（definite）」で判定した。

治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合について、「関連なし」が 26.8%、「関連性は考えにくい」が 9.9%、「関連あるかもしれない」が 15.5%、「おそらく関連あり」が 14.1%、「明らかに関連あり」が 26.8%であった（表 2.7.6.21-19）。

表 2.7.6.21-19　治験薬との因果関係別の有害事象の概要（FAS：全体集団）

Maximum drug relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
no	8 (20.0)	11 (35.5)	19 (26.8)
unlikely	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
possible	9 (22.5)	2 (6.5)	11 (15.5)
probable	7 (17.5)	3 (9.7)	10 (14.1)
definite	10 (25.0)	9 (29.0)	19 (26.8)
Total	38 (95.0)	29 (93.5)	67 (94.4)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, ND/UNK/NA: not done / unknown / not available
引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 44

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」の有害事象を表 2.7.6.21-20 に示す。また、本試験で発現したすべての有害事象を治験薬との因果関係別に付表 2.7.6.21-2 に示す。

治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」の有害事象のうち、発現割合が高かったのは、咳嗽増加（全体の 16.9%）、開口障害（14.1%）、頭痛（7.0%）、血管拡張（5.6%）、及び咽喉痛（5.6%）であった。

表 2.7.6.21-20　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（FAS：全体集団）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
BODY/GEN					
Aggravation reaction	反応増悪	probable	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Asthenia	無力症	possible	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pain in extremity	四肢痛	definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Shock	ショック	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/CARD/ARR					
Tachycardia	頻脈	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/CARD/GEN					
Palpitation	動悸	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/GEN					
Chest pain	胸痛 NEC	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/VASC/BP					
Hypertension	高血圧	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hypotension	低血圧 NOS	probable	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
CV/VASC/GEN					
Vascular disorder	血管障害	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Vasodilatation	血管拡張	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		definite	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
DIG/EC					
Diarrhea	下痢	possible	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
DIG/GEN					
Gastroenteritis	胃腸炎	possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Nausea	悪心	possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		probable	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		definite	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
DIG/LIV					
Liver damage	肝損傷	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
DIG/OROP					
Sore throat	咽喉痛	probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
DIG/SAL					
Sialadenitis	唾液腺炎	possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)

表 2.7.6.21-20 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（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
ENDO/THYR					
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
MAN/ION/O					
Hypoxia	低酸素症	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
MS/BON/GEN					
Bone pain	骨痛	definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
MS/JNT					
Arthralgia	関節痛	probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
NER/ANS/PSYM/L					
Dry mouth	口内乾燥	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
NER/CNS/B					
Dizziness	浮動性めまい	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Trismus	開口障害	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)
Vertigo	回転性めまい	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
NER/GEN					
Headache	頭痛	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	4 (12.9)	5 (7.0)
RES/GEN					
Cough increased	咳嗽増加	possible	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		probable	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		definite	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Hemoptysis	喀血	probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Respiratory disorder	呼吸障害	probable	0	1 (3.2)	1 (1.4)
RES/LRNX					
Laryngitis	喉頭炎	definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Voice alteration	音声変調	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
RES/LUNG					
Bronchitis	気管支炎	possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Pneumonia	肺炎	possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
RES/NASP					
Pharyngitis	咽頭炎	definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)

表 2.7.6.21-20　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（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SKIN/DERM/ERY					
Rash	発疹	possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
SKIN/DERM/GEN					
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SKIN/GEN					
Pruritus	そう痒症 NOS	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Skin disorder	皮膚障害	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/EYE/GEN					
Eye pain	眼痛	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/TST					
Taste perversion	味覚倒錯	definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified

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

Note: Counts are given as number of subjects, not events, i.e. if a subject experienced several AEs and by the same AE several times the event with the maximum relationship was counted.

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 44

2.7.6.21.2.3.5　死亡

試験期間中に合計 15 例の死亡が報告された。また、別の 1 例（被験者番号 127、プラセボ群）は治験薬の投与中止の 1 年後に死亡し、死因は突然死であった。本試験中に死亡した 15 例について、死亡に至った有害事象を表 2.7.6.21-21 に示す。また、死亡した被験者の詳細を付表 2.7.6.21-15 に示す。

大半の被験者（11 例）の死因は、本試験の対象疾患（原疾患）の進行に関連するものであった。その他の死因は、敗血症（3 例）、消化器癌（1 例）及び過量服薬以外の自殺企図（1 例）であった。いずれの死亡例も治験薬との因果関係は「関連なし」又は「「関連性は考えにくい」と判定された。

表 2.7.6.21-21　死亡に至った有害事象一覧（FAS：全体集団）

Subject	Age (years) / Gender	Event (HARTS)		Intensity of AE	Relationship to study medication
Iloprost					
93*	74 /male	Sepsis	敗血症	severe	not related
144*	66 /male	Congestive heart failure	うっ血性心不全	moderate	not related
147	59 /female	Suicide attempt other than overdose	過量服薬以外の自殺企図	severe	unlikely
152*	63 /male	Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	severe	unlikely
171*	55 /male	Infection	感染	severe	not related
182	69 /male	Sepsis	敗血症	severe	not related
197*	28 /male	Congestive heart failure	うっ血性心不全	severe	unlikely
385	65 /female	Congestive heart failure	うっ血性心不全	moderate	not related
444	28 /male	Shock Respiratory disorder Edema	ショック 呼吸障害 浮腫	severe severe severe	not related
Placebo					
96*	49 /female	Congestive heart failure	うっ血性心不全	severe	unlikely
106*	64 /female	Shock	ショック	severe	unclassifiable (ND/UNK/NA)
118*	70 /female	Aggravation reaction	反応増悪	severe	not related
143*	62 /female	Heart arrest	心停止	severe	not related
181*	54 /male	Sepsis	敗血症	severe	not related
218*	54 /female	Heart failure	心不全	mild	unlikely

AE: adverse event, FAS: full analysis set, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not done / unknown / not available

*: Subject with pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 48, 52

2.7.6.21.2.3.6　　重篤な有害事象

本試験でみられたSAEの発現割合を表 2.7.6.21-22に示す。SAEを発現した被験者の詳細を付表 2.7.6.21-16に示す。

71例中50例（70.4%）に140件（15件の死亡を含む）のSAEが報告された。発現割合が高かったSAEは、うっ血性心不全（22.5%）及び反応増悪（15.5%）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」とされたSAEは3例に認められ、ショック（イロプロスト群）、呼吸障害（プラセボ群）及び肺炎（プラセボ群）であった（5.3.5.2.2　A31289/Table 51、52）。

表 2.7.6.21-22　すべての重篤な有害事象（FAS：全体集団）

Events (HARTS)		Iloprost N=40		Placebo N=31		Overall N=71	
		Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)
Any event		91	28 (70.0)	49	22 (71.0)	140	50 (70.4)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	12	10 (25.0)	8	6 (19.4)	20	16 (22.5)
Aggravation reaction	反応増悪	11	5 (12.5)	7	6 (19.4)	18	11 (15.5)
Dyspnea	呼吸困難	3	3 (7.5)	5	3 (9.7)	8	6 (8.5)
Pneumonia	肺炎	3	3 (7.5)	2	2 (6.5)	5	5 (7.0)
Sepsis	敗血症	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
Shock	ショック	2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
Syncope	失神	3	2 (5.0)	2	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Heart failure	心不全	2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
Anemia	貧血	1	1 (2.5)	2	2 (6.5)	3	3 (4.2)
Peripheral edema	末梢性浮腫	2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
Respiratory disorder	呼吸障害	2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
Ascites	腹水	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Accidental injury	事故による外傷	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Fever	発熱	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Atrial fibrillation	心房細動	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Atrial flutter	心房粗動	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Vomiting	嘔吐	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Gastritis	胃炎	1	1 (2.5)	2	1 (3.2)	3	2 (2.8)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Edema	浮腫	1	1 (2.5)	2	1 (3.2)	3	2 (2.8)
Headache	頭痛	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Bronchitis	気管支炎	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Kidney failure	腎不全	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Abscess	膿瘍	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Cellulitis	蜂巣炎	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Hernia	ヘルニア	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Infection	感染	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Malaise	倦怠感	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Suicide attempt other than overdose	過量服薬以外の自殺企図	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)

表 2.7.6.21-22 すべての重篤な有害事象（FAS：全体集団）（続き）

Events (HARTS)		Iloprost N=40		Placebo N=31		Overall N=71	
		Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)
Surgery	外科手術	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Heart arrest	心停止	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Cerebral ischemia	脳虚血	2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Hypoxia	低酸素症	0	0	2	1 (3.2)	2	1 (1.4)
Gout	痛風	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Weight gain	体重増加	0	0	2	1 (3.2)	2	1 (1.4)
Bone fracture (Not spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	3	1 (2.5)	0	0	3	1 (1.4)
Depression	うつ病	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Dizziness	浮動性めまい	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Neurosis	神経症	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Cough increased	咳嗽増加	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Hemoptysis	喀血	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Lung disorder	肺障害	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Pleural effusion	胸水	2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
Breast carcinoma	乳癌	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Glaucoma	緑内障	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Cervix disorder	子宮頚部障害	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Anuria	無尿	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)

FAS: full analysis set, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 50

2.7.6.21.2.3.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止の理由が有害事象であった被験者の一覧を表 2.7.6.21-23 に示す。

治験薬の投与中止の理由が有害事象であった被験者数は 71 例中 10 例であり、うっ血性心不全が多くみられた（イロプロスト群 3 例）。発疹（イロプロスト群）及び咳嗽増加（プラセボ群）の 2 事象を除き、すべて SAE であった。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象は 71 例中 23 例に認められた（5.3.5.2.2 A31289/Table 46）。

表 2.7.6.21-23　治験薬の投与中止の理由が有害事象であった被験者の一覧（FAS：全体集団）

Subject	EVENT (HARTS)		SAE /non-SAE	Intensity of AE	Drug-relation*
Iloprost					
93*	Anuria	無尿	SAE	severe	no
134	Congestive heart failure	うっ血性心不全	SAE	severe	no
144*	Congestive heart failure	うっ血性心不全	SAE	moderate	no
146*	Aggravation reaction	反応増悪	SAE	severe	unlikely
167	Congestive heart failure	うっ血性心不全	SAE	severe	no
178*	Rash	発疹	non-SAE	mild	possible
Placebo					
99*	Dyspnea	呼吸困難	SAE	Severe	unlikely
	Hypoxia	低酸素症	SAE	severe	unlikely
102	Pneumonia	肺炎	SAE	moderate	unclassifiable (ND/UNK/NA)
149*	Cough increased	咳嗽増加	non-SAE	moderate	no
181*	Shock	ショック	SAE	severe	no

AE: adverse event, FAS: full analysis set, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not done / unknown / not available, SAE: serious adverse event

*: Subject with pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 47, Table 52

2.7.6.21.2.3.8　特に注目する有害事象

本試験では失神を特に注目する有害事象とした。71 例中 5 例に 7 件の失神（イロプロスト群の 3 例に 4 件、プラセボ群の 2 例に 3 件）が発現した（表 2.7.6.21-18）。失神の発現は、第 1～3 ヵ月、第 7～9 ヵ月、第 10～12 ヵ月、第 16～18 ヵ月及び第 34～36 ヵ月に認められた（2.7.4.7、表 2.7.4.7-2）。重症度は、軽度が 1 例、中等度が 1 例、高度が 3 例であった（付表 2.7.6.21-3）。治験薬との因果関係は、「関連性は考えにくい」が 1 例、「関連なし」が 4 例であった（付表 2.7.6.21-2）。4 例で認められた 5 件の失神は SAE として報告された（表 2.7.6.21-22）。

2.7.6.21.2.3.9　　臨床検査値

本試験では臨床検査は実施しなかった。

2.7.6.21.2.3.10　　バイタルサイン

血圧及び脈拍数の平均値及び中央値について、試験期間中に特に変化は認められなかった。みられた変化は、投与群間で同様であった（5.3.5.2.2　A31289/Table 53）。

2.7.6.21.2.3.11　　身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

体重

体重の平均値及び中央値について、試験期間中に特に変化は認められなかった。みられた変化は、投与群間で同様であった（5.3.5.2.2　A31289/Table 54）。

肺機能検査及び血液ガス分析

肺機能検査及び血液ガス分析の平均値及び中央値について、試験期間中に特に変化は認められなかった。みられた変化は、投与群間で同様であった（5.3.5.2.2　A31289/Table 55）。

心電図

心電図の異常所見が認められた被験者について、試験期間中に特に変化は認められなかった。みられた変化は、投与群間で同様であった（5.3.5.2.2　A31289/Table 56）。

胸部 X 線検査

胸部 X 線検査の異常所見が認められた被験者について、試験期間中に特に変化は認められなかった。みられた変化は、投与群間で同様であった（5.3.5.2.2　A31289/Table 57）。

2.7.6.21.3　PAH 部分集団（追加解析）の結果

2012 年改訂版ガイドラインに準じた PAH に該当する被験者集団に関する追加解析結果を以下に示す。

2.7.6.21.3.1　被験者の背景

2.7.6.21.3.1.1　被験者の内訳

本試験に組入れられた 71 例のうち、50 例（イロプロスト群 25 例、プラセボ群 25 例）が PAH を有する被験者であった。イロプロスト群では 18 例が治験薬の投与を中止し、投与完了例は 7 例であった。プラセボ群では 21 例が治験薬の投与を中止し、投与完了例は 4 例であった。

2.7.6.21.3.1.2　試験中止理由の内訳

治験薬の投与を中止した被験者の内訳を表 2.7.6.21-24 に示す。

PAH 部分集団では、50 例のうち 39 例（78.0%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由では、有効性の欠如が 18 例（36.0%）と最も多く、次いで、有害事象が 7 例（14.0%）と多かった。

表 2.7.6.21-24　治験薬の投与を中止した被験者の内訳（FAS：PAH 部分集団）

	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Number of patients	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Premature discontinuation of study drug			
no	7 (28.0)	4 (16.0)	11 (22.0)
yes	18 (72.0)	21 (84.0)	39 (78.0)
adverse events	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
lack of efficacy	9 (36.0)	9 (36.0)	18 (36.0)
protocol deviation	0	0	0
withdrawal of consent	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
other	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
death	1 (4.0)	5 (20.0)	6 (12.0)

FAS: full analysis set, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.1.1/7

2.7.6.21.3.1.3　被験者の取扱い及び解析対象集団

すべての解析は、FAS（FAS：PAH 部分集団）、すなわち、本試験に組入れられた PAH を有するすべての被験者からなる集団を対象に実施した。

2.7.6.21.3.1.4　人口統計学的及びベースライン特性

本試験の PAH 部分集団の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-25 に示す。

本試験に組入れられた PAH 被験者の年齢の平均値±SD は、イロプロスト群で 53.3±12.6 歳、プラセボ群で 56.9±9.7 歳であった。また、両群共に女性被験者の割合が高かった（イロプロスト群 60.0%、プラセボ群 72.0%）。

表 2.7.6.21-25 人口統計学的及びベースライン特性（FAS：PAH 部分集団）

Variable		Iloprost (n=25)		Placebo (n=25)	
		Mean	SD	Mean	SD
Age	[years]	53.3	12.6	56.9	9.7
Height	[cm]	164.7	9.3	163.5	10.1
Weight	[kg]	68.68	16.02	70.43	16.80
Walking distance	[m]	329.640	109.190	308.740	92.291
		n (%)		n (%)	
Gender	male	10 (40.0)		7 (28.0)	
	female	15 (60.0)		18 (72.0)	
NYHA class *	III	15 (60.0)		13 (52.0)	
	IV	10 (40.0)		12 (48.0)	

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD; standard deviation

* as assessed at randomization

引用元：5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.1.3/1, Table 14.1.3/7, Table 14.1.3/15, Table 14.2.1/1

2.7.6.21.3.1.5 PHに対する前治療薬及び併用薬

PHに対する前治療として、最も多く使用されていたものは抗凝固療法（82.0%）であり、次いで、利尿薬（62.0%）、カルシウム拮抗薬（48.0%）及びジギタリス（30.0%）であった（5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.1.4/1）。

すべての被験者は本試験（長期継続投与期）の第1日の時点で併用薬を使用しており、抗凝固療法、カルシウム拮抗薬、及び静脈内投与による治療が併用されていた（5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.1.5/1, 14.1.5/4）。

2.7.6.21.3.1.6　　服薬状況

PAH 部分集団での第 12 週から第 60 ヵ月における服薬状況を表 2.7.6.21-26 に示す。

PAH 部分集団において、治験実施計画書どおりに治験薬（イロプロスト）が投与された被験者の割合は 79.3%（第 12 ヵ月）～100%（第 36 ヵ月、第 48 ヵ月、第 54 ヵ月及び第 60 ヵ月）であった。

表 2.7.6.21-26　第 12 週から第 60 ヵ月における服薬状況（FAS：PAH 部分集団）

Examination		Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Week 12	Number of subjects	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	2 (8.0)	2 (4.0)
	yes	25 (100.0)	23 (92.0)	48 (96.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 3	Number of subjects	22 (100.0)	16 (100.0)	38 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	2 (9.1)	1 (6.3)	3 (7.9)
	yes	20 (90.9)	15 (93.8)	35 (92.1)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 6	Number of subjects	23 (100.0)	20 (100.0)	43 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	3 (13.0)	2 (10.0)	5 (11.6)
	yes	20 (87.0)	18 (90.0)	38 (88.4)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 9	Number of subjects	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	4 (26.7)	1 (10.0)	5 (20.0)
	yes	11 (73.3)	9 (90.0)	20 (80.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 12	Number of subjects	17 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	3 (17.6)	2 (16.7)	5 (17.2)
	yes	14 (82.4)	9 (75.0)	23 (79.3)
	ND/UNK/NA	0	1 (8.3)	1 (3.4)
Month 18	Number of subjects	15 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	3 (20.0)	0	3 (13.0)
	yes	12 (80.0)	8 (100.0)	20 (87.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0

表 2.7.6.21-26　第 12 週から第 60 ヵ月における服薬状況（FAS：PAH 部分集団）（続き）

Examination		Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Month 24	Number of subjects	15 (100.0)	7 (100.0)	22 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	2 (13.3)	0	2 (9.1)
	yes	12 (80.0)	7 (100.0)	19 (86.4)
	ND/UNK/NA	1 (6.7)	0	1 (4.5)
Month 30	Number of subjects	12 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	1 (8.3)	2 (33.3)	3 (16.7)
	yes	11 (91.7)	4 (66.7)	15 (83.3)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 36	Number of subjects	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	0	0
	yes	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 42	Number of subjects	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
	yes	9 (90.0)	5 (83.3)	14 (87.5)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 48	Number of subjects	10 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	0	0
	yes	10 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 54	Number of subjects	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	0	0
	yes	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0
Month 60	Number of subjects	2 (100.0)	0	2 (100.0)
	Intake according to protocol			
	no	0	0	0
	yes	2 (100.0)	0	2 (100.0)
	ND/UNK/NA	0	0	0

FAS: full analysis set, ND/UNK/NA: not done / unknown / not available, PAH: pulmonary arterial hypertension
引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.4/10

2.7.6.21.3.2　　有効性の結果

2.7.6.21.3.2.1　　NYHA 機能分類

PAH 部分集団におけるベースラインにおける NYHA 機能分類を表 2.7.6.21-27 に示す。

ベースラインにおける NYHA 機能分類は、クラスⅢの被験者がイロプロスト群で 15 例(60.0%)、プラセボ群で 13 例（52.0%）、クラスⅣの被験者はイロプロスト群で 10 例（40.0%）、プラセボ群で 12 例（48.0%）であり、先行試験（試験 ME97218）での投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.21-27　ベースラインにおける NYHA 機能分類（FAS：PAH 部分集団）

NYHA class	Iloprost n（%）	Placebo n（%）	Overall n（%）
Ⅲ	15（60.0）	13（52.0）	28（56.0）
Ⅳ	10（40.0）	12（48.0）	22（44.0）

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.2.1/7

先行試験（試験 ME97218）の主要投与期の終了時点（第 12 週）において、NYHA 機能分類が改善した被験者の割合は、イロプロスト群（44.0%）ではプラセボ群（12.0%）よりも高かったが、本試験（長期継続投与期）において、先行試験のベースラインと比較して NYHA 機能分類が改善した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（表 2.7.6.21-28）。

表 2.7.6.21-28 各評価時点における NYHA 機能分類の変化（試験 ME97218 のベースラインからの変化）（FAS：PAH 部分集団）

Time point	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Week 12 *			
Number of subjects	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
improved	11 (44.0)	3 (12.0)	14 (28.0)
unchanged	14 (56.0)	19 (76.0)	33 (66.0)
deteriorated	0	3 (12.0)	3 (6.0)
Month 12			
Number of subjects	17 (100.0)	12 (100.0)	29 (100.0)
improved	9 (52.9)	4 (33.3)	13 (44.8)
unchanged	8 (47.1)	7 (58.3)	15 (51.7)
deteriorated	0	1 (8.3)	1 (3.4)
Month 24			
Number of subjects	15 (100.0)	7 (100.0)	22 (100.0)
improved	10 (66.7)	5 (71.4)	15 (68.2)
unchanged	4 (26.7)	2 (28.6)	6 (27.3)
deteriorated	1 (6.7)	0	1 (4.5)
Month 36			
Number of subjects	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
improved	9 (90.0)	4 (80.0)	13 (86.7)
unchanged	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
deteriorated	0	0	0
Month 48			
Number of subjects	10 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)
improved	8 (80.0)	2 (100.0)	10 (83.3)
unchanged	1 (10.0)	0	1 (8.3)
deteriorated	1 (10.0)	0	1 (8.3)

FAS: full analysis set, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension

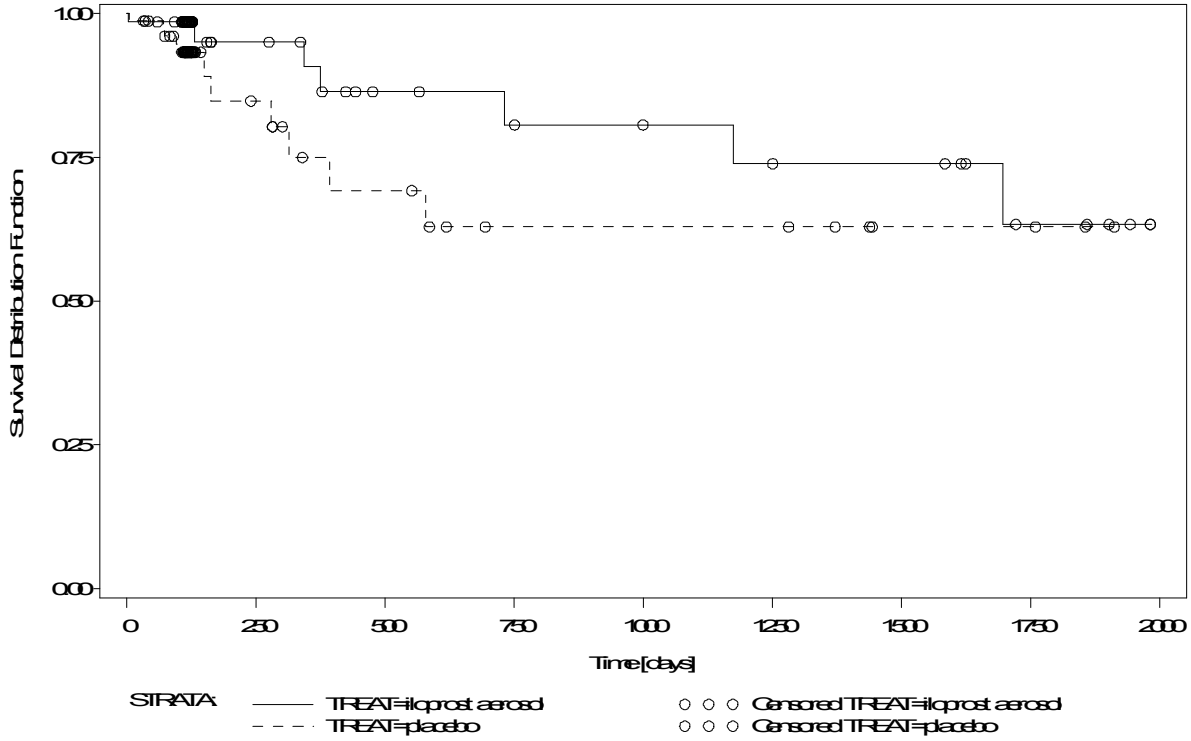
* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.2.1/10

2.7.6.21.3.2.2 生存率

全生存率

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



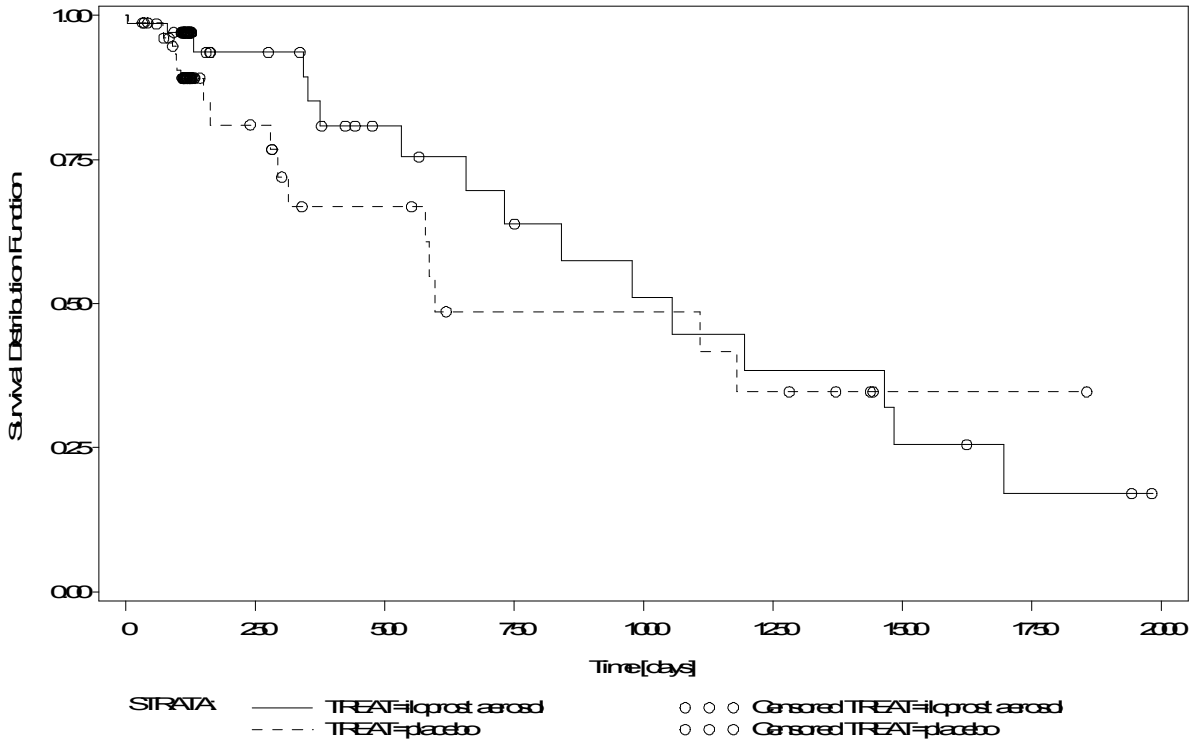
FAS: full analysis set, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Figure 14.2.1/4

図 2.7.6.21-4　全生存率（Kaplan-Meier プロット）（FAS：PAH 部分集団）

無イベント生存率

投与群別の無イベント生存率（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.6.21-5 に示す。無イベント生存率は、3 年後まではイロプロスト群で高い傾向がみられた。



FAS: full analysis set, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/ Figure 14.2.1/10

図 2.7.6.21-5　無イベント生存率（Kaplan-Meier プロット）（FAS：PAH 部分集団）

2.7.6.21.3.2.3　　臨床的悪化

先行試験（試験 ME97218）の主要投与期の終了時点（第 12 週）において、臨床的悪化が認められた被験者の割合は、PAH 部分集団で 4.0%（イロプロスト群 0%、プラセボ群 8.0%）であった。本試験（長期継続投与期）において、臨床的悪化が認められた被験者の割合は、全体で 2.9%（第 36 ヵ月）～16.0%（第 12 ヵ月）の範囲であった（表 2.7.6.21-29）。

表 2.7.6.21-29　各評価時点で臨床的悪化が認められた被験者数（%）（FAS：PAH 部分集団）

Examination	Iloprost n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Week 12 *			
Number of subjects	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
deteriorated	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Month 12			
Number of subjects	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
deteriorated	5 (20.0)	3 (12.0)	8 (16.0)
Month 24			
Number of subjects	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
deteriorated	5 (20.0)	1 (4.0)	6 (12.0)
Month 36			
Number of subjects	20 (100.0)	15 (100.0)	35 (100.0)
deteriorated	1 (5.0)	0	1 (2.9)
Month 48			
Number of subjects	20 (100.0)	15 (100.0)	35 (100.0)
deteriorated	3 (15.0)	0	3 (8.6)

FAS: full analysis set, PAH: pulmonary arterial hypertension

* visit from study ME97218

引用元：5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.2.1/15

2.7.6.21.3.2.4　複合エンドポイント

先行試験（試験 ME97218）において、複合エンドポイントに基づいたレスポンダーとされた被験者のうち、本試験（長期継続投与期）に組入れられた被験者は 11 例であり、このうちの 8 例（イロプロスト群 7 例、プラセボ群 1 例）が PAH を有する被験者であった。これらの被験者における第 12 ヵ月以降の評価では、イロプロスト群の被験者番号 137（第 24、36 ヵ月）及び被験者番号 104（第 12、24、48 ヵ月）、並びにプラセボ群の被験者番号 105（第 12、24 ヵ月）の 3 例が複合エンドポイントを満たしていた（2.7.6.21.2.2.4 参照）。

2.7.6.21.3.2.5　運動耐容能

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

PAH部分集団における6分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値は、全体では第12ヵ月で30.500m、及び第48ヵ月で94.000mであり、歩行距離の延長が認められた(表 2.7.6.21-30)。

表 2.7.6.21-30　6分間歩行距離（m）のベースライン値及び各評価時点における ベースラインからの変化量（FAS：PAH部分集団）

Time point	Treatment	n	Mean	SD	Median
Absolute values					
Baseline	Iloprost	25	329.640	109.190	348.000
	Placebo	25	308.740	92.291	300.000
	Overall	50	319.190	100.613	333.000
Absolute change to baseline					
Week 12	Iloprost	25	38.600	64.162	30.000
	Placebo	24	-25.275	103.788	-6.500
	Overall	49	7.314	90.889	11.000
Month 12	Iloprost	14	19.071	97.249	23.500
	Placebo	10	49.833	86.274	31.415
	Overall	24	31.889	92.185	30.500
Month 24	Iloprost	12	44.250	67.543	40.000
	Placebo	6	70.470	102.546	48.110
	Overall	18	52.990	78.781	40.110
Month 36	Iloprost	8	59.625	55.224	51.000
	Placebo	4	111.618	29.519	113.235
	Overall	12	76.956	53.232	72.500
Month 48	Iloprost	5	85.800	46.241	94.000
	Placebo	0	.	.	.
	Overall	5	85.800	46.241	94.000

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, PAH: pulmonary arterial hypertension, SD： standard deviation

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.2.1/1, 14.2.1/4

2.7.6.21.3.2.6　　QOL

PAH部分集団では、試験中のベースラインと比較したQOLの変化は小さく、各投与群の変化量は同程度であった。EuroQOL VASの平均値及び中央値、並びにSF-12は、本試験（長期継続投与期）中のほとんどの評価時点において、先行試験（試験 ME97218）のベースラインと比較して増加した（5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.2.1/30, 14.2.1/33, 14.2.1/36, 14.2.1/39）。MLHF/PHの平均値及び中央値は、すべての評価時点において、ベースラインと比較して減少した（5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.2.1/42, 14.2.1/45）。

2.7.6.21.3.3　安全性の結果

2.7.6.21.3.3.1　有害事象

有害事象はHARTS Ver. 2.3によりコード化し、HARTS body systemにより分類した。HARTS用語（英語）はMedDRA/J Ver. 14.1の下層語を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.21.3.3.2　有害事象の要約

PAH部分集団において認められた有害事象の概要を表 2.7.6.21-31に示す。

PAHを有する被験者50例中46例（92.0%）に387件の有害事象が発現した。有害事象の発現割合については、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.21-31　有害事象の概要（FAS：PAH部分集団）

	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Subject with any AEs	23 (92.0)	23 (92.0)	46 (92.0)
Subject with SAEs	17 (68.0)	19 (76.0)	36 (72.0)
Subject who withdrew from study medication due to AEs	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
Deaths	5 (20.0)	6 (24.0)	11 (22.0)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, PAH: pulmonary arterial hypertension, SAE: serious adverse event

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.1.1/7, Table 14.3.1/7, Table 14.3.2/1, Table 14.3.2/7

重症度別では、高度の有害事象の発現割合は、全体の62.0%（イロプロスト群56.0%、プラセボ群68.0%）であった（表 2.7.6.21-32）。

表 2.7.6.21-32　重症度別の有害事象の概要（FAS：PAH部分集団）

Maximum intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
mild	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
moderate	6 (24.0)	4 (16.0)	10 (20.0)
severe	14 (56.0)	17 (68.0)	31 (62.0)
Total	23 (92.0)	23 (92.0)	46 (92.0)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.1/19

2.7.6.21.3.3.3　　比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられる有害事象として、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.21-33 に示す。また、すべての有害事象を付表 2.7.6.21-4 に、重症度別の有害事象を付表 2.7.6.21-6 に示す。

PAH 部分集団全体で最も発現割合が高かった有害事象は、うっ血性心不全（全体の 36.0%）であり、次いで、反応増悪（24.0%）、咳嗽増加（24.0%）、呼吸困難（20.0%）、末梢性浮腫（20.0%）であった。

表 2.7.6.21-33 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象（FAS：PAH部分集団）

HARTS Body System / Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
Any event		204	23 (92.0)	183	23 (92.0)	387	46 (92.0)
BODY/ABDO							
Any event		1	1 (4.0)	4	2 (8.0)	5	3 (6.0)
Abdominal pain	腹痛	0	0	4	2 (8.0)	4	2 (4.0)
BODY/GEN							
Any event		37	13 (52.0)	29	15 (60.0)	66	28 (56.0)
Accidental injury	事故による外傷	1	1 (4.0)	2	2 (8.0)	3	3 (6.0)
Aggravation reaction	反応増悪	14	6 (24.0)	8	6 (24.0)	22	12 (24.0)
Asthenia	無力症	3	2 (8.0)	1	1 (4.0)	4	3 (6.0)
Fever	発熱	2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	1	1 (4.0)	3	2 (8.0)	4	3 (6.0)
Infection	感染	5	4 (16.0)	2	2 (8.0)	7	6 (12.0)
Malaise	倦怠感	2	2 (8.0)	5	3 (12.0)	7	5 (10.0)
Sepsis	敗血症	2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)
Shock	ショック	0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
CV/CARD/ARR							
Any event		5	4 (16.0)	0	0	5	4 (8.0)
Atrial flutter	心房粗動	3	2 (8.0)	0	0	3	2 (4.0)
CV/CARD/GEN							
Any event		18	12 (48.0)	11	8 (32.0)	29	20 (40.0)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	15	11 (44.0)	10	7 (28.0)	25	18 (36.0)
Palpitation	動悸	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
CV/GEN							
Any event		2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)
Chest pain	胸痛 NEC	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
CV/VASC/BP							
Any event		5	3 (12.0)	4	2 (8.0)	9	5 (10.0)
Hypertension	高血圧	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
Hypotension	低血圧 NOS	3	2 (8.0)	4	2 (8.0)	7	4 (8.0)
CV/VASC/GEN							
Any event		7	6 (24.0)	9	4 (16.0)	16	10 (20.0)
Syncope	失神	3	2 (8.0)	3	2 (8.0)	6	4 (8.0)
Vasodilatation	血管拡張	2	2 (8.0)	5	2 (8.0)	7	4 (8.0)
DIG/EC							
Any event		1	1 (4.0)	5	4 (16.0)	6	5 (10.0)
Diarrhea	下痢	1	1 (4.0)	3	3 (12.0)	4	4 (8.0)
DIG/ESOPH							
Any event		0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
Esophagitis	食道炎	0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)

表 2.7.6.21-33　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
DIG/GEN							
Any event		2	2 (8.0)	5	4 (16.0)	7	6 (12.0)
Nausea	悪心	0	0	3	2 (8.0)	3	2 (4.0)
DIG/LIV							
Any event		4	3 (12.0)	3	2 (8.0)	7	5 (10.0)
Liver damage	肝損傷	2	2 (8.0)	2	1 (4.0)	4	3 (6.0)
DIG/OROP							
Any event		3	3 (12.0)	2	2 (8.0)	5	5 (10.0)
Sore throat	咽喉痛	3	3 (12.0)	2	2 (8.0)	5	5 (10.0)
HAL/RBC/DEC							
Any event		2	2 (8.0)	3	2 (8.0)	5	4 (8.0)
Anemia	貧血	2	2 (8.0)	3	2 (8.0)	5	4 (8.0)
HAL/WBC/GEN							
Any event		4	2 (8.0)	1	1 (4.0)	5	3 (6.0)
WBC abnormal	WBC 異常	4	2 (8.0)	1	1 (4.0)	5	3 (6.0)
MAN/ION/O							
Any event		3	2 (8.0)	2	1 (4.0)	5	3 (6.0)
Hypoxia	低酸素症	3	2 (8.0)	2	1 (4.0)	5	3 (6.0)
MAN/WB							
Any event		10	6 (24.0)	8	6 (24.0)	18	12 (24.0)
Peripheral edema	末梢性浮腫	9	5 (20.0)	6	5 (20.0)	15	10 (20.0)
MS/JNT							
Any event		3	3 (12.0)	3	3 (12.0)	6	6 (12.0)
Arthralgia	関節痛	2	2 (8.0)	2	2 (8.0)	4	4 (8.0)
NER/CNS/B							
Any event		15	8 (32.0)	13	9 (36.0)	28	17 (34.0)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (8.0)	3	2 (8.0)	5	4 (8.0)
Insomnia	不眠症	1	1 (4.0)	2	2 (8.0)	3	3 (6.0)
Trismus	開口障害	6	4 (16.0)	3	3 (12.0)	9	7 (14.0)
NER/GEN							
Any event		3	3 (12.0)	6	3 (12.0)	9	6 (12.0)
Headache	頭痛	3	3 (12.0)	6	3 (12.0)	9	6 (12.0)
RES/GEN							
Any event		22	13 (52.0)	22	10 (40.0)	44	23 (46.0)
Cough increased	咳嗽増加	9	5 (20.0)	11	7 (28.0)	20	12 (24.0)
Dyspnea	呼吸困難	6	6 (24.0)	7	4 (16.0)	13	10 (20.0)
Hemoptysis	喀血	2	2 (8.0)	2	1 (4.0)	4	3 (6.0)
RES/LUNG							
Any event		8	6 (24.0)	9	5 (20.0)	17	11 (22.0)
Bronchitis	気管支炎	6	5 (20.0)	3	3 (12.0)	9	8 (16.0)
RES/NASP							
Any event		2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
Pharyngitis	咽頭炎	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
RES/NOSE							
Any event		0	0	3	2 (8.0)	3	2 (4.0)
Epistaxis	鼻出血	0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
SKIN/GEN							
Any event		4	4 (16.0)	0	0	4	4 (8.0)
Pruritus	そう痒症 NOS	3	3 (12.0)	0	0	3	3 (6.0)

表 2.7.6.21-33　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
UG/UT/K/F							
Any event		2	2 (8.0)	6	4 (16.0)	8	6 (12.0)
Kidney function abnormal	腎機能異常	1	1 (4.0)	3	2 (8.0)	4	3 (6.0)

FAS: full analysis set, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension, WBC: white blood cell

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

Note: Counts are given as number of subjects with respective event

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.1/7

2.7.6.21.3.3.4　　治験薬と関連のある有害事象

治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合について、「関連なし」が 30.0%、「関連性は考えにくい」が 12.0%、「関連あるかもしれない」が 14.0%、「おそらく関連あり」が 18.0%、「明らかに関連あり」が 18.0%であった（表 2.7.6.21-34）。

表 2.7.6.21-34　治験薬との因果関係別の有害事象の概要（FAS：PAH 部分集団）

Maximum drug relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
no	7 (28.0)	8 (32.0)	15 (30.0)
unlikely	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
possible	5 (20.0)	2 (8.0)	7 (14.0)
probable	5 (20.0)	3 (12.0)	8 (16.0)
definite	3 (12.0)	6 (24.0)	9 (18.0)
Total	23 (92.0)	23 (92.0)	46 (92.0)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, ND/UNK/NA: not done / unknown / not available, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.1/16

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」の有害事象を表 2.7.6.21-35 に示す。また、すべての有害事象を治験薬との因果関係別に付表 2.7.6.21-5 に示す。

治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」の有害事象のうち、発現割合が高かったのは、咳嗽増加（全体の 10.0%）、開口障害（10.0%）及び血管拡張（6.0%）であった。

表 2.7.6.21-35 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（FAS：PAH 部分集団）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
BODY/GEN					
Aggravation reaction	反応増悪	probable	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Asthenia	無力症	possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
CV/CARD/GEN					
Palpitation	動悸	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
CV/GEN					
Chest pain	胸痛 NEC	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
CV/VASC/BP					
Hypertension	高血圧	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Hypotension	低血圧 NOS	probable	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
CV/VASC/GEN					
Vascular disorder	血管障害	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Vasodilatation	血管拡張	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
DIG/EC					
Diarrhea	下痢	possible	0	2 (8.0)	2 (4.0)
DIG/GEN					
Gastroenteritis	胃腸炎	possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Nausea	悪心	possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
DIG/LIV					
Liver damage	肝損傷	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
DIG/OROP					
Sore throat	咽喉痛	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	2 (8.0)	2 (4.0)
ENDO/THYR					
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
MAN/ION/O					
Hypoxia	低酸素症	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
MS/JNT					
Arthralgia	関節痛	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
NER/ANS/PSYM/L					
Dry mouth	口内乾燥	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)

表 2.7.6.21-35　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（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
NER/CNS/B					
Dizziness	浮動性めまい	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Trismus	開口障害	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
Vertigo	回転性めまい	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
NER/GEN					
Headache	頭痛	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	2 (8.0)	2 (4.0)
RES/GEN					
Cough increased	咳嗽増加	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		definite	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
Hemoptysis	喀血	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Respiratory disorder	呼吸障害	probable	0	1 (4.0)	1 (2.0)
RES/LRNX					
Laryngitis	喉頭炎	definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Voice alteration	音声変調	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
RES/LUNG					
Pneumonia	肺炎	possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
RES/NASP					
Pharyngitis	咽頭炎	definite	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/DERM/ERY					
Rash	発疹	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/DERM/GEN					
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/GEN					
Pruritus	そう痒症 NOS	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SS/TST					
Taste perversion	味覚倒錯	definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension

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

Note: Counts are given as number of subjects, not events, i.e. if a subject experienced several AEs and by the same AE several times the event with the maximum relationship was counted.

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.1/16

2.7.6.21.3.3.5　死亡

PAH 部分集団では、試験期間中にイロプロスト群の 5 例（被験者番号 93、144、152、171 及び 197）及びプラセボ群の 6 例（被験者番号 96、106、118、143、181 及び 218）の合計 11 例の死亡が報告された（表 2.7.6.21-21）。ほとんどの被験者（8 例）の死因は、本試験の対象疾患（原疾患）の進行に関連するものであった。その他の死因は、敗血症（2 例）及び消化器癌（1 例）であった。いずれの死亡例も治験薬との因果関係は「関連なし」又は「「関連性は考えにくい」と判定された。

2.7.6.21.3.3.6　重篤な有害事象

PAH 部分集団でみられた SAE を表 2.7.6.21-36 に示す。

50 例中 36 例（72.0%）に 100 件の SAE が報告された。発現割合が高かった SAE は、うっ血性心不全（20.0%）及び反応増悪（20.0%）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」とされた SAE は呼吸障害及び肺炎であり、ともにプラセボ群で認められた（5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.2/10, 14.3.2/13）。

表 2.7.6.21-36　すべての重篤な有害事象（FAS：PAH 部分集団）

Events (HARTS)		Iloprost N=25		Placebo N=25		Overall N=50	
		Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)
Any event		58	17 (68.0)	42	19 (76.0)	100	36 (72.0)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	7	5 (20.0)	7	5 (20.0)	14	10 (20.0)
Aggravation reaction	反応増悪	10	4 (16.0)	7	6 (24.0)	17	10 (20.0)
Dyspnea	呼吸困難	3	3 (12.0)	3	2 (8.0)	6	5 (10.0)
Sepsis	敗血症	2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)
Syncope	失神	2	1 (4.0)	2	2 (8.0)	4	3 (6.0)
Anemia	貧血	1	1 (4.0)	2	2 (8.0)	3	3 (6.0)
Atrial flutter	心房粗動	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
Gastritis	胃炎	1	1 (4.0)	2	1 (4.0)	3	2 (4.0)
Accidental injury	事故による外傷	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Heart failure	心不全	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Respiratory disorder	呼吸障害	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Pneumonia	肺炎	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Shock	ショック	0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	3	1 (4.0)	0	0	3	1 (2.0)
Pleural effusion	胸水	2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
Ascites	腹水	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Abscess	膿瘍	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Cellulitis	蜂巣炎	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Fever	発熱	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Hernia	ヘルニア	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Infection	感染	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Surgery	外科手術	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Atrial fibrillation	心房細動	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)

表 2.7.6.21-36 すべての重篤な有害事象（FAS：PAH 部分集団）（続き）

Events (HARTS)		Iloprost N=25		Placebo N=25		Overall N=50	
		Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Peripheral edema	末梢性浮腫	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Dizziness	浮動性めまい	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Headache	頭痛	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Cough increased	咳嗽増加	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Hemoptysis	喀血	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Bronchitis	気管支炎	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Lung disorder	肺障害	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Glaucoma	緑内障	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Cervix disorder	子宮頚部障害	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Anuria	無尿	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Hypoxia	低酸素症	0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
Edema	浮腫	0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
Malaise	倦怠感	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Heart arrest	心停止	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Gout	痛風	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Breast carcinoma	乳癌	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Kidney failure	腎不全	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)

FAS: full analysis set, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, PAH: pulmonary arterial hypertension

引用元：5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.3.2/7

2.7.6.21.3.3.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

PAH 部分集団では、治験薬の投与中止の理由が有害事象であった被験者数はイロプロスト群 4 例（被験者番号 93、144、146 及び 178）、プラセボ群 3 例（被験者番号 99、149 及び 181）であった（表 2.7.6.21-23）。

2.7.6.21.3.3.8 特に注目する有害事象

PAH 部分集団では、50 例中 4 例に 6 件（イロプロスト群の 2 例に 3 件、プラセボ群の 2 例に 3 件）の失神が発現した（表 2.7.6.21-33）。失神の重症度は、中等度が 1 例、高度が 3 例であった（付表 2.7.6.21-6）。失神の治験薬との因果関係は、「関連性は考えにくい」が 1 例、「関連なし」が 3 例であった（付表 2.7.6.21-5）。また、3 例で認められた 4 件の失神は SAE として報告された（表 2.7.6.21-36）。

2.7.6.21.3.3.9　　臨床検査値

本試験では臨床検査は実施しなかった。

2.7.6.21.3.3.10　　バイタルサイン

PAH 部分集団における血圧及び脈拍数の平均値及び中央値について、試験期間中に特に変化は認められなかった（5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.3/1）。

2.7.6.21.3.3.11　　身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

体重

PAH 部分集団における体重の平均値及び中央値について、試験期間中に特に変化は認められなかった（5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.3/4）。

肺機能検査及び血液ガス分析

PAH 部分集団における肺機能検査及び血液ガス分析の平均値及び中央値について、試験期間中に特に変化は認められなかった（5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.3/7）。

心電図

PAH 部分集団において心電図の異常所見が認められた被験者について、試験期間中に特に変化は認められなかった（5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.3/10）。

胸部 X 線検査

PAH 部分集団において胸部 X 線検査の異常所見が認められた被験者について、試験期間中に特に変化は認められなかった（5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.3/13）。

2.7.6.21.4　結論

有効性

- 全体集団

NYHA 機能分類が先行試験（試験 ME97218）のベースラインと比較して改善した被験者の割合は、投与群間で同程度であった。臨床的悪化が認められた被験者の割合は、全体では 8.2%（第 36 ヵ月及び第 48 ヵ月）～15.5%（第 12 ヵ月）の範囲であった。6 分間歩行距離は任意の評価項目としたため、利用可能なデータは限られていたが、全体集団での 6 分間歩行距離の中央値は、第 12 ヵ月の 387m から第 48 ヵ月の 431m に延長した。

全体集団における投与開始から 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値は、それぞれ 83.4%、77.6%及び 58.1%であった。イロプロスト群での 1、2 及び 5 年後の全生存率の推定値はそれぞれ 87.7%、84.9%及び 55.5%、プラセボ群での推定値はそれぞれ 77.6%、67.4%及び 67.4%であった。また、PPH グループでの全生存率の推定値はそれぞれ 88.2%、84.2%及び 64.4%、SPH グループでの推定値はそれぞれ 79.6%、71.8%及び 53.0%であり、PPH グループでは SPH グループよりも高い傾向がみられた。

d'Alonzo の生存率予測（NIH が実施した registry 試験による比較調査；1991 年）を用いて、PPH グループの生存率を、治療介入を行わなかった患者と比較した[1]。1 年ごとの PPH グループの生存率及びその 95%信頼区間の下限は、d'Alonzo 式により算出された予測値を終始上回っており、5 年間のフォローアップ終了時点での生存率は予測値を 26%上回っていた。

PPH 患者を対象とした文献報告との比較により、イロプロストの有効性はボセンタン及びエポプロステノールの有効性スペクトルの中に収まることが示唆された。McLaughlin らの報告[2]によれば、ボセンタンをファーストライン治療薬として投与した場合、NYHA 機能分類クラス I～IV の PPH 患者 169 例（NYHA 機能分類クラス I 又はⅡの患者の割合は 9%）では、若干高い生存率が示された（生存率の推定値は投与 12 ヵ月時点で 96%、投与 24 ヵ月時点で 89%）。一方、Sitbon らは、エポプロステノール投与を受けた NYHA クラスⅢ又は IV の PPH 患者 178 例の生存率が、わずかに低くなること（1 年生存率：85%）を報告した[3]。当該試験における全体での生存率は、投与 1、2、3 及び 5 年後の時点でそれぞれ 85%、70%、63%及び 55%であった。

- PAH 部分集団

PAH 部分集団においても、NYHA 機能分類が先行試験（試験 ME97218）のベースラインと比較して改善した被験者の割合は、投与群間で同程度であった。臨床的悪化が認められた被験者の割合は、PAH 部分集団全体で 2.9%（第 36 ヵ月）～16.0%（第 12 ヵ月）の範囲であった。6 分間歩行距離は任意の評価項目としたため、利用可能なデータは限られていたが、PAH 部分集団における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値は、全体では第 12 ヵ月で 30.500m、及び第 48 ヵ月で 94.000m であり、歩行距離の延長が認められた。

PAH 部分集団における生存率（全生存率及び無イベント生存率）は、全体集団と同様の傾向を示した。

PAH 部分集団においても、全体集団と同様の有効性が認められた。

安全性

• 全体集団

全体集団では、71 例中 67 例（94.4%）に 559 件の有害事象が発現した。最も発現割合が高かった有害事象は、うっ血性心不全(36.6%)であり、次いで、咳嗽増加(32.4%)、末梢性浮腫(23.9%)、気管支炎（19.7%）であった。治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」の有害事象のうち、発現割合が高かったのは、咳嗽増加（16.9%）、開口障害（14.1%）、頭痛（7.0%）、血管拡張（5.6%）、及び咽喉痛（5.6%）であった。これらの事象は、いずれも PH の被験者集団で予想される有害事象であった。有害事象の発現割合について、投与群間に明らかな違いは認められなかった。

本試験では失神を特に注目する有害事象とした。5 例に 7 件（イロプロスト群の 3 例に 4 件、プラセボ群の 2 例に 3 件）の失神が発現した。失神は試験期間を通して認められた。重症度は、軽度が 1 例、中等度が 1 例、高度が 3 例であった。治験薬との因果関係は、「関連性は考えにくい」が 1 例、「関連なし」が 4 例であった。

16 例の死亡が報告された。このうち、15 例は試験期間中に、1 例は治験薬の投与中止の 1 年後に死亡した。大半の被験者（11 例）の死因は、本試験の対象疾患の進行に関連するものであった。その他の死因は、敗血症（3 例）、消化器癌（1 例）及び過量服薬以外の自殺企図（1 例）であった。

SAE は 50 例（70.4%）に 140 件（死亡を含む）が発現した。発現割合が高かった SAE は、うっ血性心不全（22.5%）及び反応増悪（15.5%）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」とされた SAE は 3 例に認められ、それぞれショック（イロプロスト群）、呼吸障害（プラセボ群）及び肺炎（プラセボ群）であった。

10 例が有害事象により治験薬の投与を中止し、2 事象（発疹及び咳嗽増加）を除き、すべて SAE であった。治験薬の投与中止に至った有害事象として、うっ血性心不全が多くみられた。

血圧及び脈拍について試験期間中に特に変化は認められず、ECG 及び胸部 X 線検査の所見でも特に変化は認められなかった。

PPH 又は SPH 患者において、イロプロストを長期吸入投与したときの安全性が示された。

• PAH 部分集団

PAH 部分集団では、50 例中 46 例（92.0%）に 387 件の有害事象が発現した。最も発現割合が高かった有害事象は、うっ血性心不全（36.0%）であり、次いで、反応増悪（24.0%）、咳嗽増加（24.0%）、呼吸困難（20.0%）、末梢性浮腫（20.0%）であった。治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」の有害事象のうち、発現割合が高かったのは、咳嗽増加（10.0%）、開口障害（10.0%）及び血管拡張（6.0%）であった。また、4 例に 6 件（イロプロスト群の 2 例に 3 件、プラセボ群の 2 例に 3 件）の失神が発現した。

11 例が試験期間中に死亡した。ほとんどの被験者（8 例）の死因は、本試験の対象疾患（原疾患）の進行に関連するものであった。その他の死因は、敗血症（2 例）及び消化器癌（1 例）であった。SAE は 36 例(72.0%)に 100 件が発現した。発現割合が高かった SAE は、うっ血性心不全(20.0%)及び反応増悪（20.0%）であった。また、7 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも各 1 例に発現した。

血圧及び脈拍について試験期間中に特に変化は認められず、ECG 及び胸部 X 線検査の所見でも特に変化は認められなかった。

PAH 部分集団においても、イロプロストを長期吸入投与したときの安全性が示された。

以上より、イロプロストの長期吸入投与が、好ましいリスク／ベネフィットプロファイルを示すことが支持された。

参考文献一覧

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

2)　McLaughlin, V. et al., Euro Respir J. 2005:25:244-249

3)　Sitbon, O. et al., J Am Coll Cardiol 2002:40(4):780-788

2.7.6.21　付録

付表 2.7.6.21-1　有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）..... 2

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）..... 14

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）..... 42

付表 2.7.6.21-4　有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）..... 70

付表 2.7.6.21-5　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）..... 81

付表 2.7.6.21-6　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）..... 106

付表 2.7.6.21-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 130

付表 2.7.6.21-8　全体集団で発現割合 2%以上の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 141

付表 2.7.6.21-9　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〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 144

付表 2.7.6.21-10　重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 145

付表 2.7.6.21-11　治験薬の投与中止に至った有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 168

付表 2.7.6.21-12　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〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 170

付表 2.7.6.21-13　重篤な有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 171

付表 2.7.6.21-14　治験薬と関連のある重篤な有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）..... 174

付表 2.7.6.21-15　死亡例の詳細..... 175

付表 2.7.6.21-16　SAE 症例（死亡例を除く）の詳細..... 193

付表 2.7.6.21-1　有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
Any event		336	38 (95.0)	223	29 (93.5)	559	67 (94.4)
BODY/ABDO							
Any event		2	2 (5.0)	4	2 (6.5)	6	4 (5.6)
Abdominal pain	腹痛	0	0	4	2 (6.5)	4	2 (2.8)
Ascites	腹水	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
BODY/BACK							
Any event		2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
Back pain	背部痛	2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
BODY/GEN							
Any event		52	24 (60.0)	31	17 (54.8)	83	41 (57.7)
Abscess	膿瘍	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Accidental injury	事故による外傷	1	1 (2.5)	2	2 (6.5)	3	3 (4.2)
Aggravation reaction	反応増悪	15	7 (17.5)	8	6 (19.4)	23	13 (18.3)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Allergic reaction	アレルギー反応	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Asthenia	無力症	6	4 (10.0)	1	1 (3.2)	7	5 (7.0)
Cellulitis	蜂巣炎	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Fever	発熱	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Hernia	ヘルニア	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Infection	感染	5	4 (10.0)	2	2 (6.5)	7	6 (8.5)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1	1 (2.5)	2	1 (3.2)	3	2 (2.8)
Malaise	倦怠感	2	2 (5.0)	6	4 (12.9)	8	6 (8.5)
Pain	疼痛	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Pain in extremity	四肢痛	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
Shock	ショック	2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
Suicide attempt other than overdose	過量服薬以外の自殺企図	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Surgery	外科手術	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
BODY/MULT							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Heaviness in extremities	四肢重感	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
BODY/THOR							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Thorax pain	胸郭痛	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
CV/CARD/ARR							
Any event		7	6 (15.0)	1	1 (3.2)	8	7 (9.9)
Arrhythmia	不整脈	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Atrial fibrillation	心房細動	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Atrial flutter	心房粗動	3	2 (5.0)	0	0	3	2 (2.8)
Bradycardia	徐脈	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Tachycardia	頻脈	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
CV/CARD/COND							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Heart arrest	心停止	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
CV/CARD/GEN							
Any event		29	20 (50.0)	12	9 (29.0)	41	29 (40.8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	24	18 (45.0)	11	8 (25.8)	35	26 (36.6)
Heart failure	心不全	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
Palpitation	動悸	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
CV/GEN							
Any event		4	4 (10.0)	2	2 (6.5)	6	6 (8.5)
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Chest pain	胸痛 NEC	4	4 (10.0)	1	1 (3.2)	5	5 (7.0)
CV/VASC/ART							
Any event		4	2 (5.0)	0	0	4	2 (2.8)
Cerebral ischemia	脳虚血	3	1 (2.5)	0	0	3	1 (1.4)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
CV/VASC/BP							
Any event		5	3 (7.5)	4	2 (6.5)	9	5 (7.0)
Hypertension	高血圧	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Hypotension	低血圧 NOS	3	2 (5.0)	4	2 (6.5)	7	4 (5.6)
CV/VASC/GEN							
Any event		17	11 (27.5)	9	4 (12.9)	26	15 (21.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Superficial thrombophlebitis	表在性血栓性静脈炎	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Syncope	失神	4	3 (7.5)	3	2 (6.5)	7	5 (7.0)
Vascular disorder	血管障害	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Vasodilatation	血管拡張	8	6 (15.0)	5	2 (6.5)	13	8 (11.3)
CV/VASC/VEN							
Any event		1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Phlebitis	静脈炎	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Varicose vein	静脈瘤	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
DIG/BUC							
Any event		1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Periodontal abscess	歯周膿瘍	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Tooth disorder	歯の障害	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
DIG/EC							
Any event		5	4 (10.0)	5	4 (12.9)	10	8 (11.3)
Constipation	便秘	0	0	2	1 (3.2)	2	1 (1.4)
Diarrhea	下痢	5	4 (10.0)	3	3 (9.7)	8	7 (9.9)
DIG/ESOPH							
Any event		0	0	2	2 (6.5)	2	2 (2.8)
Esophagitis	食道炎	0	0	2	2 (6.5)	2	2 (2.8)
DIG/GB							
Any event		2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
Biliary pain	胆道痛	2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
DIG/GEN							
Any event		7	7 (17.5)	6	5 (16.1)	13	12 (16.9)
Dyspepsia	消化不良	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Nausea	悪心	1	1 (2.5)	4	3 (9.7)	5	4 (5.6)
Vomiting	嘔吐	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
DIG/LIV							
Any event		5	4 (10.0)	3	2 (6.5)	8	6 (8.5)
Hepatomegaly	肝腫大	3	2 (5.0)	1	1 (3.2)	4	3 (4.2)
Liver damage	肝損傷	2	2 (5.0)	2	1 (3.2)	4	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
DIG/OROP							
Any event		5	5 (12.5)	3	3 (9.7)	8	8 (11.3)
Sore throat	咽喉痛	5	5 (12.5)	3	3 (9.7)	8	8 (11.3)
DIG/SAL							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Sialadenitis	唾液腺炎	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
DIG/STOM							
Any event		1	1 (2.5)	2	1 (3.2)	3	2 (2.8)
Gastritis	胃炎	1	1 (2.5)	2	1 (3.2)	3	2 (2.8)
ENDO/PAN							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Diabetes mellitus	糖尿病	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
ENDO/THYR							
Any event		2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
HAL/COAG/CT							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Coagulation time increased	凝固時間延長	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
HAL/COAG/GEN							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Ecchymosis	斑状出血	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
HAL/PLAT/DEC							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	 n (%)	Placebo N=31 Events	 n (%)	Overall N=71 Events	 n (%)
HAL/RBC/DEC							
Any event		2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Anemia	貧血	2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
HAL/RBC/INC							
Any event		3	2 (5.0)	1	1 (3.2)	4	3 (4.2)
Polycythemia	赤血球増加症	3	2 (5.0)	1	1 (3.2)	4	3 (4.2)
HAL/WBC/GEN							
Any event		4	2 (5.0)	1	1 (3.2)	5	3 (4.2)
WBC abnormal	ＷＢＣ異常	4	2 (5.0)	1	1 (3.2)	5	3 (4.2)
IJCN							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Injection site reaction	注射部位反応	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
MAN/ENZ							
Any event		5	3 (7.5)	3	2 (6.5)	8	5 (7.0)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	2	1 (2.5)	2	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Gamma-GT increased	γ－GT 増加	3	3 (7.5)	1	1 (3.2)	4	4 (5.6)
MAN/ION/K							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Hypokalemia	低カリウム血症	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
MAN/ION/N							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Creatinine increased	クレアチニン増加	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
MAN/ION/NA							
Any event		1	1 (2.5)	4	3 (9.7)	5	4 (5.6)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	0	0	3	2 (6.5)	3	2 (2.8)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-1　有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
MAN/ION/O							
Any event		3	2 (5.0)	2	1 (3.2)	5	3 (4.2)
Hypoxia	低酸素症	3	2 (5.0)	2	1 (3.2)	5	3 (4.2)
MAN/PIG							
Any event		2	1 (2.5)	2	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	2	1 (2.5)	2	2 (6.5)	4	3 (4.2)
MAN/PUR							
Any event		2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Gout	痛風	1	1 (2.5)	3	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Hyperuricemia	高尿酸血症	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
MAN/WB							
Any event		18	11 (27.5)	12	8 (25.8)	30	19 (26.8)
Edema	浮腫	2	2 (5.0)	2	1 (3.2)	4	3 (4.2)
Peripheral edema	末梢性浮腫	16	10 (25.0)	10	7 (22.6)	26	17 (23.9)
MAN/WT							
Any event		0	0	3	2 (6.5)	3	2 (2.8)
Weight gain	体重増加	0	0	2	1 (3.2)	2	1 (1.4)
Weight loss	体重減少	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
MS/BON/GEN							
Any event		4	2 (5.0)	4	3 (9.7)	8	5 (7.0)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	3	1 (2.5)	2	1 (3.2)	5	2 (2.8)
Bone necrosis	骨壊死	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Bone pain	骨痛	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
MS/JNT							
Any event		3	3 (7.5)	3	3 (9.7)	6	6 (8.5)
Arthralgia	関節痛	2	2 (5.0)	2	2 (6.5)	4	4 (5.6)
Arthritis	関節炎	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Joint disorder	関節障害	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
MS/MUS							
Any event		2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
Muscle cramps	筋痙攣	2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
NER/ANS/PSYM/L							
Any event		3	3 (7.5)	0	0	3	3 (4.2)
Dry mouth	口内乾燥	3	3 (7.5)	0	0	3	3 (4.2)
NER/ANS/SYM/L							
Any event		0	0	2	1 (3.2)	2	1 (1.4)
Sweating increased	多汗	0	0	2	1 (3.2)	2	1 (1.4)
NER/CNS/B							
Any event		27	13 (32.5)	16	11 (35.5)	43	24 (33.8)
Anxiety	不安	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Aphasia	失語症	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Depression	うつ病	5	1 (2.5)	1	1 (3.2)	6	2 (2.8)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (5.0)	3	2 (6.5)	5	4 (5.6)
Hallucinations	幻覚	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Insomnia	不眠症	1	1 (2.5)	2	2 (6.5)	3	3 (4.2)
Nervousness	神経過敏	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Neurosis	神経症	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Personality disorder	人格障害	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Sleep disorder	睡眠障害	2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-1　有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
Tremor	振戦	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Trismus	開口障害	11	7 (17.5)	5	5 (16.1)	16	12 (16.9)
Vertigo	回転性めまい	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
NER/GEN							
Any event		6	6 (15.0)	8	5 (16.1)	14	11 (15.5)
Headache	頭痛	6	6 (15.0)	8	5 (16.1)	14	11 (15.5)
NER/PNS							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Paresthesia	錯感覚	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
RES/BRON							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Asthma	喘息	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
RES/GEN							
Any event		37	23 (57.5)	31	14 (45.2)	68	37 (52.1)
Cough increased	咳嗽増加	21	14 (35.0)	15	9 (29.0)	36	23 (32.4)
Dyspnea	呼吸困難	6	6 (15.0)	11	6 (19.4)	17	12 (16.9)
Hemoptysis	喀血	2	2 (5.0)	2	1 (3.2)	4	3 (4.2)
Hyperventilation	過換気	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Orthopnea	起坐呼吸	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Respiratory disorder	呼吸障害	2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
Upper respiratory infection	上気道感染	5	3 (7.5)	1	1 (3.2)	6	4 (5.6)
RES/LRNX							
Any event		1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Laryngitis	喉頭炎	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Voice alteration	音声変調	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
RES/LUNG							
Any event		20	12 (30.0)	10	6 (19.4)	30	18 (25.4)
Bronchitis	気管支炎	16	11 (27.5)	3	3 (9.7)	19	14 (19.7)
Lung disorder	肺障害	1	1 (2.5)	2	1 (3.2)	3	2 (2.8)
Pneumonia	肺炎	3	3 (7.5)	5	2 (6.5)	8	5 (7.0)
RES/NASP							
Any event		2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
Pharyngitis	咽頭炎	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
RES/NOSE							
Any event		1	1 (2.5)	3	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Epistaxis	鼻出血	1	1 (2.5)	2	2 (6.5)	3	3 (4.2)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
RES/PLRA							
Any event		2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
Pleural effusion	胸水	2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
SKIN/BRST							
Any event		2	2 (5.0)	1	1 (3.2)	3	3 (4.2)
Breast carcinoma	乳癌	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Breast neoplasm	乳房新生物	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Gynecomastia	女性化乳房	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
SKIN/DERM/ERY							
Any event		5	3 (7.5)	1	1 (3.2)	6	4 (5.6)
Rash	発疹	5	3 (7.5)	1	1 (3.2)	6	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
SKIN/DERM/GEN							
Any event		4	2 (5.0)	0	0	4	2 (2.8)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Eczema	湿疹	3	1 (2.5)	0	0	3	1 (1.4)
SKIN/GEN							
Any event		7	6 (15.0)	1	1 (3.2)	8	7 (9.9)
Pruritus	そう痒症 NOS	5	4 (10.0)	1	1 (3.2)	6	5 (7.0)
Skin disorder	皮膚障害	2	2 (5.0)	0	0	2	2 (2.8)
SKIN/HAIR							
Any event		3	1 (2.5)	0	0	3	1 (1.4)
Alopecia	脱毛症	2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
Hair disorder	毛髪障害	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
SKIN/SUBQ							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Subcutaneous hematoma	皮下血腫	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
SS/EAR/HER							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Deafness	難聴	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
SS/EYE/GEN							
Any event		1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Eye hemorrhage	眼出血	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Eye pain	眼痛	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
SS/EYE/IOP							
Any event		2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)
Glaucoma	緑内障	2	1 (2.5)	0	0	2	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-1 有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=40 Events	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 Events	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 Events	Overall N=71 n (%)
SS/EYE/LEN							
Any event		0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
Cataract	白内障	0	0	1	1 (3.2)	1	1 (1.4)
SS/TST							
Any event		0	0	3	1 (3.2)	3	1 (1.4)
Taste perversion	味覚倒錯	0	0	3	1 (3.2)	3	1 (1.4)
UG/FG/UTCX							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Cervix disorder	子宮頚部障害	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
UG/UT/GEN							
Any event		1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Urinary tract infection	尿路感染	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
UG/UT/K/F							
Any event		3	3 (7.5)	6	4 (12.9)	9	7 (9.9)
Anuria	無尿	1	1 (2.5)	0	0	1	1 (1.4)
Kidney failure	腎不全	1	1 (2.5)	1	1 (3.2)	2	2 (2.8)
Kidney function abnormal	腎機能異常	1	1 (2.5)	3	2 (6.5)	4	3 (4.2)
Oliguria	乏尿	0	0	2	1 (3.2)	2	1 (1.4)

FAS: full analysis set, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, WBC: white blood cell.

Note: Events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Text English.

Note: Counts are given as number of subjects with respective event / total number of subjects.

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Table 41

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Any event	全有害事象	missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	8 (20.0)	11 (35.5)	19 (26.8)
		unlikely	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
		possible	9 (22.5)	2 (6.5)	11 (15.5)
		probable	7 (17.5)	3 (9.7)	10 (14.1)
		definite	10 (25.0)	9 (29.0)	19 (26.8)
		Total	38 (95.0)	29 (93.5)	67 (94.4)
BODY/ABDO					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Abdominal pain	腹痛	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Ascites	腹水	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
BODY/BACK					
Any event		no	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Back pain	背部痛	no	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	16 (40.0)	12 (38.7)	28 (39.4)
		unlikely	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		possible	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		probable	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		definite	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	24 (60.0)	17 (54.8)	41 (57.7)
Abscess	膿瘍	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Accidental injury	事故による外傷	no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Aggravation reaction	反応増悪	no	5 (12.5)	4 (12.9)	9 (12.7)
		unlikely	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		probable	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	7 (17.5)	6 (19.4)	13 (18.3)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Allergic reaction	アレルギー反応	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Asthenia	無力症	no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Cellulitis	蜂巣炎	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Fever	発熱	no	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	no	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Hernia	ヘルニア	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Infection	感染	no	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		Total	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Malaise	倦怠感	no	2 (5.0)	4 (12.9)	6 (8.5)
		Total	2 (5.0)	4 (12.9)	6 (8.5)
Pain	疼痛	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Pain in extremity	四肢痛	no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	no	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Shock	ショック	ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Suicide attempt other than overdose	過量服薬以外の自殺企図	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Surgery	外科手術	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
BODY/MULT					
Any event		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Heaviness in extremities	四肢重感	unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
BODY/THOR					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Thorax pain	胸郭痛	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/CARD/ARR					
Any event		ND/UNK/NA	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		no	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)
Arrhythmia	不整脈	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Atrial fibrillation	心房細動	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Atrial flutter	心房粗動	no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Bradycardia	徐脈	ND/UNK/NA	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Tachycardia	頻脈	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/CARD/COND					
Any event		no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Heart arrest	心停止	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
CV/CARD/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	15 (37.5)	6 (19.4)	21 (29.6)
		unlikely	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	20 (50.0)	9 (29.0)	29 (40.8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	14 (35.0)	6 (19.4)	20 (28.2)
		unlikely	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		Total	18 (45.0)	8 (25.8)	26 (36.6)
Heart failure	心不全	no	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Palpitation	動悸	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
CV/GEN					
Any event		no	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Cardiovascular disorder	心血管障害	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Chest pain	胸痛 NEC	no	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
CV/VASC/ART					
Any event		no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Cerebral ischemia	脳虚血	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/VASC/BP					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Hypertension	高血圧	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Hypotension	低血圧 NOS	unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		probable	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
CV/VASC/GEN					
Any event		no	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		unlikely	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		probable	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		definite	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	11 (27.5)	4 (12.9)	15 (21.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Superficial thrombophlebitis	表在性血栓性静脈炎	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Syncope	失神	no	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
Vascular disorder	血管障害	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Vasodilatation	血管拡張	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		definite	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	6 (15.0)	2 (6.5)	8 (11.3)
CV/VASC/VEN					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Phlebitis	静脈炎	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Varicose vein	静脈瘤	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
DIG/BUC					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Periodontal abscess	歯周膿瘍	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Tooth disorder	歯の障害	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
DIG/EC					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		possible	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	4 (12.9)	8 (11.3)
Constipation	便秘	unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Diarrhea	下痢	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		possible	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
DIG/ESOPH					
Any event		no	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Esophagitis	食道炎	no	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
DIG/GB					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Biliary pain	胆道痛	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
DIG/GEN					
Any event		no	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		unlikely	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		possible	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		probable	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		definite	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Dyspepsia	消化不良	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Gastroenteritis	胃腸炎	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Nausea	悪心	possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		probable	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		definite	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Vomiting	嘔吐	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
DIG/LIV					
Any event		ND/UNK/NA	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Hepatomegaly	肝腫大	ND/UNK/NA	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Liver damage	肝損傷	unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
DIG/OROP					
Any event		no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
		Total	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
Sore throat	咽喉痛	no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
		Total	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
DIG/SAL					
Any event		possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sialadenitis	唾液腺炎	possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
DIG/STOM					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastritis	胃炎	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
ENDO/PAN					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Diabetes mellitus	糖尿病	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
ENDO/THYR					
Any event		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
HAL/COAG/CT					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Coagulation time increased	凝固時間延長	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
HAL/COAG/GEN					
Any event		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Ecchymosis	斑状出血	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
HAL/PLAT/DEC					
Any event		no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
HAL/RBC/DEC					
Any event		no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Anemia	貧血	no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
HAL/RBC/INC					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Polycythemia	赤血球増加症	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
HAL/WBC/GEN					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
WBC abnormal	ＷＢＣ異常	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
IJCN					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Injection site reaction	注射部位反応	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
MAN/ENZ					
Any event		no	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	no	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
MAN/ION/K					
Any event		no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Hypokalemia	低カリウム血症	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MAN/ION/N					
Any event		no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Creatinine increased	クレアチニン増加	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MAN/ION/NA					
Any event		no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	no	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
MAN/ION/O					
Any event		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hypoxia	低酸素症	unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
MAN/PIG					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
MAN/PUR					
Any event		no	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Gout	痛風	no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Hyperuricemia	高尿酸血症	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
MAN/WB					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	9 (22.5)	6 (19.4)	15 (21.1)
		unlikely	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	11 (27.5)	8 (25.8)	19 (26.8)
Edema	浮腫	ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Peripheral edema	末梢性浮腫	no	8 (20.0)	6 (19.4)	14 (19.7)
		unlikely	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	10 (25.0)	7 (22.6)	17 (23.9)
MAN/WT					
Any event		no	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Weight gain	体重増加	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Weight loss	体重減少	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MS/BON/GEN					
Any event		no	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
		definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Bone necrosis	骨壊死	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Bone pain	骨痛	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
MS/JNT					
Any event		no	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)
Arthralgia	関節痛	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Arthritis	関節炎	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Joint disorder	関節障害	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MS/MUS					
Any event		unlikely	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Muscle cramps	筋痙攣	unlikely	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	0	3 (4.2)
Dry mouth	口内乾燥	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	0	3 (4.2)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sweating increased	多汗	unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
NER/CNS/B					
Any event		no	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
		unlikely	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
		possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)
		Total	13 (32.5)	11 (35.5)	24 (33.8)
Anxiety	不安	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Aphasia	失語症	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Depression	うつ病	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Dizziness	浮動性めまい	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Hallucinations	幻覚	unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Insomnia	不眠症	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Nervousness	神経過敏	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Neurosis	神経症	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Personality disorder	人格障害	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sleep disorder	睡眠障害	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Tremor	振戦	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Trismus	開口障害	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)
		Total	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Vertigo	回転性めまい	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
NER/GEN					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	4 (12.9)	5 (7.0)
		Total	6 (15.0)	5 (16.1)	11 (15.5)
Headache	頭痛	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		definite	1 (2.5)	4 (12.9)	5 (7.0)
		Total	6 (15.0)	5 (16.1)	11 (15.5)
NER/PNS					
Any event		no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Paresthesia	錯感覚	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
RES/BRON					
Any event		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Asthma	喘息	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
RES/GEN					
Any event		no	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
		unlikely	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		possible	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		probable	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		definite	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
		Total	23 (57.5)	14 (45.2)	37 (52.1)
Cough increased	咳嗽増加	no	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		probable	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		definite	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
		Total	14 (35.0)	9 (29.0)	23 (32.4)
Dyspnea	呼吸困難	no	4 (10.0)	4 (12.9)	8 (11.3)
		unlikely	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)
Hemoptysis	喀血	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hyperventilation	過換気	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Orthopnea	起坐呼吸	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Respiratory disorder	呼吸障害	no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		probable	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Upper respiratory infection	上気道感染	no	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
RES/LRNX					
Any event		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Laryngitis	喉頭炎	definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Voice alteration	音声変調	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
RES/LUNG					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	9 (22.5)	3 (9.7)	12 (16.9)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	12 (30.0)	6 (19.4)	18 (25.4)
Bronchitis	気管支炎	no	8 (20.0)	3 (9.7)	11 (15.5)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	11 (27.5)	3 (9.7)	14 (19.7)
Lung disorder	肺障害	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Pneumonia	肺炎	ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		no	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
RES/NASP					
Any event		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Pharyngitis	咽頭炎	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		definite	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
RES/NOSE					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Epistaxis	鼻出血	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Rhinitis	鼻炎	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
RES/PLRA					
Any event		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pleural effusion	胸水	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SKIN/BRST					
Any event		no	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Breast carcinoma	乳癌	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Breast neoplasm	乳房新生物	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gynecomastia	女性化乳房	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Rash	発疹	no	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	probable	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Eczema	湿疹	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SKIN/GEN					
Any event		no	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		unlikely	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		possible	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)
Pruritus	そう痒症 NOS	no	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
Skin disorder	皮膚障害	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
SKIN/HAIR					
Any event		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Alopecia	脱毛症	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hair disorder	毛髪障害	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SKIN/SUBQ					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Subcutaneous hematoma	皮下血腫	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SS/EAR/HER					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Deafness	難聴	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/EYE/GEN					
Any event		no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Eye hemorrhage	眼出血	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Eye pain	眼痛	possible	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/EYE/IOP					
Any event		unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Glaucoma	緑内障	unlikely	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/EYE/LEN					
Any event		no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Cataract	白内障	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-2 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SS/TST					
Any event		definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Taste perversion	味覚倒錯	definite	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
UG/FG/UTCX					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Cervix disorder	子宮頚部障害	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
UG/UT/GEN					
Any event		no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Urinary tract infection	尿路感染	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
UG/UT/K/F					
Any event		no	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		unlikely	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
		Total	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
Anuria	無尿	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Kidney failure	腎不全	no	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-2　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Kidney function abnormal	腎機能異常	no	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		unlikely	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Oliguria	乏尿	unlikely	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, WBC: white blood cell.

Note: Events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Text English.

Note: Counts are given as number of subjects, not events, i.e. if a subject experienced several AEs and by the same AE several times the event with the maximum relationship was counted.

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 44

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Any event	全有害事象	missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	0	0	0
		mild	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
		moderate	9 (22.5)	8 (25.8)	17 (23.9)
		severe	25 (62.5)	18 (58.1)	43 (60.6)
		Total	38 (95.0)	29 (93.5)	67 (94.4)
BODY/ABDO					
Any event		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Abdominal pain	腹痛	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Ascites	腹水	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
BODY/BACK					
Any event		mild	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Back pain	背部痛	mild	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
BODY/GEN					
Any event		mild	6 (15.0)	3 (9.7)	9 (12.7)
		moderate	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
		severe	11 (27.5)	9 (29.0)	20 (28.2)
		Total	24 (60.0)	17 (54.8)	41 (57.7)
Abscess	膿瘍	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Accidental injury	事故による外傷	moderate	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Aggravation reaction	反応増悪	moderate	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		severe	3 (7.5)	6 (19.4)	9 (12.7)
		Total	7 (17.5)	6 (19.4)	13 (18.3)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Allergic reaction	アレルギー反応	mild	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Asthenia	無力症	mild	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		moderate	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
Cellulitis	蜂巣炎	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Fever	発熱	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	mild	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Hernia	ヘルニア	moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Infection	感染	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		severe	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Malaise	倦怠感	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		severe	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	4 (12.9)	6 (8.5)
Pain	疼痛	ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Pain in extremity	四肢痛	mild	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	severe	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Shock	ショック	severe	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Suicide attempt other than overdose	過量服薬以外の自殺企図	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Surgery	外科手術	ND/UNK/NA	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
BODY/MULT					
Any event		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Heaviness in extremities	四肢重感	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
BODY/THOR					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Thorax pain	胸郭痛	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/CARD/ARR					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)
Arrhythmia	不整脈	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Atrial fibrillation	心房細動	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Atrial flutter	心房粗動	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Bradycardia	徐脈	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Tachycardia	頻脈	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
CV/CARD/COND					
Any event		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Heart arrest	心停止	severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
CV/CARD/GEN					
Any event		mild	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		moderate	8 (20.0)	3 (9.7)	11 (15.5)
		severe	9 (22.5)	5 (16.1)	14 (19.7)
		Total	20 (50.0)	9 (29.0)	29 (40.8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	mild	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		moderate	7 (17.5)	3 (9.7)	10 (14.1)
		severe	8 (20.0)	5 (16.1)	13 (18.3)
		Total	18 (45.0)	8 (25.8)	26 (36.6)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Heart failure	心不全	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Palpitation	動悸	mild	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
CV/GEN					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Cardiovascular disorder	心血管障害	severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Chest pain	胸痛 NEC	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
CV/VASC/ART					
Any event		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Cerebral ischemia	脳虚血	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
CV/VASC/BP					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
Hypertension	高血圧	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Hypotension	低血圧 NOS	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
CV/VASC/GEN					
Any event		mild	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		moderate	5 (12.5)	0	5 (7.0)
		severe	2 (5.0)	4 (12.9)	6 (8.5)
		Total	11 (27.5)	4 (12.9)	15 (21.1)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Superficial thrombophlebitis	表在性血栓性静脈炎	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Syncope	失神	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
Vascular disorder	血管障害	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Vasodilatation	血管拡張	mild	4 (10.0)	0	4 (5.6)
		moderate	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	6 (15.0)	2 (6.5)	8 (11.3)
CV/VASC/VEN					
Any event		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Phlebitis	静脈炎	severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Varicose vein	静脈瘤	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
DIG/BUC					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Periodontal abscess	歯周膿瘍	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Tooth disorder	歯の障害	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
DIG/EC					
Any event		mild	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		moderate	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	4 (10.0)	4 (12.9)	8 (11.3)
Constipation	便秘	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Diarrhea	下痢	mild	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		moderate	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
DIG/ESOPH					
Any event		mild	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Esophagitis	食道炎	mild	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
DIG/GB					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Biliary pain	胆道痛	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
DIG/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		mild	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)
		moderate	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		severe	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Dyspepsia	消化不良	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	ND/UNK/NA	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Nausea	悪心	mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Vomiting	嘔吐	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
DIG/LIV					
Any event		mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		moderate	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		Total	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Hepatomegaly	肝腫大	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Liver damage	肝損傷	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
DIG/OROP					
Any event		mild	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
Sore throat	咽喉痛	mild	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
DIG/SAL					
Any event		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sialadenitis	唾液腺炎	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
DIG/STOM					
Any event		mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastritis	胃炎	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
ENDO/PAN					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Diabetes mellitus	糖尿病	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
ENDO/THYR					
Any event		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
HAL/COAG/CT					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Coagulation time increased	凝固時間延長	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
HAL/COAG/GEN					
Any event		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Ecchymosis	斑状出血	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
HAL/PLAT/DEC					
Any event		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
HAL/RBC/DEC					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Anemia	貧血	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
HAL/RBC/INC					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Polycythemia	赤血球増加症	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
HAL/WBC/GEN					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
WBC abnormal	ＷＢＣ異常	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
IJCN					
Any event		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Injection site reaction	注射部位反応	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
MAN/ENZ					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	mild	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Gamma-GT increased	γ－GT 増加	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
MAN/ION/K					
Any event		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Hypokalemia	低カリウム血症	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MAN/ION/N					
Any event		mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Creatinine increased	クレアチニン増加	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MAN/ION/NA					
Any event		mild	0	3 (9.7)	3 (4.2)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	mild	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
MAN/ION/O					
Any event		moderate	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hypoxia	低酸素症	moderate	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
MAN/PIG					
Any event		mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
MAN/PUR					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Gout	痛風	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Hyperuricemia	高尿酸血症	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
MAN/WB					
Any event		mild	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		moderate	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)
		severe	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	11 (27.5)	8 (25.8)	19 (26.8)
Edema	浮腫	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Peripheral edema	末梢性浮腫	mild	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		moderate	6 (15.0)	4 (12.9)	10 (14.1)
		severe	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	10 (25.0)	7 (22.6)	17 (23.9)
MAN/WT					
Any event		mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Weight gain	体重増加	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Weight loss	体重減少	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MS/BON/GEN					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Bone necrosis	骨壊死	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Bone pain	骨痛	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
MS/JNT					
Any event		mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)
Arthralgia	関節痛	mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Arthritis	関節炎	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Joint disorder	関節障害	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
MS/MUS					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Muscle cramps	筋痙攣	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		mild	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		Total	3 (7.5)	0	3 (4.2)
Dry mouth	口内乾燥	mild	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		Total	3 (7.5)	0	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sweating increased	多汗	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
NER/CNS/B					
Any event		mild	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)
		moderate	5 (12.5)	4 (12.9)	9 (12.7)
		severe	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	13 (32.5)	11 (35.5)	24 (33.8)
Anxiety	不安	moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Aphasia	失語症	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Depression	うつ病	severe	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Dizziness	浮動性めまい	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Hallucinations	幻覚	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Insomnia	不眠症	mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Nervousness	神経過敏	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Neurosis	神経症	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Personality disorder	人格障害	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sleep disorder	睡眠障害	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Tremor	振戦	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Trismus	開口障害	mild	4 (10.0)	4 (12.9)	8 (11.3)
		moderate	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Vertigo	回転性めまい	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
NER/GEN					
Any event		mild	5 (12.5)	2 (6.5)	7 (9.9)
		moderate	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	6 (15.0)	5 (16.1)	11 (15.5)
Headache	頭痛	mild	5 (12.5)	2 (6.5)	7 (9.9)
		moderate	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		severe	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	6 (15.0)	5 (16.1)	11 (15.5)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
NER/PNS					
Any event		mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Paresthesia	錯感覚	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
RES/BRON					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Asthma	喘息	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
RES/GEN					
Any event		mild	10 (25.0)	4 (12.9)	14 (19.7)
		moderate	6 (15.0)	8 (25.8)	14 (19.7)
		severe	7 (17.5)	2 (6.5)	9 (12.7)
		Total	23 (57.5)	14 (45.2)	37 (52.1)
Cough increased	咳嗽増加	mild	6 (15.0)	3 (9.7)	9 (12.7)
		moderate	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)
		severe	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	14 (35.0)	9 (29.0)	23 (32.4)
Dyspnea	呼吸困難	mild	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		moderate	0	4 (12.9)	4 (5.6)
		severe	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		Total	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)
Hemoptysis	喀血	mild	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Hyperventilation	過換気	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Orthopnea	起坐呼吸	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Respiratory disorder	呼吸障害	severe	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Upper respiratory infection	上気道感染	mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
RES/LRNX					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Laryngitis	喉頭炎	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Voice alteration	音声変調	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
RES/LUNG					
Any event		mild	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
		moderate	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		severe	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		Total	12 (30.0)	6 (19.4)	18 (25.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Bronchitis	気管支炎	mild	5 (12.5)	2 (6.5)	7 (9.9)
		moderate	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		severe	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	11 (27.5)	3 (9.7)	14 (19.7)
Lung disorder	肺障害	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Pneumonia	肺炎	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
RES/NASP					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Pharyngitis	咽頭炎	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
RES/NOSE					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Epistaxis	鼻出血	mild	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Rhinitis	鼻炎	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
RES/PLRA					
Any event		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pleural effusion	胸水	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SKIN/BRST					
Any event		ND/UNK/NA	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Breast carcinoma	乳癌	severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Breast neoplasm	乳房新生物	ND/UNK/NA	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gynecomastia	女性化乳房	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		mild	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Rash	発疹	mild	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Eczema	湿疹	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SKIN/GEN					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	5 (12.5)	1 (3.2)	6 (8.5)
		Total	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)
Pruritus	そう痒症 NOS	moderate	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		Total	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
Skin disorder	皮膚障害	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
SKIN/HAIR					
Any event		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Alopecia	脱毛症	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hair disorder	毛髪障害	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SKIN/SUBQ					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Subcutaneous hematoma	皮下血腫	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/EAR/HER					
Any event		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Deafness	難聴	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/EYE/GEN					
Any event		mild	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Eye hemorrhage	眼出血	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Eye pain	眼痛	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
SS/EYE/IOP					
Any event		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Glaucoma	緑内障	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
SS/EYE/LEN					
Any event		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Cataract	白内障	severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
SS/TST					
Any event		moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Taste perversion	味覚倒錯	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
UG/FG/UTCX					
Any event		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Cervix disorder	子宮頚部障害	moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
UG/UT/GEN					
Any event		mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Urinary tract infection	尿路感染	mild	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-3　重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：全体集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
UG/UT/K/F					
Any event		mild	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		moderate	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		severe	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
Anuria	無尿	severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Kidney failure	腎不全	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		severe	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Kidney function abnormal	腎機能異常	mild	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		moderate	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		severe	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Oliguria	乏尿	moderate	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, WBC: white blood cell.

Note: Events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Text English.

Note: Counts are given as number of subjects, not events, i.e. if a subject experienced several AEs and by the same AE several times the event with the maximum intensity was counted.

引用元：5.3.5.2.2　A31289/Table 45

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
Any event		204	23 (92.0)	183	23 (92.0)	387	46 (92.0)
BODY/ABDO							
Any event		1	1 (4.0)	4	2 (8.0)	5	3 (6.0)
Abdominal pain	腹痛	0	0	4	2 (8.0)	4	2 (4.0)
Ascites	腹水	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
BODY/BACK							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Back pain	背部痛	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
BODY/GEN							
Any event		37	13 (52.0)	29	15 (60.0)	66	28 (56.0)
Abscess	膿瘍	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Accidental injury	事故による外傷	1	1 (4.0)	2	2 (8.0)	3	3 (6.0)
Aggravation reaction	反応増悪	14	6 (24.0)	8	6 (24.0)	22	12 (24.0)
Allergic reaction	アレルギー反応	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Asthenia	無力症	3	2 (8.0)	1	1 (4.0)	4	3 (6.0)
Cellulitis	蜂巣炎	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Fever	発熱	2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	1	1 (4.0)	3	2 (8.0)	4	3 (6.0)
Hernia	ヘルニア	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Infection	感染	5	4 (16.0)	2	2 (8.0)	7	6 (12.0)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
Malaise	倦怠感	2	2 (8.0)	5	3 (12.0)	7	5 (10.0)
Pain	疼痛	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Pain in extremity	四肢痛	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Sepsis	敗血症	2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
Shock	ショック	0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
Surgery	外科手術	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
BODY/MULT							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Heaviness in extremities	四肢重感	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
CV/CARD/ARR							
Any event		5	4 (16.0)	0	0	5	4 (8.0)
Atrial fibrillation	心房細動	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Atrial flutter	心房粗動	3	2 (8.0)	0	0	3	2 (4.0)
Bradycardia	徐脈	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
CV/CARD/COND							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Heart arrest	心停止	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
CV/CARD/GEN							
Any event		18	12 (48.0)	11	8 (32.0)	29	20 (40.0)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	15	11 (44.0)	10	7 (28.0)	25	18 (36.0)
Heart failure	心不全	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Palpitation	動悸	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
CV/GEN							
Any event		2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Chest pain	胸痛 NEC	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
CV/VASC/BP							
Any event		5	3 (12.0)	4	2 (8.0)	9	5 (10.0)
Hypertension	高血圧	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
Hypotension	低血圧 NOS	3	2 (8.0)	4	2 (8.0)	7	4 (8.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
CV/VASC/GEN							
Any event		7	6 (24.0)	9	4 (16.0)	16	10 (20.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Syncope	失神	3	2 (8.0)	3	2 (8.0)	6	4 (8.0)
Vascular disorder	血管障害	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Vasodilatation	血管拡張	2	2 (8.0)	5	2 (8.0)	7	4 (8.0)
CV/VASC/VEN							
Any event		1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Phlebitis	静脈炎	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Varicose vein	静脈瘤	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
DIG/BUC							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Periodontal abscess	歯周膿瘍	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
DIG/EC							
Any event		1	1 (4.0)	5	4 (16.0)	6	5 (10.0)
Constipation	便秘	0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
Diarrhea	下痢	1	1 (4.0)	3	3 (12.0)	4	4 (8.0)
DIG/ESOPH							
Any event		0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
Esophagitis	食道炎	0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
DIG/GB							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Biliary pain	胆道痛	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
DIG/GEN							
Any event		2	2 (8.0)	5	4 (16.0)	7	6 (12.0)
Dyspepsia	消化不良	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Nausea	悪心	0	0	3	2 (8.0)	3	2 (4.0)
DIG/LIV							
Any event		4	3 (12.0)	3	2 (8.0)	7	5 (10.0)
Hepatomegaly	肝腫大	2	1 (4.0)	1	1 (4.0)	3	2 (4.0)
Liver damage	肝損傷	2	2 (8.0)	2	1 (4.0)	4	3 (6.0)
DIG/OROP							
Any event		3	3 (12.0)	2	2 (8.0)	5	5 (10.0)
Sore throat	咽喉痛	3	3 (12.0)	2	2 (8.0)	5	5 (10.0)
DIG/STOM							
Any event		1	1 (4.0)	2	1 (4.0)	3	2 (4.0)
Gastritis	胃炎	1	1 (4.0)	2	1 (4.0)	3	2 (4.0)
ENDO/PAN							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Diabetes mellitus	糖尿病	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
ENDO/THYR							
Any event		2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
HAL/COAG/CT							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Coagulation time increased	凝固時間延長	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	n (%)	Placebo N=25 Events	n (%)	Overall N=50 Events	n (%)
HAL/COAG/GEN							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Ecchymosis	斑状出血	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
HAL/PLAT/DEC							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
HAL/RBC/DEC							
Any event		2	2 (8.0)	3	2 (8.0)	5	4 (8.0)
Anemia	貧血	2	2 (8.0)	3	2 (8.0)	5	4 (8.0)
HAL/RBC/INC							
Any event		2	1 (4.0)	1	1 (4.0)	3	2 (4.0)
Polycythemia	赤血球増加症	2	1 (4.0)	1	1 (4.0)	3	2 (4.0)
HAL/WBC/GEN							
Any event		4	2 (8.0)	1	1 (4.0)	5	3 (6.0)
WBC abnormal	ＷＢＣ異常	4	2 (8.0)	1	1 (4.0)	5	3 (6.0)
MAN/ENZ							
Any event		0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Gamma-GT increased	γ－GT 増加	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
MAN/ION/K							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Hypokalemia	低カリウム血症	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
MAN/ION/NA							
Any event		1	1 (4.0)	3	2 (8.0)	4	3 (6.0)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
MAN/ION/O							
Any event		3	2 (8.0)	2	1 (4.0)	5	3 (6.0)
Hypoxia	低酸素症	3	2 (8.0)	2	1 (4.0)	5	3 (6.0)
MAN/PIG							
Any event		2	1 (4.0)	1	1 (4.0)	3	2 (4.0)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	2	1 (4.0)	1	1 (4.0)	3	2 (4.0)
MAN/PUR							
Any event		2	2 (8.0)	1	1 (4.0)	3	3 (6.0)
Gout	痛風	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Hyperuricemia	高尿酸血症	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
MAN/WB							
Any event		10	6 (24.0)	8	6 (24.0)	18	12 (24.0)
Edema	浮腫	1	1 (4.0)	2	1 (4.0)	3	2 (4.0)
Peripheral edema	末梢性浮腫	9	5 (20.0)	6	5 (20.0)	15	10 (20.0)
MAN/WT							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Weight loss	体重減少	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
MS/BON/GEN							
Any event		3	1 (4.0)	4	3 (12.0)	7	4 (8.0)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	3	1 (4.0)	2	1 (4.0)	5	2 (4.0)
Bone necrosis	骨壊死	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Bone pain	骨痛	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
MS/JNT							
Any event		3	3 (12.0)	3	3 (12.0)	6	6 (12.0)
Arthralgia	関節痛	2	2 (8.0)	2	2 (8.0)	4	4 (8.0)
Arthritis	関節炎	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Joint disorder	関節障害	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
MS/MUS							
Any event		1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Muscle cramps	筋痙攣	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
NER/ANS/PSYM/L							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Dry mouth	口内乾燥	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
NER/ANS/SYM/L							
Any event		0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
Sweating increased	多汗	0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)
NER/CNS/B							
Any event		15	8 (32.0)	13	9 (36.0)	28	17 (34.0)
Anxiety	不安	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Depression	うつ病	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (8.0)	3	2 (8.0)	5	4 (8.0)
Hallucinations	幻覚	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	1	1 (4.0)	2	2 (8.0)	3	3 (6.0)
Nervousness	神経過敏	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Neurosis	神経症	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Personality disorder	人格障害	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Sleep disorder	睡眠障害	2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
Tremor	振戦	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Trismus	開口障害	6	4 (16.0)	3	3 (12.0)	9	7 (14.0)
Vertigo	回転性めまい	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
NER/GEN							
Any event		3	3 (12.0)	6	3 (12.0)	9	6 (12.0)
Headache	頭痛	3	3 (12.0)	6	3 (12.0)	9	6 (12.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
RES/BRON							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Asthma	喘息	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
RES/GEN							
Any event		22	13 (52.0)	22	10 (40.0)	44	23 (46.0)
Cough increased	咳嗽増加	9	5 (20.0)	11	7 (28.0)	20	12 (24.0)
Dyspnea	呼吸困難	6	6 (24.0)	7	4 (16.0)	13	10 (20.0)
Hemoptysis	喀血	2	2 (8.0)	2	1 (4.0)	4	3 (6.0)
Hyperventilation	過換気	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Respiratory disorder	呼吸障害	1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Upper respiratory infection	上気道感染	3	1 (4.0)	1	1 (4.0)	4	2 (4.0)
RES/LRNX							
Any event		1	1 (4.0)	1	1 (4.0)	2	2 (4.0)
Laryngitis	喉頭炎	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Voice alteration	音声変調	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
RES/LUNG							
Any event		8	6 (24.0)	9	5 (20.0)	17	11 (22.0)
Bronchitis	気管支炎	6	5 (20.0)	3	3 (12.0)	9	8 (16.0)
Lung disorder	肺障害	1	1 (4.0)	2	1 (4.0)	3	2 (4.0)
Pneumonia	肺炎	1	1 (4.0)	4	1 (4.0)	5	2 (4.0)
RES/NASP							
Any event		2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)
Pharyngitis	咽頭炎	2	2 (8.0)	0	0	2	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
RES/NOSE							
Any event		0	0	3	2 (8.0)	3	2 (4.0)
Epistaxis	鼻出血	0	0	2	2 (8.0)	2	2 (4.0)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
RES/PLRA							
Any event		2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
Pleural effusion	胸水	2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
SKIN/BRST							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Breast carcinoma	乳癌	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
SKIN/DERM/ERY							
Any event		3	1 (4.0)	1	1 (4.0)	4	2 (4.0)
Rash	発疹	3	1 (4.0)	1	1 (4.0)	4	2 (4.0)
SKIN/DERM/GEN							
Any event		4	2 (8.0)	0	0	4	2 (4.0)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Eczema	湿疹	3	1 (4.0)	0	0	3	1 (2.0)
SKIN/GEN							
Any event		4	4 (16.0)	0	0	4	4 (8.0)
Pruritus	そう痒症 NOS	3	3 (12.0)	0	0	3	3 (6.0)
Skin disorder	皮膚障害	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
SKIN/HAIR							
Any event		3	1 (4.0)	0	0	3	1 (2.0)
Alopecia	脱毛症	2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
Hair disorder	毛髪障害	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-4 有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
SKIN/SUBQ							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Subcutaneous hematoma	皮下血腫	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
SS/EAR/HER							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Deafness	難聴	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
SS/EYE/GEN							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Eye hemorrhage	眼出血	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
SS/EYE/IOP							
Any event		2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
Glaucoma	緑内障	2	1 (4.0)	0	0	2	1 (2.0)
SS/EYE/LEN							
Any event		0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Cataract	白内障	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
SS/TST							
Any event		0	0	3	1 (4.0)	3	1 (2.0)
Taste perversion	味覚倒錯	0	0	3	1 (4.0)	3	1 (2.0)
UG/FG/UTCX							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Cervix disorder	子宮頚部障害	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
UG/UT/GEN							
Any event		1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-4　有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Iloprost N=25 Events	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 Events	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 Events	Overall N=50 n (%)
UG/UT/K/F							
Any event		2	2 (8.0)	6	4 (16.0)	8	6 (12.0)
Anuria	無尿	1	1 (4.0)	0	0	1	1 (2.0)
Kidney failure	腎不全	0	0	1	1 (4.0)	1	1 (2.0)
Kidney function abnormal	腎機能異常	1	1 (4.0)	3	2 (8.0)	4	3 (6.0)
Oliguria	乏尿	0	0	2	1 (4.0)	2	1 (2.0)

FAS: full analysis set, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension, WBC: white blood cell.

Note: Events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Text English.

Note: Counts are given as number of subjects with respective event / total number of subjects.

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.1/7

付表 2.7.6.21-5　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		no	7 (28.0)	8 (32.0)	15 (30.0)
		unlikely	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
		possible	5 (20.0)	2 (8.0)	7 (14.0)
		probable	5 (20.0)	3 (12.0)	8 (16.0)
		definite	3 (12.0)	6 (24.0)	9 (18.0)
		Total	23 (92.0)	23 (92.0)	46 (92.0)
BODY/ABDO					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Abdominal pain	腹痛	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Ascites	腹水	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
BODY/BACK					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Back pain	背部痛	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
BODY/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		no	10 (40.0)	10 (40.0)	20 (40.0)
		unlikely	3 (12.0)	1 (4.0)	4 (8.0)
		possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		probable	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	13 (52.0)	15 (60.0)	28 (56.0)
Abscess	膿瘍	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Accidental injury	事故による外傷	no	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Aggravation reaction	反応増悪	no	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)
		unlikely	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		probable	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	6 (24.0)	6 (24.0)	12 (24.0)
Allergic reaction	アレルギー反応	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Asthenia	無力症	no	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Cellulitis	蜂巣炎	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Fever	発熱	no	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	no	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Hernia	ヘルニア	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Infection	感染	no	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
		Total	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Malaise	倦怠感	no	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
		Total	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
Pain	疼痛	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Pain in extremity	四肢痛	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Sepsis	敗血症	no	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Shock	ショック	ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Surgery	外科手術	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
BODY/MULT					
Any event		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Heaviness in extremities	四肢重感	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
CV/CARD/ARR					
Any event		ND/UNK/NA	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		no	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	4 (16.0)	0	4 (8.0)
Atrial fibrillation	心房細動	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Atrial flutter	心房粗動	no	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
Bradycardia	徐脈	ND/UNK/NA	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
CV/CARD/COND					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Heart arrest	心停止	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
CV/CARD/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		no	7 (28.0)	5 (20.0)	12 (24.0)
		unlikely	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	12 (48.0)	8 (32.0)	20 (40.0)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		no	7 (28.0)	5 (20.0)	12 (24.0)
		unlikely	4 (16.0)	1 (4.0)	5 (10.0)
		Total	11 (44.0)	7 (28.0)	18 (36.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Heart failure	心不全	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Palpitation	動悸	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
CV/GEN					
Any event		no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Cardiovascular disorder	心血管障害	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Chest pain	胸痛 NEC	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
CV/VASC/BP					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Hypertension	高血圧	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Hypotension	低血圧 NOS	unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		probable	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
CV/VASC/GEN					
Any event		no	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	6 (24.0)	4 (16.0)	10 (20.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Syncope	失神	no	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
Vascular disorder	血管障害	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Vasodilatation	血管拡張	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
CV/VASC/VEN					
Any event		no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Phlebitis	静脈炎	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Varicose vein	静脈瘤	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
DIG/BUC					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Periodontal abscess	歯周膿瘍	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
DIG/EC					
Any event		unlikely	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		possible	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	4 (16.0)	5 (10.0)
Constipation	便秘	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Diarrhea	下痢	unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
DIG/ESOPH					
Any event		no	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Esophagitis	食道炎	no	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
DIG/GB					
Any event		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Biliary pain	胆道痛	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
DIG/GEN					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		possible	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	4 (16.0)	6 (12.0)
Dyspepsia	消化不良	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Nausea	悪心	possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
DIG/LIV					
Any event		ND/UNK/NA	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Hepatomegaly	肝腫大	ND/UNK/NA	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Liver damage	肝損傷	unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
DIG/OROP					
Any event		no	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Sore throat	咽喉痛	no	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
DIG/STOM					
Any event		no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Gastritis	胃炎	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
ENDO/PAN					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Diabetes mellitus	糖尿病	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
ENDO/THYR					
Any event		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
HAL/COAG/CT					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Coagulation time increased	凝固時間延長	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
HAL/COAG/GEN					
Any event		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Ecchymosis	斑状出血	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
HAL/PLAT/DEC					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
HAL/RBC/DEC					
Any event		no	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
Anemia	貧血	no	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
HAL/RBC/INC					
Any event		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Polycythemia	赤血球増加症	unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
HAL/WBC/GEN					
Any event		no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
WBC abnormal	ＷＢＣ異常	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
MAN/ENZ					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
MAN/ION/K					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Hypokalemia	低カリウム血症	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MAN/ION/NA					
Any event		no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
MAN/ION/O					
Any event		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Hypoxia	低酸素症	unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
MAN/PIG					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
MAN/PUR					
Any event		no	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Gout	痛風	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Hyperuricemia	高尿酸血症	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
MAN/WB					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		no	5 (20.0)	4 (16.0)	9 (18.0)
		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	6 (24.0)	6 (24.0)	12 (24.0)
Edema	浮腫	ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Peripheral edema	末梢性浮腫	no	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)
		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	5 (20.0)	5 (20.0)	10 (20.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
MAN/WT					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Weight loss	体重減少	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MS/BON/GEN					
Any event		no	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
		Total	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Bone necrosis	骨壊死	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Bone pain	骨痛	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MS/JNT					
Any event		no	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
Arthralgia	関節痛	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Arthritis	関節炎	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Joint disorder	関節障害	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MS/MUS					
Any event		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Muscle cramps	筋痙攣	unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Dry mouth	口内乾燥	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Sweating increased	多汗	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
NER/CNS/B					
Any event		no	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
		unlikely	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
		possible	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
		Total	8 (32.0)	9 (36.0)	17 (34.0)
Anxiety	不安	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Depression	うつ病	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Dizziness	浮動性めまい	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
Hallucinations	幻覚	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Nervousness	神経過敏	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Neurosis	神経症	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Personality disorder	人格障害	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Sleep disorder	睡眠障害	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Tremor	振戦	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Trismus	開口障害	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
		Total	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
Vertigo	回転性めまい	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
NER/GEN					
Any event		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
Headache	頭痛	unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
RES/BRON					
Any event		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Asthma	喘息	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
RES/GEN					
Any event		no	6 (24.0)	3 (12.0)	9 (18.0)
		unlikely	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		definite	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
		Total	13 (52.0)	10 (40.0)	23 (46.0)
Cough increased	咳嗽増加	no	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		definite	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
		Total	5 (20.0)	7 (28.0)	12 (24.0)
Dyspnea	呼吸困難	no	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
		unlikely	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
		Total	6 (24.0)	4 (16.0)	10 (20.0)
Hemoptysis	喀血	no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Hyperventilation	過換気	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Respiratory disorder	呼吸障害	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Upper respiratory infection	上気道感染	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
RES/LRNX					
Any event		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Laryngitis	喉頭炎	definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Voice alteration	音声変調	possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
RES/LUNG					
Any event		no	5 (20.0)	3 (12.0)	8 (16.0)
		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	6 (24.0)	5 (20.0)	11 (22.0)
Bronchitis	気管支炎	no	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	5 (20.0)	3 (12.0)	8 (16.0)
Lung disorder	肺障害	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Pneumonia	肺炎	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		possible	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
RES/NASP					
Any event		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
Pharyngitis	咽頭炎	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		definite	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
RES/NOSE					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Epistaxis	鼻出血	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Rhinitis	鼻炎	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
RES/PLRA					
Any event		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Pleural effusion	胸水	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
SKIN/BRST					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Breast carcinoma	乳癌	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Rash	発疹	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	probable	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Eczema	湿疹	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
SKIN/GEN					
Any event		no	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	4 (16.0)	0	4 (8.0)
Pruritus	そう痒症 NOS	no	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		possible	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	3 (12.0)	0	3 (6.0)
Skin disorder	皮膚障害	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/HAIR					
Any event		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Alopecia	脱毛症	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Hair disorder	毛髪障害	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/SUBQ					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Subcutaneous hematoma	皮下血腫	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
SS/EAR/HER					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Deafness	難聴	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SS/EYE/GEN					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Eye hemorrhage	眼出血	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
SS/EYE/IOP					
Any event		unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Glaucoma	緑内障	unlikely	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SS/EYE/LEN					
Any event		no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Cataract	白内障	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5 治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
SS/TST					
Any event		definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Taste perversion	味覚倒錯	definite	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
UG/FG/UTCX					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Cervix disorder	子宮頚部障害	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
UG/UT/GEN					
Any event		no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Urinary tract infection	尿路感染	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
UG/UT/K/F					
Any event		no	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		unlikely	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
		Total	2 (8.0)	4 (16.0)	6 (12.0)
Anuria	無尿	no	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Kidney failure	腎不全	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-5　治験薬との因果関係別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Drug Relationship of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Kidney function abnormal	腎機能異常	no	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		unlikely	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Oliguria	乏尿	unlikely	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

FAS: full analysis set, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension, WBC: white blood cell.

Note: Events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Text English.

Note: Counts are given as number of subjects, not events, i.e. if a subject experienced several AEs and by the same AE several times the event with the maximum relationship was counted.

引用元：5.3.5.2.3　303045_PAH/Table 14.3.1/16

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Any event		missing	0	0	0
		ND/UNK/NA	0	0	0
		mild	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
		moderate	6 (24.0)	4 (16.0)	10 (20.0)
		severe	14 (56.0)	17 (68.0)	31 (62.0)
		Total	23 (92.0)	23 (92.0)	46 (92.0)
BODY/ABDO					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Abdominal pain	腹痛	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Ascites	腹水	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
BODY/BACK					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Back pain	背部痛	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
BODY/GEN					
Any event		mild	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
		moderate	5 (20.0)	3 (12.0)	8 (16.0)
		severe	7 (28.0)	9 (36.0)	16 (32.0)
		Total	13 (52.0)	15 (60.0)	28 (56.0)
Abscess	膿瘍	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Accidental injury	事故による外傷	moderate	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Aggravation reaction	反応増悪	moderate	3 (12.0)	0	3 (6.0)
		severe	3 (12.0)	6 (24.0)	9 (18.0)
		Total	6 (24.0)	6 (24.0)	12 (24.0)
Allergic reaction	アレルギー反応	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Asthenia	無力症	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Cellulitis	蜂巣炎	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Fever	発熱	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	mild	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Hernia	ヘルニア	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Infection	感染	mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		severe	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		Total	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Malaise	倦怠感	mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		severe	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
Pain	疼痛	ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Pain in extremity	四肢痛	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Sepsis	敗血症	severe	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Shock	ショック	severe	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Surgery	外科手術	ND/UNK/NA	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
BODY/MULT					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Heaviness in extremities	四肢重感	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
CV/CARD/ARR					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	4 (16.0)	0	4 (8.0)
Atrial fibrillation	心房細動	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Atrial flutter	心房粗動	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
Bradycardia	徐脈	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
CV/CARD/COND					
Any event		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Heart arrest	心停止	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
CV/CARD/GEN					
Any event		mild	3 (12.0)	1 (4.0)	4 (8.0)
		moderate	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
		severe	5 (20.0)	4 (16.0)	9 (18.0)
		Total	12 (48.0)	8 (32.0)	20 (40.0)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	mild	3 (12.0)	0	3 (6.0)
		moderate	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
		severe	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)
		Total	11 (44.0)	7 (28.0)	18 (36.0)
Heart failure	心不全	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Palpitation	動悸	mild	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
CV/GEN					
Any event		moderate	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Cardiovascular disorder	心血管障害	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Chest pain	胸痛 NEC	moderate	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
CV/VASC/BP					
Any event		mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		moderate	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Hypertension	高血圧	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
Hypotension	低血圧 NOS	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
CV/VASC/GEN					
Any event		mild	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		moderate	3 (12.0)	0	3 (6.0)
		severe	1 (4.0)	4 (16.0)	5 (10.0)
		Total	6 (24.0)	4 (16.0)	10 (20.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Syncope	失神	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
Vascular disorder	血管障害	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Vasodilatation	血管拡張	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
CV/VASC/VEN					
Any event		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Phlebitis	静脈炎	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Varicose vein	静脈瘤	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
DIG/BUC					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Periodontal abscess	歯周膿瘍	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
DIG/EC					
Any event		mild	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		moderate	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	4 (16.0)	5 (10.0)
Constipation	便秘	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Diarrhea	下痢	mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		moderate	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
DIG/ESOPH					
Any event		mild	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Esophagitis	食道炎	mild	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
DIG/GB					
Any event		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Biliary pain	胆道痛	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
DIG/GEN					
Any event		ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		mild	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	4 (16.0)	6 (12.0)
Dyspepsia	消化不良	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	ND/UNK/NA	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Nausea	悪心	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
DIG/LIV					
Any event		mild	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		moderate	3 (12.0)	0	3 (6.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Hepatomegaly	肝腫大	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Liver damage	肝損傷	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
DIG/OROP					
Any event		mild	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Sore throat	咽喉痛	mild	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
DIG/STOM					
Any event		mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Gastritis	胃炎	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
ENDO/PAN					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Diabetes mellitus	糖尿病	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
ENDO/THYR					
Any event		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
HAL/COAG/CT					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Coagulation time increased	凝固時間延長	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
HAL/COAG/GEN					
Any event		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Ecchymosis	斑状出血	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
HAL/PLAT/DEC					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
HAL/RBC/DEC					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
Anemia	貧血	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
HAL/RBC/INC					
Any event		mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Polycythemia	赤血球増加症	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
HAL/WBC/GEN					
Any event		mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
WBC abnormal	ＷＢＣ異常	mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
MAN/ENZ					
Any event		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Gamma-GT increased	γ－GT増加	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MAN/ION/K					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Hypokalemia	低カリウム血症	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MAN/ION/NA					
Any event		mild	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
MAN/ION/O					
Any event		moderate	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Hypoxia	低酸素症	moderate	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
MAN/PIG					
Any event		mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Bilirubinemia	ビリルビン血症	mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
MAN/PUR					
Any event		mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Gout	痛風	mild	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Hyperuricemia	高尿酸血症	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
MAN/WB					
Any event		mild	3 (12.0)	1 (4.0)	4 (8.0)
		moderate	2 (8.0)	4 (16.0)	6 (12.0)
		severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	6 (24.0)	6 (24.0)	12 (24.0)
Edema	浮腫	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Peripheral edema	末梢性浮腫	mild	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		moderate	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
		severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	5 (20.0)	5 (20.0)	10 (20.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
MAN/WT					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Weight loss	体重減少	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MS/BON/GEN					
Any event		mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
Bone Fracture (Not Spontaneous)	骨折（自然骨折を除く）	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Bone necrosis	骨壊死	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Bone pain	骨痛	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MS/JNT					
Any event		mild	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
Arthralgia	関節痛	mild	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Arthritis	関節炎	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Joint disorder	関節障害	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
MS/MUS					
Any event		mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Muscle cramps	筋痙攣	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
NER/ANS/PSYM/L					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Dry mouth	口内乾燥	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
NER/ANS/SYM/L					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Sweating increased	多汗	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
NER/CNS/B					
Any event		mild	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)
		moderate	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	8 (32.0)	9 (36.0)	17 (34.0)
Anxiety	不安	moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Depression	うつ病	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Dizziness	浮動性めまい	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
Hallucinations	幻覚	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	mild	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Nervousness	神経過敏	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Neurosis	神経症	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Personality disorder	人格障害	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Sleep disorder	睡眠障害	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
Tremor	振戦	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Trismus	開口障害	mild	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
Vertigo	回転性めまい	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
NER/GEN					
Any event		mild	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
Headache	頭痛	mild	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
RES/BRON					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Asthma	喘息	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
RES/GEN					
Any event		mild	5 (20.0)	4 (16.0)	9 (18.0)
		moderate	2 (8.0)	4 (16.0)	6 (12.0)
		severe	6 (24.0)	2 (8.0)	8 (16.0)
		Total	13 (52.0)	10 (40.0)	23 (46.0)
Cough increased	咳嗽増加	mild	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
		moderate	2 (8.0)	4 (16.0)	6 (12.0)
		severe	2 (8.0)	0	2 (4.0)
		Total	5 (20.0)	7 (28.0)	12 (24.0)
Dyspnea	呼吸困難	mild	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		moderate	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		severe	4 (16.0)	1 (4.0)	5 (10.0)
		Total	6 (24.0)	4 (16.0)	10 (20.0)
Hemoptysis	喀血	mild	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Hyperventilation	過換気	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Respiratory disorder	呼吸障害	severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Upper respiratory infection	上気道感染	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
RES/LRNX					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Laryngitis	喉頭炎	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Voice alteration	音声変調	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
RES/LUNG					
Any event		mild	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		severe	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
		Total	6 (24.0)	5 (20.0)	11 (22.0)
Bronchitis	気管支炎	mild	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	5 (20.0)	3 (12.0)	8 (16.0)
Lung disorder	肺障害	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Pneumonia	肺炎	severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
RES/NASP					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
Pharyngitis	咽頭炎	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
RES/NOSE					
Any event		mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Epistaxis	鼻出血	mild	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		Total	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Rhinitis	鼻炎	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
RES/PLRA					
Any event		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Pleural effusion	胸水	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/BRST					
Any event		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Breast carcinoma	乳癌	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH 部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
SKIN/DERM/ERY					
Any event		mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Rash	発疹	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
SKIN/DERM/GEN					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	2 (8.0)	0	2 (4.0)
Burning sensation skin	皮膚灼熱感	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Eczema	湿疹	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/GEN					
Any event		moderate	4 (16.0)	0	4 (8.0)
		Total	4 (16.0)	0	4 (8.0)
Pruritus	そう痒症 NOS	moderate	3 (12.0)	0	3 (6.0)
		Total	3 (12.0)	0	3 (6.0)
Skin disorder	皮膚障害	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
SKIN/HAIR					
Any event		severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Alopecia	脱毛症	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Hair disorder	毛髪障害	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SKIN/SUBQ					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Subcutaneous hematoma	皮下血腫	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SS/EAR/HER					
Any event		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Deafness	難聴	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SS/EYE/GEN					
Any event		mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Eye hemorrhage	眼出血	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
SS/EYE/IOP					
Any event		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Glaucoma	緑内障	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
SS/EYE/LEN					
Any event		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Cataract	白内障	severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
SS/TST					
Any event		moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Taste perversion	味覚倒錯	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
UG/FG/UTCX					
Any event		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Cervix disorder	子宮頚部障害	moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
UG/UT/GEN					
Any event		mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Urinary tract infection	尿路感染	mild	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)

付表 2.7.6.21-6 重症度別の有害事象〔HARTS〕（FAS：PAH部分集団）（続き）

HARTS Body System Events		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=25 n (%)	Placebo N=25 n (%)	Overall N=50 n (%)
UG/UT/K/F					
Any event		mild	0	2 (8.0)	2 (4.0)
		moderate	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		severe	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
		Total	2 (8.0)	4 (16.0)	6 (12.0)
Anuria	無尿	severe	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	0	1 (2.0)
Kidney failure	腎不全	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Kidney function abnormal	腎機能異常	mild	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		moderate	1 (4.0)	0	1 (2.0)
		severe	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Oliguria	乏尿	moderate	0	1 (4.0)	1 (2.0)
		Total	0	1 (4.0)	1 (2.0)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, GT: glutamyltransferase, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, PAH: pulmonary arterial hypertension, WBC: white blood cell.

Note: Events are given as HARTS Body-System 1 / HARTS Text English.

Note: Counts are given as number of subjects, not events, i.e. if a subject experienced several AEs and by the same AE several times the event with the maximum relationship was counted.

引用元：5.3.5.2.3 303045_PAH/Table 14.3.1/19

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)	Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		38 (95.0)	29 (93.5)	67 (94.4)	25 (62.5)	17 (54.8)	42 (59.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)	0	0	0
Anaemia	貧血	0	2 (6.5)	2 (2.8)	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	21 (52.5)	11 (35.5)	32 (45.1)	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Arrhythmia	不整脈	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	3 (7.5)	0	3 (4.2)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Cardiac failure	心不全	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	0	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Cardiomegaly	心拡大	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (5.0)	0	2 (2.8)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Right ventricular failure	右室不全	16 (40.0)	8 (25.8)	24 (33.8)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hypoacusis	聴力低下	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)
Eye disorders	眼障害	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Eye pain	眼痛	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Glaucoma	緑内障	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (30.0)	7 (22.6)	19 (26.8)	4 (10.0)	5 (16.1)	9 (12.7)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Ascites	腹水	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
Constipation	便秘	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Dry mouth	口内乾燥	2 (5.0)	0	2 (2.8)	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Oesophageal irritation	食道刺激症状	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (40.0)	12 (38.7)	28 (39.4)	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Asthenia	無力症	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Chest pain	胸痛	5 (12.5)	1 (3.2)	6 (8.5)	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)
Fatigue	疲労	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)	0	0	0
Oedema	浮腫	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (25.0)	7 (22.6)	17 (23.9)	0	0	0
Product contamination microbial	製品の微生物汚染	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Pyrexia	発熱	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hepatic pain	肝臓痛	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	2 (5.0)	0	2 (2.8)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (40.0)	8 (25.8)	24 (33.8)	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Bronchitis	気管支炎	11 (27.5)	3 (9.7)	14 (19.7)	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Infection	感染	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	2 (6.5)	2 (2.8)	0	0	0

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)	Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)
Joint abscess	関節膿瘍	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Lung infection	肺感染	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Sepsis	敗血症	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)	0	0	0
Bone contusion	骨挫傷	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)	Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)
Spinal column injury	脊柱損傷	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Investigations	臨床検査	7 (17.5)	6 (19.4)	13 (18.3)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Blood gases abnormal	血液ガス異常	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0

付表 2.7.6.21-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (10.0)	4 (12.9)	8 (11.3)	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Gout	痛風	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	2 (6.5)	2 (2.8)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (30.0)	11 (35.5)	23 (32.4)	9 (22.5)	5 (16.1)	14 (19.7)
Arthralgia	関節痛	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Arthritis	関節炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Bone pain	骨痛	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pain in jaw	顎痛	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Sensation of heaviness	重感	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)	Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) 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 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)	0	0	0
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	9 (22.5)	9 (29.0)	18 (25.4)	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
Aphasia	失語症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Dizziness exertional	労作性めまい	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Headache	頭痛	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
Syncope	失神	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)	0	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Tremor	振戦	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	7 (17.5)	4 (12.9)	11 (15.5)	0	0	0
Alcohol abuse	アルコール乱用	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Anxiety	不安	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)	Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)
Depression	うつ病	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Hallucination	幻覚	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Insomnia	不眠症	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)	0	0	0
Mental disorder	精神障害	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Nervousness	神経過敏	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)	0	0	0
Anuria	無尿	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Oliguria	乏尿	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (7.5)	0	3 (4.2)	0	0	0
Breast calcifications	乳房石灰化	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (65.0)	17 (54.8)	43 (60.6)	17 (42.5)	7 (22.6)	24 (33.8)
Cough	咳嗽	13 (32.5)	8 (25.8)	21 (29.6)	11 (27.5)	6 (19.4)	17 (23.9)
Dry throat	咽喉乾燥	2 (5.0)	0	2 (2.8)	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)	Study drug-related adverse events Iloprost (N=40) n (%)	 Placebo (N=31) n (%)	 Total (N=71) n (%)
Dysphonia	発声障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hyperventilation	過換気	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)	0	0	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Rales	ラ音	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Wheezing	喘鳴	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (17.5)	3 (9.7)	10 (14.1)	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Alopecia	脱毛症	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0

付表 2.7.6.21-7 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)	Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)
Ecchymosis	斑状出血	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Rash	発疹	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Rash macular	斑状皮疹	2 (5.0)	0	2 (2.8)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Skin lesion	皮膚病変	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)	0	0	0
Cataract operation	白内障手術	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Vasodilation procedure	血管拡張術	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	10 (25.0)	4 (12.9)	14 (19.7)	8 (20.0)	3 (9.7)	11 (15.5)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (2.5)	0	1 (1.4)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Flushing	潮紅	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hot flush	ほてり	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
Hypertension	高血圧	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Hypotension	低血圧	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	1 (3.2)	1 (1.4)	0	0	0
Shock	ショック	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-7　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1		Adverse events			Study drug-related adverse events		
System organ class Preferred term		Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)	Iloprost (N=40) n (%)	Placebo (N=31) n (%)	Total (N=71) n (%)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (2.5)	0	1 (1.4)	0	0	0

FAS: full analysis set, 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：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 5

付表 2.7.6.21-8 全体集団で発現割合 2%以上の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害			
Anaemia	貧血	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Leukocytosis	白血球増加症	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Cardiac disorders	心臓障害			
Atrial flutter	心房粗動	3 (7.5)	0	3 (4.2)
Cardiac failure	心不全	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Palpitations	動悸	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Right ventricular failure	右室不全	16 (40.0)	8 (25.8)	24 (33.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害			
Vertigo	回転性めまい	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Ascites	腹水	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Diarrhoea	下痢	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
Dry mouth	口内乾燥	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Gastritis	胃炎	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Nausea	悪心	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Vomiting	嘔吐	2 (5.0)	0	2 (2.8)
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	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Chest pain	胸痛	5 (12.5)	1 (3.2)	6 (8.5)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Malaise	倦怠感	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (25.0)	7 (22.6)	17 (23.9)
Pyrexia	発熱	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害			
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hepatic pain	肝臓痛	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	11 (27.5)	3 (9.7)	14 (19.7)
Influenza	インフルエンザ	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Pneumonia	肺炎	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (5.0)	0	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-8　全体集団で発現割合 2%以上の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Investigations	臨床検査			
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Gout	痛風	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Arthralgia	関節痛	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Back pain	背部痛	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Pain in extremity	四肢痛	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Pain in jaw	顎痛	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Headache	頭痛	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Syncope	失神	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
Psychiatric disorders	精神障害			
Depression	うつ病	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Insomnia	不眠症	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Mental disorder	精神障害	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	13 (32.5)	8 (25.8)	21 (29.6)
Dry throat	咽喉乾燥	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Haemoptysis	喀血	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hypoxia	低酸素症	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
Respiratory failure	呼吸不全	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)

付表 2.7.6.21-8　全体集団で発現割合 2%以上の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Pruritus	そう痒症	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
Rash	発疹	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Rash macular	斑状皮疹	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hot flush	ほてり	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Hypotension	低血圧	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Shock	ショック	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

FAS: full analysis set, 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.

Only adverse events with incidence of 2 % or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 2

付表 2.7.6.21-9　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〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Dry mouth	口内乾燥	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Nausea	悪心	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Asthenia	無力症	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Pneumonia	肺炎	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Arthralgia	関節痛	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Pain in jaw	顎痛	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Nervous system disorders	神経系障害			
Headache	頭痛	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	11 (27.5)	6 (19.4)	17 (23.9)
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Rash	発疹	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Vascular disorders	血管障害			
Flushing	潮紅	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hot flush	ほてり	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
Shock	ショック	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

FAS: full analysis set, 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.

Only adverse events with incidence of 2 % or higher (per preferred term) in any treatment group and the corresponding primary SOCs are presented.

Study drug-related adverse events are those assessed as missing, possible, probable or definite.

Treatment groups in the long term extension refer to the treatment previously received during the randomized phase of the study.

引用元：5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 4

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		MILD	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
		MODERATE	8 (20.0)	8 (25.8)	16 (22.5)
		SEVERE	25 (62.5)	18 (58.1)	43 (60.6)
		Total	38 (95.0)	29 (93.5)	67 (94.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
		Total	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
Anaemia	貧血	MODERATE	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Leukocytosis	白血球増加症	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Polycythaemia	赤血球増加症	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		MODERATE	8 (20.0)	3 (9.7)	11 (15.5)
		SEVERE	9 (22.5)	6 (19.4)	15 (21.1)
		Total	21 (52.5)	11 (35.5)	32 (45.1)
Arrhythmia	不整脈	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Atrial fibrillation	心房細動	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Atrial flutter	心房粗動	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	0	3 (4.2)
Cardiac arrest	心停止	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Cardiac failure	心不全	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Cardiogenic shock	心原性ショック	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Cardiomegaly	心拡大	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Palpitations	動悸	MILD	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Right ventricular failure	右室不全	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	7 (17.5)	3 (9.7)	10 (14.1)
		SEVERE	8 (20.0)	5 (16.1)	13 (18.3)
		Total	16 (40.0)	8 (25.8)	24 (33.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hypoacusis	聴力低下	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Vertigo	回転性めまい	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Endocrine disorders	内分泌障害	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Eye disorders	眼障害	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Eye pain	眼痛	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Glaucoma	緑内障	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Retinal haemorrhage	網膜出血	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	6 (15.0)	4 (12.9)	10 (14.1)
		MODERATE	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		SEVERE	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	12 (30.0)	7 (22.6)	19 (26.8)
Abdominal pain	腹痛	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Ascites	腹水	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Constipation	便秘	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Diarrhoea	下痢	MILD	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		MODERATE	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
Dry mouth	口内乾燥	MILD	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Dyspepsia	消化不良	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Gastritis	胃炎	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Nausea	悪心	MILD	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Oesophageal irritation	食道刺激症状	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oesophagitis	食道炎	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Vomiting	嘔吐	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		MODERATE	11 (27.5)	5 (16.1)	16 (22.5)
		SEVERE	2 (5.0)	5 (16.1)	7 (9.9)
		Total	16 (40.0)	12 (38.7)	28 (39.4)
Asthenia	無力症	MODERATE	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Chest pain	胸痛	MILD	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		MODERATE	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	5 (12.5)	1 (3.2)	6 (8.5)
Fatigue	疲労	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
		Total	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Injection site reaction	注射部位反応	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Malaise	倦怠感	MODERATE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		SEVERE	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	3 (9.7)	4 (5.6)
Oedema	浮腫	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	MILD	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		MODERATE	6 (15.0)	4 (12.9)	10 (14.1)
		SEVERE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	10 (25.0)	7 (22.6)	17 (23.9)
Product contamination microbial	製品の微生物汚染	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pyrexia	発熱	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		MODERATE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	MILD	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		MODERATE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hepatic pain	肝臓痛	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Hepatomegaly	肝腫大	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	5 (12.5)	2 (6.5)	7 (9.9)
		MODERATE	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
		SEVERE	8 (20.0)	2 (6.5)	10 (14.1)
		Total	16 (40.0)	8 (25.8)	24 (33.8)
Bronchitis	気管支炎	MILD	5 (12.5)	2 (6.5)	7 (9.9)
		MODERATE	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		SEVERE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	11 (27.5)	3 (9.7)	14 (19.7)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Erysipelas	丹毒	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Febrile infection	熱性感染症	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Infection	感染	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Influenza	インフルエンザ	MILD	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Joint abscess	関節膿瘍	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Lung infection	肺感染	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Onychomycosis	爪真菌症	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Parotitis	耳下腺炎	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Pneumonia	肺炎	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		SEVERE	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	SEVERE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Septic shock	敗血症性ショック	SEVERE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Skin infection	皮膚感染	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Tooth abscess	歯膿瘍	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Urinary tract infection	尿路感染	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	0	3 (9.7)	3 (4.2)
		SEVERE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)
Bone contusion	骨挫傷	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Hand fracture	手骨折	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hip fracture	股関節部骨折	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Humerus fracture	上腕骨骨折	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Ligament sprain	靭帯捻挫	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Post procedural oedema	処置後浮腫	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Spinal column injury	脊柱損傷	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Investigations	臨床検査	MILD	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)
		MODERATE	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		SEVERE	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	7 (17.5)	6 (19.4)	13 (18.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Blood gases abnormal	血液ガス異常	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Blood pressure decreased	血圧低下	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Weight decreased	体重減少	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Weight increased	体重増加	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
		MODERATE	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	4 (10.0)	4 (12.9)	8 (11.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gout	痛風	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	MILD	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	MILD	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
		MODERATE	4 (10.0)	6 (19.4)	10 (14.1)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	12 (30.0)	11 (35.5)	23 (32.4)
Arthralgia	関節痛	MILD	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Arthritis	関節炎	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Back pain	背部痛	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Bone pain	骨痛	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Muscle spasms	筋痙縮	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Osteonecrosis	骨壊死	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pain in extremity	四肢痛	MILD	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Pain in jaw	顎痛	MILD	4 (10.0)	4 (12.9)	8 (11.3)
		MODERATE	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	7 (17.5)	5 (16.1)	12 (16.9)
Sensation of heaviness	重感	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Missing	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	Missing		1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Breast cancer	乳癌	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Colon cancer	結腸癌	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
		MODERATE	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		SEVERE	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
		Total	9 (22.5)	9 (29.0)	18 (25.4)
Aphasia	失語症	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Dizziness	浮動性めまい	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Dizziness exertional	労作性めまい	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Dysgeusia	味覚異常	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Headache	頭痛	MILD	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
		MODERATE	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		SEVERE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)
Paraesthesia	錯感覚	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Presyncope	失神寸前の状態	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sciatica	坐骨神経痛	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Syncope	失神	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Tremor	振戦	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		MODERATE	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		SEVERE	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	7 (17.5)	4 (12.9)	11 (15.5)
Alcohol abuse	アルコール乱用	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Anxiety	不安	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Completed suicide	自殺既遂	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Depression	うつ病	SEVERE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Hallucination	幻覚	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Insomnia	不眠症	MILD	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Mental disorder	精神障害	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Nervousness	神経過敏	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Personality disorder	パーソナリティ障害	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sleep disorder	睡眠障害	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		MODERATE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		SEVERE	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	3 (7.5)	4 (12.9)	7 (9.9)
Anuria	無尿	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Oliguria	乏尿	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Prerenal failure	腎前性腎不全	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Renal failure	腎不全	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Renal failure acute	急性腎不全	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Renal impairment	腎機能障害	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Missing	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	3 (7.5)	0	3 (4.2)
Breast calcifications	乳房石灰化	Missing	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gynaecomastia	女性化乳房	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	8 (20.0)	3 (9.7)	11 (15.5)
		MODERATE	10 (25.0)	9 (29.0)	19 (26.8)
		SEVERE	8 (20.0)	5 (16.1)	13 (18.3)
		Total	26 (65.0)	17 (54.8)	43 (60.6)
Cough	咳嗽	MILD	5 (12.5)	2 (6.5)	7 (9.9)
		MODERATE	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)
		SEVERE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	13 (32.5)	8 (25.8)	21 (29.6)
Dry throat	咽喉乾燥	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Dysphonia	発声障害	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Dyspnoea	呼吸困難	MILD	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		MODERATE	0	4 (12.9)	4 (5.6)
		SEVERE	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		Total	6 (15.0)	6 (19.4)	12 (16.9)
Epistaxis	鼻出血	MILD	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Haemoptysis	喀血	MILD	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hyperventilation	過換気	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hypoxia	低酸素症	MODERATE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Larynx irritation	喉頭刺激感	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Nasal discomfort	鼻部不快感	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	MILD	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Orthopnoea	起坐呼吸	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pleural effusion	胸水	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Productive cough	湿性咳嗽	MILD	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	MODERATE	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		SEVERE	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
		Total	5 (12.5)	3 (9.7)	8 (11.3)
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Rales	ラ音	MILD	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Respiratory failure	呼吸不全	SEVERE	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Throat irritation	咽喉刺激感	MILD	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
		MODERATE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Wheezing	喘鳴	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		MODERATE	3 (7.5)	2 (6.5)	5 (7.0)
		SEVERE	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	7 (17.5)	3 (9.7)	10 (14.1)
Alopecia	脱毛症	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	MILD	2 (5.0)	0	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Ecchymosis	斑状出血	SEVERE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Eczema	湿疹	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hyperhidrosis	多汗症	MODERATE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pruritus	そう痒症	MODERATE	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
		Total	4 (10.0)	1 (3.2)	5 (7.0)
Rash	発疹	MILD	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
		Total	3 (7.5)	1 (3.2)	4 (5.6)
Rash macular	斑状皮疹	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Skin disorder	皮膚障害	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Skin lesion	皮膚病変	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	Missing	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	0	2 (6.5)	2 (2.8)
		Total	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Cataract operation	白内障手術	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	Missing	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Vasodilation procedure	血管拡張術	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Vascular disorders	血管障害	MILD	3 (7.5)	0	3 (4.2)
		MODERATE	5 (12.5)	1 (3.2)	6 (8.5)
		SEVERE	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
		Total	10 (25.0)	4 (12.9)	14 (19.7)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Flushing	潮紅	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hot flush	ほてり	MILD	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		MODERATE	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	4 (10.0)	2 (6.5)	6 (8.5)
Hypertension	高血圧	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hypotension	低血圧	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		MODERATE	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Peripheral coldness	末梢冷感	MILD	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Phlebitis	静脈炎	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	SEVERE	0	1 (3.2)	1 (1.4)
		Total	0	1 (3.2)	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-10 重症度別の有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 System organ class Preferred term		Maximum Intensity of AE	Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Overall N=71 n (%)
Shock	ショック	SEVERE	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
		Total	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Varicose vein	静脈瘤	MODERATE	1 (2.5)	0	1 (1.4)
		Total	1 (2.5)	0	1 (1.4)

AE: adverse event, FAS: full analysis set, 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 5.3.5.1.7 ME97218_303045_add/Table 10

付表 2.7.6.21-11 治験薬の投与中止に至った有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		11 (27.5)	12 (38.7)	23 (32.4)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (12.5)	5 (16.1)	10 (14.1)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Cardiac failure	心不全	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Right ventricular failure	右室不全	4 (10.0)	3 (9.7)	7 (9.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Ascites	腹水	1 (2.5)	0	1 (1.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5)	4 (12.9)	5 (7.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Malaise	倦怠感	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pyrexia	発熱	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Pneumonia	肺炎	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Sepsis	敗血症	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Headache	頭痛	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Syncope	失神	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Completed suicide	自殺既遂	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Anuria	無尿	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.5)	5 (16.1)	8 (11.3)
Cough	咳嗽	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Hypoxia	低酸素症	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Rash	発疹	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-11　治験薬の投与中止に至った有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Hot flush	ほてり	0	1 (3.2)	1 (1.4)

FAS: full analysis set, 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 5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 6

付表 2.7.6.21-12　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〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (2.5%)	5 (16.1%)	6 (8.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (6.5%)	2 (2.8%)
Cough	咳嗽	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Larynx irritation	喉頭刺激感	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.5%)	0	1 (1.4%)
Rash	発疹	1 (2.5%)	0	1 (1.4%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
Hot flush	ほてり	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)

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 5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 7

付表 2.7.6.21-13 重篤な有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		28 (70.0)	22 (71.0)	50 (70.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Anaemia	貧血	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Cardiac disorders	心臓障害	12 (30.0)	8 (25.8)	20 (28.2)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Atrial flutter	心房粗動	3 (7.5)	0	3 (4.2)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Cardiac failure	心不全	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Right ventricular failure	右室不全	10 (25.0)	6 (19.4)	16 (22.5)
Eye disorders	眼障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Glaucoma	緑内障	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (15.0)	1 (3.2)	7 (9.9)
Ascites	腹水	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Gastritis	胃炎	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Vomiting	嘔吐	2 (5.0)	0	2 (2.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (12.5)	6 (19.4)	11 (15.5)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (5.0)	3 (9.7)	5 (7.0)
Malaise	倦怠感	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Pyrexia	発熱	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (20.0)	3 (9.7)	11 (15.5)
Bronchitis	気管支炎	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Erysipelas	丹毒	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Infection	感染	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Joint abscess	関節膿瘍	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pneumonia	肺炎	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

付表 2.7.6.21-13 重篤な有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Hand fracture	手骨折	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hip fracture	股関節部骨折	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Ligament sprain	靱帯捻挫	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Post procedural oedema	処置後浮腫	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Spinal column injury	脊柱損傷	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Investigations	臨床検査	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Blood gases abnormal	血液ガス異常	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Weight increased	体重増加	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Gout	痛風	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
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 (2.5)	2 (6.5)	3 (4.2)
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Breast cancer	乳癌	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Colon cancer	結腸癌	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (12.5)	2 (6.5)	7 (9.9)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Headache	頭痛	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (5.0)	0	2 (2.8)
Syncope	失神	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (7.5)	0	3 (4.2)
Alcohol abuse	アルコール乱用	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Completed suicide	自殺既遂	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Depression	うつ病	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Mental disorder	精神障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Anuria	無尿	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Renal failure	腎不全	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (2.5)	0	1 (1.4)

付表 2.7.6.21-13 重篤な有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）（続き）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (22.5)	7 (22.6)	16 (22.5)
Cough	咳嗽	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)
Haemoptysis	喀血	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Pleural effusion	胸水	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	3 (7.5)	3 (9.7)	6 (8.5)
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Respiratory failure	呼吸不全	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Endarterectomy	動脈内膜剥離術	1 (2.5)	0	1 (1.4)
Vascular disorders	血管障害	2 (5.0)	2 (6.5)	4 (5.6)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Shock	ショック	2 (5.0)	1 (3.2)	3 (4.2)

FAS: full analysis set, 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 5.3.5.1.7 ME97218_303045_add/Table 8

付表 2.7.6.21-14　治験薬と関連のある重篤な有害事象〔MedDRA〕（FAS：全体集団）

MedDRA version 16.1 Primary system organ class Preferred term		Iloprost N=40 n (%)	Placebo N=31 n (%)	Total N=71 n (%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (2.5)	5 (16.1)	6 (8.5)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (3.2)	1 (1.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Pneumonia	肺炎	0	2 (6.5)	2 (2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (3.2)	1 (1.4)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)
Shock	ショック	1 (2.5)	1 (3.2)	2 (2.8)

FAS: full analysis set, 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 5.3.5.1.7　ME97218_303045_add/Table 9

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細

Study No.: 303045	Subject ID: 93
Sex/ Age/ Race:	Male/ 74/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	UNK, inhalation
Therapy duration:	22 Jun 2000 - 24 Jan 2005
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Isosorbide mononitrate, Nifedipine, Spironolactone, Furosemide, Oxygen

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Heart fail right うっ血性心不全	Mild	No	No	30 Jan 2001 / 21 Feb 2001
2	Anuria 無尿	Severe	No	Yes	24 Jan 2005 / 12 Feb 2005
3	React aggrav 反応増悪	Severe	No	Yes	28 Jan 2005 / 12 Feb 2005
4	Dyspnea 呼吸困難	Severe	No	Yes	28 Jan 2005 / 12 Feb 2005
5	Heart fail 心不全	Severe	No	Yes	28 Jan 2005 / 12 Feb 2005
6	Fever 発熱	Moderate	No	Yes	01 Feb 2005 / 12 Feb 2005
7	Sepsis 敗血症	Severe	No	Yes	09 Feb 2005 / 12 Feb 2005

Cause of death: Sepsis (敗血症)

Date of death : 12 Feb 2005

UNK: unknown, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 96
Sex/ Age/ Race:	Female/ 49/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	07 Sep 2000 - 23 Nov 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Lanoxin, Sintrom, Maxipime, Potassium

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hypotens 低血圧 NOS	Moderate	Unlikely	No	07 Sep 2000 / 07 Sep 2000
2	Oliguria 乏尿	Moderate	Unlikely	No	07 Sep 2000 / 08 Sep 2000
3	Sweat 多汗	Moderate	Unlikely	No	07 Sep 2000 / 07 Sep 2000
4	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	22 Nov 2000 / 23 Nov 2000

Cause of death: Heart fail right (うっ血性心不全)

Date of death : 23 Nov 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 106
Sex/ Age/ Race:	Female/ 64/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	9 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	01 Jul 2000 - 09 Sep 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Digitalis, Amlodipine, Bromazepam, Omeprazole ,Cisapride, Furosemide, Spironolactone

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	15 Jun 2000 / ---
2	Gastritis 胃炎	Mild	No	Yes	17 Jun 2000 / ---
3	Shock ショック	Severe	ND/ UNK/ NA	Yes	09 Sep 2000 / 09 Sep 2000

Cause of death: Shock（ショック）

Date of death : 09 Sep 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 118
Sex/ Age/ Race:	Female/ 70/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	Unknown 1 x/day, inhalation
Therapy duration:	26 Apr 2000 - 05 Dec 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Oxygen, Furosemide, Spironolactone, Acenocoumarol, Prozac

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hepatomegaly 肝腫大	Mild	No	No	15 Apr 2000 / ---
2	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	No	15 Jul 2000 / 26 Jul 2000
3	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	No	15 Oct 2000 / ---
4	React aggrav 反応増悪	Severe	No	Yes	06 Dec 2000 / 06 Dec 2000

Cause of death: React aggrav (反応増悪)

Date of death : 06 Dec 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 127
Sex/ Age/ Race:	Male/ 45/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	5 µg 8 x/day, inhalation
Therapy duration:	27 Jun 2000 - 15 Sep 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Acenocoumarol, Oxygen, Digoxin, Spironolactone

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Syncope 失神	Moderate	No	No	19 Sep 2000 / 19 Sep 2000
2	Diarrhea 下痢	Mild	Possible	No	15 Nov 2000 / 15 Dec 2000
3	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	No	No	21 Dec 2000 / 21 Dec 2000
4	React aggrav 反応増悪	Severe	No	Yes	10 Jan 2001 / ---
5	Syncope 失神	Severe	No	Yes	10 Jan 2001 / ---

Cause of death: Sudden death (突然死)

Date of death : 20 Nov 2002

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 143
Sex/ Age/ Race:	Female/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	9 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	14 Jul 2000 - 11 May 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Scleroderma, Raynaud's syndrome
Concomitant Medication:	Spironolactone, Prednisone, Amilopidine, Duphalac

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Asthenia 無力症	Moderate	Possible	No	--- / 16 Jan 2004
2	Diarrhea 下痢	Moderate	Possible	No	--- / 16 Jan 2001
3	Hypokalemia 低カリウム血症	Moderate	No	No	--- / 12 Jul 2000
4	Hypernatrem 高ナトリウム血症	Mild	No	No	12 Jul 2000 / 07 Aug 2000
5	Dizziness 浮動性めまい	Mild	Unlikely	No	13 Jul 2000 / 16 Jan 2001
6	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	07 Aug 2000 / 12 Oct 2000
7	Weight dec 体重減少	Moderate	No	No	15 Aug 2000 / ---
8	Infect 感染	Moderate	No	No	04 Sep 2000 / 16 Jan 2001
9	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	08 Nov 2000 / ---
10	Vasc dis periph 末梢血管障害	Severe	Unlikely	Yes	26 Jan 2001 / 10 Feb 2001
11	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Definite	No	01 Feb 2001 / 10 Feb 2001
12	Malaise 倦怠感	Moderate	No	No	15 Feb 2001 / 15 Feb 2001
13	Heart arrest 心停止	Severe	No	Yes	11 May 2001 / 11 May 2001
14	Malaise 倦怠感	Severe	No	Yes	11 May 2001 / 11 May 2001

Cause of death: Heart arrest (心停止)

Date of death : 11 May 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 144
Sex/ Age/ Race:	Male/ 66/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	UNK µg/day, inhalation
Therapy duration:	11 Aug 2000 - 08 May 2002
Medical history:	Pulmonary hypertension, ECG right bundle branch block, Right ventricular failure
Concomitant Medication:	Bedelix, Gaviscon/ Old form, Azamedac, Burinex, Aldactone, Previscan, Flixotide Diskus, Serevent 500

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Asthenia 無力症	Mild	No	No	01 Sep 2000 / 27 Feb 2001
2	Trismus 開口障害	Moderate	Definite	No	13 Sep 2000 / 14 Nov 2000
3	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	15 Oct 2000 / 30 Oct 2000
4	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	14 Nov 2000 / 29 May 2001
5	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Definite	No	15 Nov 2000 / 29 May 2001
6	Infect 感染	Moderate	No	No	15 Feb 2001 / 27 Feb 2001
7	Pain bil 胆道痛	Severe	Unlikely	No	28 Feb 2001 / ---
8	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	30 May 2001 / ---
9	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	10 Sep 2001 / 15 Sep 2001
10	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	10 Sep 2001 / 15 Sep 2001
11	Anxiety 不安	Moderate	No	No	24 Dec 2001 / ---
12	Asthenia 無力症	Moderate	No	No	24 Dec 2001 / ---
13	Gastritis 胃炎	Severe	No	Yes	18 Mar 2002 / ---
14	Flutter atr 心房粗動	Moderate	No	Yes	--- / ---
15	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	Yes	--- / ---
16	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	--- / 01 Apr 2002

Cause of death: Congestive heart failure (うっ血性心不全)

Date of death : 10 May 2002

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

ECG: electrocardiogram, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, UNK: unknown.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 147
Sex/ Age/ Race:	Female/ 59/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	12 Dec 2000 - 03 May 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Fluindione, Spironolactone, Bromazepam, Trinitazidine, Oxygen, Diltiazem

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pain eye 眼痛	Mild	Possible	No	--- / 01 Dec 2000
2	GI dis 胃腸障害	Mild	Unlikely	No	04 Jan 2001 / ---
3	Pain back 背部痛	Mild	No	No	04 Jan 2001 / ---
4	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	06 Feb 2001 / 13 Feb 2001
5	Diarrhea 下痢	Moderate	No	No	15 Feb 2001 / 31 Mar 2001
6	Suicide attempt 過量服薬以外の自殺企図	Severe	Unlikely	Yes	03 May 2001 / 10 May 2001

Cause of death: Suicide attempt (過量服薬以外の自殺企図)

Date of death : 10 May 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 152
Sex/ Age/ Race:	Male/ 63/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	5 x 2.5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	30 Aug 2000 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Diabetes, Gastroesophageal reflux, Fibrosis, PHT
Concomitant Medication:	Mopral, Isoptin, Triatec, Lasilix, Hydrocortison, Glucor, Potassium chloride, Previscan, Dedrogyl, Sandocal "Novartis"

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pain skin 皮膚疼痛	Mild	Probable	No	--- / 03 Aug 2000
2	Cough inc 咳嗽増加	Severe	Unlikely	Yes	06 Oct 2000 / 20 Nov 2000
3	Dyspnea 呼吸困難	Severe	Unlikely	Yes	06 Oct 2000 / 20 Nov 2000
4	Lung dis 肺障害	Severe	No	Yes	06 Oct 2000 / 20 Nov 2000
5	Hernia ヘルニア	Moderate	No	Yes	14 Nov 2000 / 15 Nov 2000
6	Respirat dis 呼吸障害	Severe	No	Yes	27 Mar 2001 / 29 Mar 2001
7	Carcinoma GI 消化器癌	Severe	Unlikely	Yes	--- / 14 May 2001

Cause of death: Carcinoma GI (消化器癌)

Date of death : 14 May 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 171
Sex/ Age/ Race:	Male/ 55/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	Unknown/day, inhalation
Therapy duration:	06 Sep 2000 - 08 Jun 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Gout, Arterial hypertension, Sleep apnea
Concomitant Medication:	Furosemide, Digoxine, Acenocoumarol, Allopurinol, Prazosine, Oxygen, OPAP (?), Potassium chlorure

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pharyngitis 咽頭炎	Mild	Definite	No	06 Sep 2000 / 05 Dec 2000
2	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	06 Sep 2000 / 06 Mar 2001
3	Vasodilat 血管拡張	Mild	Definite	No	04 Oct 2000 / 06 Mar 2001
4	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	10 May 2001 / ---
5	Infect 感染	Severe	No	Yes	15 May 2001 / 15 Jun 2001

Cause of death: Infect (感染)

Date of death : 15 Jun 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 181
Sex/ Age/ Race:	Male/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	06 Jun 2000 - 09 Oct 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Acenocoumarol, Nifedipine, Lisinopril , Prednisolone, Citalopram, Omeprazole, Lorazepam, Magnesium, Allopurinol, Vit B1-6

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Flu synd インフルエンザ症候群	Mild	No	No	22 Jul 2000 / 06 Aug 2000
2	Flu synd インフルエンザ症候群	Mild	No	No	08 Oct 2000 / 15 Oct 2000
3	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	24 Sep 2001 / 09 Oct 2001
4	Shock ショック	Severe	No	Yes	09 Oct 2001 / 13 Oct 2001
5	Sepsis 敗血症	Severe	No	Yes	13 Oct 2001 / 13 Oct 2001

Cause of death: Sepsis (敗血症)

Date of death : 13 Oct 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 182
Sex/ Age/ Race:	Male/ 65/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	25 Apr 2000 - 13 Dec 2004
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Moxacef, Sintrom

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	10 Apr 2000 / 17 Apr 2000
2	Cough inc 咳嗽増加	Mild	No	No	25 Apr 2000 / 25 Apr 2000
3	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Probable	No	25 Apr 2000 / 29 Jun 2000
4	Diarrhea 下痢	Mild	Unlikely	No	25 Apr 2000 / 23 May 2000
5	Ischemia cerebr 脳虚血	Mild	No	Yes	26 Jun 2000 / 26 Jun 2000
6	Tooth dis 歯の障害	Mild	No	No	29 Jun 2000 / 06 Jul 2000
7	Ischemia cerebr 脳虚血	Moderate	No	No	30 Sep 2000 / 30 Sep 2000
8	Ischemia cerebr 脳虚血	Mild	No	Yes	12 Dec 2000 / 13 Dec 2000
9	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	27 Jan 2001 / 20 Feb 2001
10	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	No	20 Feb 2001 / ---
11	Aphasia 失語症	Mild	No	No	25 Sep 2002 / 25 Sep 2002
12	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	07 Feb 2003 / 15 Feb 2003
13	Fever 発熱	Moderate	No	Yes	01 Mar 2003 / 15 Mar 2003
14	Gastroenteritis 胃腸炎	Moderate	No	Yes	25 Nov 2003 / 28 Nov 2003
15	React aggrav 反応増悪	Moderate	No	Yes	25 Nov 2003 / 02 Dec 2003
16	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	13 Oct 2004 / 16 Oct 2004
17	Bronchitis 気管支炎	Severe	No	Yes	16 Oct 2004 / 22 Oct 2004
18	Pneumonia 肺炎	Severe	No	Yes	16 Nov 2004 / 13 Dec 2004

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
19	Sepsis 敗血症	Severe	No	Yes	13 Dec 2004 / 13 Dec 2004

Cause of death: Sepsis (敗血症)

Date of death : 13 Dec 2004

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 197
Sex/ Age/ Race:	Male/ 28/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	270 µg UNK, inhalation
Therapy duration:	UNK - 26 Sep 2003
Medical history:	Pulmonary hypertension, Right ventricular failure
Concomitant Medication:	Digoxin, Warfarin, Captopril, Sildenafil

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Syncope 失神	Severe	Unlikely	Yes	06 May 2001 / 06 May 2001
2	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	21 May 2001 / 09 Jul 2001
3	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	08 Nov 2001 / 07 Dec 2001
4	Syncope 失神	Moderate	Unlikely	Yes	--- / ---
5	Heart fail right うっ血性心不全	Mild	Unlikely	Yes	07 Apr 2003 / ---
6	Ascites 腹水	Severe	Unlikely	Yes	15 Aug 2003 / 29 Sep 2003
7	Headache 頭痛	Severe	Unlikely	Yes	15 Aug 2003 / 29 Sep 2003
8	Hyponatrem 低ナトリウム血症	Moderate	No	Yes	15 Aug 2003 / 29 Sep 2003

Cause of death: Congestive heart failure (うっ血性心不全)

Date of death : 29 Sep 2003

Relationship to study drug: Unlikely related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

UNK: unkown, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 218
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	6-7 x 5 µg up to 9 x 7.5 µg, inhalation
Therapy duration:	15 Feb 2001 - 26 Aug 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Raynaud's attacks, Skin calcifications, Dyspnea, Orthopnea, Mild asthma, Peripheral lung fibrosis, Right heart decompensation, Palpitations
Concomitant Medication:	Spironolactone, Furosemide, Acenocoumarol, Oxygen, Nitrazepam, Temazepam

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Bilirubinem ビリルビン血症	Mild	Unlikely	No	--- / ---
2	Dyspnea 呼吸困難	Mild	Unlikely	No	--- / ---
3	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
4	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	--- / ---
5	Headache 頭痛	Moderate	Unlikely	No	--- / ---
6	Insomnia 不眠症	Mild	Unlikely	No	--- / ---
7	Joint dis 関節障害	Moderate	No	No	--- / 13 Aug 2001
8	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Unlikely	No	01 Feb 2001 / ---
9	Lung dis 肺障害	Mild	Unlikely	No	13 Feb 2001 / ---
10	Injury accid 事故による外傷	Moderate	No	No	15 Mar 2001 / 14 May 2001
11	Hallucin 幻覚	Moderate	Unlikely	No	14 May 2001 / ---
12	Heart fail 心不全	Mild	Unlikely	Yes	27 Aug 2001 / 27 Aug 2001
13	Hyponatrem 低ナトリウム血症	Mild	Unlikely	Yes	27 Aug 2001 / 27 Aug 2001
14	Kidney fail 腎不全	Mild	Unlikely	Yes	27 Aug 2001 / 27 Aug 2001

Cause of death: Heart fail (心不全)

Date of death : 27 Aug 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 385
Sex/ Age/ Race:	Female/ 65/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	22 Jun 2000 - 06 Mar 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Historical condition, Chronic thromboembolic PHT, Thromboendarterectomy
Concomitant Medication:	Marcoumar, Aldactone, Lemoxine, Burinex, Oxygen, Folic acid

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Asthenia 無力症	Mild	Possible	No	--- / 15 Jun 2000
2	Dry mouth 口内乾燥	Mild	Probable	No	--- / ---
3	Pain bone 骨痛	Mild	Definite	No	--- / ---
4	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	20 Oct 2000 / 27 Oct 2000
5	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	15 Dec 2000 / 15 Jan 2001
6	Fibrillat atr 心房細動	Moderate	No	Yes	15 Dec 2000 / ---
7	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	15 Dec 2000 / ---
8	Pneumonia 肺炎	Severe	No	Yes	06 Feb 2001 / 06 Mar 2001
9	Vomit 嘔吐	Severe	Unlikely	Yes	24 Feb 2001 / ---

Cause of death: Congestive heart failure（うっ血性心不全）

Date of death : 07 Mar 2001

Relationship to study drug: Not related

Death is not included in the AE and SAE tables but analyzed separately.

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-15 死亡例の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 444
Sex/ Age/ Race:	Male/ 28/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	7 x 5 µg, inhalation
Therapy duration:	UNK - 17 Feb 2003
Medical history:	Pulmonary hypertension, Thromboendarterectomy of Pulmonary artery, Cardiac failure, Cardiovascular disorder, Circulation insufficiency
Concomitant Medication:	Furosemide, Clexane, Hydrochlorothiazid

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Vasodilat 血管拡張	Mild	Possible	No	--- / ---
2	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	16 Jan 2002 / ---
3	Heart fail 心不全	Mild	No	No	16 Jan 2002 / ---
4	Heart fail 心不全	Moderate	No	No	--- / ---
5	Rash 発疹	Mild	Possible	No	20 Feb 2002 / ---
6	Skin dis 皮膚障害	Mild	Possible	No	15 Jun 2002 / ---
7	Ascites 腹水	Moderate	No	Yes	15 Sep 2002 / 22 Feb 2003
8	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	15 Sep 2002 / 22 Feb 2003
9	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	Yes	15 Sep 2002 / 22 Feb 2003
10	Edema 浮腫	Severe	No	Yes	19 Feb 2003 / 22 Feb 2003
11	Respirat dis 呼吸障害	Severe	No	Yes	19 Feb 2003 / 22 Feb 2003
12	Shock ショック	Severe	No	Yes	19 Feb 2003 / 22 Feb 2003

Cause of death: Edema (浮腫), Respirat dis (呼吸障害), Shock (ショック)

Date of death : 22 Feb 2003

UNK: unknown, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Section 11.1, 11.2, Table 4, Table 52, Appendix 13.2.8 Listing 3

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細

Study No.: 303045		Subject ID: 90			
Sex/ Age/ Race:		Male/ 51/ Caucasian			
Treatment group:		Iloprost			
Dose, Route:		6 x 5 µg/day, inhalation			
Therapy duration:		17 Feb 2000 -			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		Warfarin			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Flu synd インフルエンザ症候群	Mild	No	No	07 Feb 2000 / 11 Feb 2000
2	Headache 頭痛	Mild	No	Yes	01 Aug 2000 / 14 Sep 2000
3	Hem subarachnoid くも膜下出血	Severe	Unlikely	Yes	01 Aug 2000 / 14 Sep 2000
4	Vomit 嘔吐	Mild	No	Yes	01 Aug 2000 / 14 Sep 2000
5	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	05 Feb 2001 / 15 Mar 2001
6	Hepatomegaly 肝腫大	Mild	No	No	05 Feb 2001 / 15 Mar 2001
7	Syncope 失神	Mild	No	Yes	20 Aug 2002 / 20 Aug 2002

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045		Subject ID: 91			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 60/ Caucasian			
Treatment group:		Placebo			
Dose, Route:		45 µg/day, inhalation			
Therapy duration:		15 Mar 2000 -			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		Digitalis, Warfarin, Canrenone, Allopurinol			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Dyspnea 呼吸困難	Mild	No	No	15 Sep 2000 / 04 Dec 2000
2	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	26 Feb 2001 / 03 Mar 2001
3	Gout 痛風	Mild	No	Yes	15 Mar 2001 / 31 Mar 2001
4	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	15 Mar 2002 / ---
5	Injury accid 事故による外傷	Moderate	No	Yes	15 Apr 2002 / ---
6	Anemia 貧血	Moderate	No	Yes	11 Oct 2004 / 23 Oct 2004
7	Carcinoma GI 消化器癌	ND/ UNK/ NA	No	Yes	22 Oct 2004 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event, ND/UNK/NA: not done/ unknown/ not available.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 92
Sex/ Age/ Race:	Male/ 64/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	9 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	03 May 2000 -
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Warfarin, Digitalis, Triazolam, Terazosin, Alprazolam, Furosemide, Oxygen

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hem subarachnoid くも膜下出血	Mild	No	Yes	19 Jun 2000 / 02 Nov 2000
2	Dyspnea 呼吸困難	Mild	No	No	15 Oct 2001 / 13 May 2002
3	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	No	18 Apr 2002 / 15 Nov 2002
4	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	15 Apr 2004 / 03 May 2004

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 94
Sex/ Age/ Race:	Male/ 69/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	9 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	28 Jun 2000 - 24 Apr 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Furosemide, Spironolactone, Allopurinol, Digoxin, Carbonic anhydrase inhib.

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Bilirubinem ビリルビン血症	Mild	No	No	--- / 01 Jun 2000
2	Creatinine inc クレアチニン増加	Mild	No	No	--- / 01 Jun 2000
3	Phosphatase alk inc アルカリホスファターゼ増加	Mild	No	No	--- / 01 Jun 2000
4	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	No	No	--- / ---
5	Arrhythmia 不整脈	Mild	No	No	28 Jun 2000 / 28 Jun 2000
6	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	20 Sep 2000 / 27 Sep 2000
7	Orthopnea 起坐呼吸	Mild	No	No	20 Sep 2000 / 27 Sep 2000
8	Dyspnea 呼吸困難	Mild	No	Yes	27 Sep 2000 / 13 Oct 2000
9	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	Yes	27 Sep 2000 / 13 Oct 2000
10	Weight inc 体重増加	Mild	No	Yes	27 Sep 2000 / 13 Oct 2000
11	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	Yes	24 Nov 2000 / 14 Dec 2000
12	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	24 Nov 2000 / 14 Dec 2000
13	Weight inc 体重増加	Mild	No	Yes	24 Nov 2000 / 14 Dec 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 97
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	---, inhalation
Therapy duration:	17 Aug 2000 - 29 Oct 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Canrenone, Furosemide, L-Thyroxin, Allopurinol, Polase (K+), Ranitidine, Coumadin, Oxygen, Tavor

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	React aggrav 反応増悪	Severe	Unlikely	Yes	15 Aug 2000 / ---
2	Effus pleural 胸水	Severe	Unlikely	Yes	15 Aug 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 98			
Sex/ Age/ Race:	Female/ 70/ Caucasian			
Treatment group:	Placebo			
Dose, Route:	30 µg UNK, inhalation			
Therapy duration:	Oct 2000 - 14 Jun 2004			
Medical history:	Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:	UNK			
No. Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1 Carcinoma breast 乳癌	Severe	No	Yes	16 Jan 2004 / 19 Jan 2004

UNK: unknown, HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045		Subject ID: 99			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 61/ Caucasian			
Treatment group:		Placebo			
Dose, Route:		2.5 µg 7 x/day, inhalation			
Therapy duration:		21 Dec 2000 - 08 Jul 2001			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		Enapren, Lanitop, Zantac, Lasitone, Zyloric, Lasix, Coumarin			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Dyspnea 呼吸困難	Severe	Unlikely	Yes	02 Dec 2000 / 15 Jan 2001
2	Hypoxia 低酸素症	Severe	Unlikely	Yes	02 Dec 2000 / 15 Jan 2001
3	Dyspnea 呼吸困難	Mild	No	No	28 Apr 2001 / ---
4	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	28 Apr 2001 / ---
5	WBC abnorm WBC 異常	Mild	No	No	05 Jun 2001 / 11 Jun 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045		Subject ID: 101			
Sex/ Age/ Race:		Male/ 59/ Caucasian			
Treatment group:		Placebo			
Dose, Route:		9 x 5 µg/day, inhalation			
Therapy duration:		12 Apr 2000 - 17 Nov 2000			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		Acenocoumarol, Allopurinol, Oxygen			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Edema 浮腫	Moderate	ND/ UNK/ NA	Yes	21 Mar 2000 / 26 Mar 2000
2	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	ND/ UNK/ NA	Yes	05 Nov 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 102			
Sex/ Age/ Race:	Female/ 69/ Caucasian			
Treatment group:	Placebo			
Dose, Route:	30 µg/day, inhalation			
Therapy duration:	08 Jun 2000 - 16 Jul 2003			
Medical history:	Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:	Coumadine, Lasix, Antra, Zyloric			
No. Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1 Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	No	10 Oct 2001 / 15 Jun 2002
2 Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	No	15 Oct 2002 / ---
3 Pain chest 胸痛 NEC	Moderate	No	No	15 Oct 2002 / ---
4 Pneumonia 肺炎	Moderate	ND/ UNK/ NA	Yes	16 Jul 2003 / 23 Aug 2003

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 103
Sex/ Age/ Race:	Male/ 52/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	14 Jun 2000 -
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Digitalis, Furosemide, Allopurinolo, Acenocoumarol

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Bilirubinem ビリルビン血症	Mild	No	No	13 Jun 2000 / 13 Jun 2000
2	Flutter atr 心房粗動	Mild	No	Yes	09 Sep 2001 / 09 Sep 2001
3	Flutter atr 心房粗動	Mild	No	No	17 Dec 2002 / 17 Dec 2002

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 108
Sex/ Age/ Race:	Female/ 47/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	9 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	--- - 15 Sep 01
Medical history:	Pulmonary hypertension, Worsening of right heart failure
Concomitant Medication:	Digitalis, Warfarin, Furosemide, Canreonato-K, KCl, Fluoxetine, Allopurinol, Senna, O_2

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Heart fail 心不全	Moderate	No	Yes	18 Jan 01 / ---
2	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	Yes	--- / 15 Mar 01
3	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	No	01 Sep 01 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045		Subject ID: 119			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 60/ Caucasian			
Treatment group:		Placebo			
Dose, Route:		9 x 5 µg/day, inhalation			
Therapy duration:		16 Mar 2000 - 10 Jan 2005			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		Tracleer, Digoxin, Oxygen, Sintrom			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Necro bone 骨壊死	Moderate	No	No	04 Dec 2002 / 15 Mar 2003
2	Insomnia 不眠症	Mild	No	No	15 Mar 2003 / ---
3	Cardiovasc dis 心血管障害	Moderate	No	No	31 Mar 2003 / ---
4	Depression うつ病	Severe	No	No	15 Apr 2004 / ---
5	Cataract NOS 白内障	Severe	No	No	05 May 2004 / 15 May 2004
6	React aggrav 反応増悪	Severe	No	Yes	10 Jan 2005 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 121
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	28 Dec 2001 -
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Acenocoumarol, Diltiazem, Furosemide

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pain back 背部痛	Mild	No	No	09 Jan 2001 / 09 Jan 2001
2	Infect urin tract 尿路感染	Mild	No	No	13 Jan 2001 / 20 Jan 2001
3	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	21 Feb 2001 / 05 Mar 2001
4	Hypertens 高血圧	Mild	No	No	01 Mar 2001 / ---
5	Deaf 難聴	Moderate	No	No	15 Jun 2001 / ---
6	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	No	Yes	28 Dec 2001 / 04 Jan 2002
7	Abscess 膿瘍	Severe	No	Yes	12 May 2002 / 08 Jul 2002
8	Glaucoma 緑内障	Moderate	Unlikely	No	26 Oct 2003 / 24 Jan 2005
9	Vasc dis 血管障害	Moderate	Possible	No	26 Oct 2003 / 19 Aug 2004
10	Glaucoma 緑内障	Moderate	No	Yes	24 Jan 2005 / 03 Feb 2005

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045		Subject ID: 126			
Sex/ Age/ Race:		Male/ 45/ Caucasian			
Treatment group:		Iloprost			
Dose, Route:		30 µg/day, inhalation			
Therapy duration:		14 Feb 2001 -			
Medical history:		Pulmonary hypertension, Right ventricular failure			
Concomitant Medication:		Sildenafil, Torasemide, Digoxin			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Heart fail right うっ血性心不全	Mild	No	No	15 Dec 2001 / 15 Jun 2002
2	Hyperuricem 高尿酸血症	Moderate	No	No	30 Jun 2002 / ---
3	Hemoptysis 喀血	Mild	No	Yes	15 Feb 2003 / 17 Feb 2003
4	React aggrav 反応増悪	Moderate	No	No	10 May 2004 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 134
Sex/ Age/ Race:	Female/ 65/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	30 µg/day, inhalation
Therapy duration:	31 May 2000 - 29 Mar 2002
Medical history:	Pulmonary hypertension, Stripping varicosis of lower limb, Benign anal tumor, Fibroid
Concomitant Medication:	Spironolactone, Furosemide, Acenocoumarol, Flavonoides, Dydrogesterone, 17 beta estradiol, Bromazepam, Oxazepam, Fluoxetine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pain thor 胸郭痛	Mild	No	No	31 May 2000 / 20 Mar 2001
2	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Definite	No	20 Sep 2000 / 27 Nov 2001
3	Pain throat 咽喉痛	Mild	Definite	No	01 Nov 2000 / 27 Nov 2001
4	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	15 Mar 2001 / ---
5	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	28 Mar 2002 / 22 Apr 2002

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 135
Sex/ Age/ Race:	Female/ 69/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	07 Jun 2000 - 22 Jun 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Furosemide, Aldactone, Coumadin, Stilnox/ SCH, Clobutinol, Levothyroxine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pain chest 胸痛 NEC	Moderate	No	No	06 Jul 2000 / 30 Nov 2000
2	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	No	No	06 Jul 2000 / 30 Nov 2000
3	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	07 Jul 2000 / 30 Nov 2000
4	Malaise 倦怠感	Mild	No	No	07 Jul 2000 / 30 Nov 2000
5	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	15 Nov 2000 / 15 Nov 2000
6	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	15 Nov 2000 / 07 Mar 2001
7	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Definite	No	02 Dec 2000 / 22 Jun 2001
8	Dry mouth 口内乾燥	Mild	Possible	No	02 Dec 2000 / 11 Jun 2001
9	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	11 Jun 2001 / 28 Jun 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NEC: not elsewhere classified, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045		Subject ID: 136			
Sex/ Age/ Race:		Female/ 47/ Caucasian			
Treatment group:		Placebo			
Dose, Route:		30 µg/day, inhalation			
Therapy duration:		18 May 2000 - 13 Jun 2000			
Medical history:		Pulmonary hypertension			
Concomitant Medication:		No Concomitant Medication			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	React aggrav 反応増悪	Severe	No	Yes	15 May 2000 / 23 Jun 2000
2	Headache 頭痛	Mild	Definite	No	19 May 2000 / ---
3	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	19 May 2000 / ---
4	Kidney func abnorm 腎機能異常	Severe	No	No	14 Jun 2000 / ---
5	Thrombocytopenia 血小板減少症	Moderate	No	No	14 Jun 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 137			
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian			
Treatment group:	Iloprost			
Dose, Route:	8 x 5 µg/day, inhalation			
Therapy duration:	08 Feb 2001 - 19 Apr 2004			
Medical history:	Pulmonary hypertension, Cervical dysplasia			
Concomitant Medication:	No Concomitant Medication, Unknown			
No. Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1 Cervix dis 子宮頚部障害	Moderate	No	Yes	15 Sep 2000 / 09 Apr 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 141
Sex/ Age/ Race:	Female/ 43/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	Unknown µg/day, inhalation
Therapy duration:	14 Jul 2000 -
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Unknown

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Asthenia 無力症	Moderate	Definite	No	18 Jul 2000 / 18 Oct 2000
2	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Definite	No	18 Jul 2000 / 18 Oct 2000
3	Trismus 開口障害	Moderate	Definite	No	18 Jul 2000 / 18 Oct 2000
4	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Possible	No	18 Jul 2000 / 18 Oct 2000
5	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	No	No	11 Aug 2000 / 28 Feb 2003
6	Bronchitis 気管支炎	Mild	Possible	No	12 Oct 2000 / 18 Oct 2000
7	Depression うつ病	Severe	No	No	15 Jan 2001 / 24 Jan 2001
8	Depression うつ病	Severe	No	Yes	25 Jan 2001 / 02 Feb 2001
9	Depression うつ病	Severe	No	No	03 Feb 2001 / 15 May 2001
10	Depression うつ病	Moderate	No	No	15 May 2001 / 26 Apr 2002
11	Headache 頭痛	Mild	Definite	No	18 Jul 2001 / 30 Sep 2003
12	Asthenia 無力症	Moderate	No	No	15 Aug 2001 / 28 Feb 2003
13	Vasc dis periph 末梢血管障害	Mild	No	No	15 Feb 2002 / 14 Oct 2002
14	Depression うつ病	Mild	No	No	27 Apr 2002 / ---
15	Nausea 悪心	Mild	Definite	No	13 Jul 2002 / 28 Feb 2003
16	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	13 Jul 2002 / 28 Feb 2003
17	Vasodilat 血管拡張	Mild	Definite	No	13 Jul 2002 / 28 Feb 2003
18	Heart fail right うっ血性心不全	Moderate	No	No	14 Oct 2002 / 28 Feb 2003

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 142
Sex/ Age/ Race:	Male/ 67/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	9 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	30 Jul 2000 - 10 Jun 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Embolism, PHT, Chronic thromboembolic disease, Diabetes mellitus
Concomitant Medication:	Glibenclamide, Fluindione, Allopurinol, Oxygen, Furosemide, DI-Antalvic, Acarbose

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Definite	No	30 Jun 2000 / 09 Oct 2000
2	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	No	No	01 Jul 2000 / 09 Oct 2000
3	Vertigo 回転性めまい	Mild	No	No	01 Jul 2000 / 27 May 2001
4	Hypernatrem 高ナトリウム血症	Mild	No	No	03 Aug 2000 / 09 Oct 2000
5	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	04 Aug 2000 / 15 Jan 2001
6	Gout 痛風	Moderate	No	No	03 Jan 2001 / 17 Apr 2001
7	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Possible	No	15 Jan 2001 / 10 Jun 2001
8	Malaise 倦怠感	Moderate	No	No	16 Apr 2001 / 16 Apr 2001
9	Gout 痛風	Mild	No	No	23 Apr 2001 / ---
10	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	27 May 2001 / 28 Jun 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 146
Sex/ Age/ Race:	Female/ 66/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	27 Sep 2000 - 18 Dec 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Fluindione, Diltiazem, Isosorbide dinitrate, Oxygen, Paracetamol W/ Propoxyphene, Helicidine

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Possible	No	15 Oct 2000 / 02 Dec 2000
2	Cough inc 咳嗽増加	Severe	Possible	No	02 Dec 2000 / 15 Feb 2001
3	React aggrav 反応増悪	Severe	Unlikely	Yes	20 Dec 2000 / 19 Jan 2001
4	Surgery 外科手術	ND/ UNK/ NA	No	Yes	19 Jan 2001 / 19 Jan 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 149
Sex/ Age/ Race:	Female/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	12 Apr 2000 - 22 Jul 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	None

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hypotens 低血圧 NOS	Mild	Probable	No	11 Apr 2000 / 11 Apr 2000
2	Hypotens 低血圧 NOS	Mild	Probable	No	12 Apr 2000 / 12 Apr 2000
3	Anemia 貧血	Mild	No	No	10 May 2000 / 26 Jul 2000
4	Epistaxis 鼻出血	Mild	Unlikely	No	09 Jul 2000 / 09 Jul 2000
5	Cough inc 咳嗽増加	Mild	Probable	No	15 Jul 2000 / 15 Aug 2000
6	Esophagitis 食道炎	Mild	No	No	15 Jul 2000 / 15 Aug 2000
7	Anemia 貧血	Moderate	No	Yes	27 Jul 2000 / 28 Jul 2000
8	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	No	No	29 Mar 2001 / 12 Apr 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 150
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	19 May 2000 - 25 Sep 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension, Severe PHT
Concomitant Medication:	Corvasal, Lasilix, KCL, Mopral, Oxygen, Heparin, Duphalac/ SCH, Previscan

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cough inc 咳嗽増加	Mild	No	No	20 May 2000 / 07 Oct 2000
2	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	21 May 2000 / 28 May 2000
3	Respirat dis 呼吸障害	Severe	Probable	Yes	06 Oct 2000 / ---
4	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	No	No	07 Oct 2000 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 158
Sex/ Age/ Race:	Female/ 54/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	12 Oct 2000 - 09 Sep 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Epilepsy, Anxiety, Transient mild alcohol abuse
Concomitant Medication:	Depamide, Anafranil, Lexomil, Sintrom, Gardenal, Vasten, Lasilix, Lovenox, Oxygenotherapy, Diffu-K

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Vasodilat 血管拡張	Mild	Probable	No	15 Aug 2000 / 19 Mar 2001
2	Diarrhea 下痢	Mild	Probable	No	15 Sep 2000 / 11 Oct 2000
3	Phosphatase alk inc アルカリホスファターゼ増加	Moderate	No	No	10 Oct 2000 / 10 Oct 2000
4	Alcohol intoler アルコール不耐性	Moderate	No	Yes	05 Jan 2001 / 08 Jan 2001
5	Neurosis 神経症	Severe	No	Yes	08 Aug 2001 / 07 Sep 2001
6	Epistaxis 鼻出血	Mild	No	No	01 Nov 2001 / 01 Nov 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 161
Sex/ Age/ Race:	Female/ 59/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	07 Jun 2000 - 27 Mar 2002
Medical history:	Pulmonary hypertension, Angina pectoris, Gastric ulcer
Concomitant Medication:	Mopral, Previscan, Piracetam, Aprovel, Zopiclone, BI-Tildiem, Atarax / CAN, Trinipatch

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Injury accid 事故による外傷	Moderate	No	Yes	13 Sep 2000 / ---
2	Bone fracture 骨折（自然骨折を除く）	Severe	No	Yes	13 Sep 2000 / ---
3	Hypoxia 低酸素症	Moderate	Possible	No	15 Sep 2000 / 10 Apr 2001
4	Anemia 貧血	Moderate	No	Yes	22 Sep 2000 / 24 Sep 2000
5	Diarrhea 下痢	Mild	Unlikely	No	05 Jan 2001 / 06 Jan 2001
6	Dyspnea 呼吸困難	Mild	Unlikely	Yes	10 Apr 2001 / 12 Apr 2001
7	Bone fracture 骨折（自然骨折を除く）	Moderate	No	Yes	14 Apr 2001 / 16 Jun 2001
8	Bone fracture 骨折（自然骨折を除く）	Severe	No	Yes	19 Sep 2001 / 15 Nov 2001
9	Hypoxia 低酸素症	Moderate	No	No	13 Dec 2001 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 167
Sex/ Age/ Race:	Male/ 66/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	31 Aug 2000 - 06 Feb 2003
Medical history:	Pulmonary hypertension, Chronic pulmonary embolism, Protein (C and/ or S) deficiency, Splenectomy, Thrombocytopenia
Concomitant Medication:	Hydrea, Digoxin, Warfarin, Aldalix, Lasilix, Zyloric, Zoltum

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Trismus 開口障害	Mild	Definite	No	15 Jul 2000 / 29 Sep 2000
2	Thrombophleb superfic 表在性血栓性静脈炎	Moderate	No	No	25 Sep 2000 / 30 Nov 2000
3	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	30 Nov 2000 / 30 Nov 2000
4	Emb pulm 肺塞栓症	Severe	No	Yes	25 Dec 2000 / 07 Jan 2001
5	Kidney fail 腎不全	Severe	No	Yes	28 Dec 2000 / 07 Jan 2001
6	Inject site react 注射部位反応	Moderate	No	No	09 Mar 2001 / 26 Sep 2001
7	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Definite	No	09 Mar 2001 / 26 Sep 2001
8	Bronchitis 気管支炎	Moderate	No	No	18 May 2001 / 26 May 2001
9	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	Unlikely	No	15 Oct 2001 / 15 Sep 2002
10	Cramps muscle 筋痙攣	Mild	Unlikely	No	12 Mar 2002 / ---
11	Pruritus そう痒症 NOS	Mild	Unlikely	No	15 Sep 2002 / ---
12	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	No	Yes	09 Jan 2003 / 18 Feb 2003

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 177
Sex/ Age/ Race:	Female/ 60/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	Inhalation
Therapy duration:	26 Jul 2000 - 01 Aug 2000
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Losec mups, L-Thyroxin "Henning george", Lipanthyl, Noctamid, Capoten, Burinex, Flixotide "Glaxo", Marcumar

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Nausea 悪心	Moderate	Possible	No	15 Jul 2000 / ---
2	Pain abdo 腹痛	Moderate	No	No	15 Jul 2000 / ---
3	Anxiety 不安	Moderate	Unlikely	No	25 Jul 2000 / 26 Jul 2000
4	Constip 便秘	Mild	Unlikely	No	25 Jul 2000 / ---
5	Kidney func abnorm 腎機能異常	Mild	Unlikely	No	26 Jul 2000 / ---
6	Liver damage 肝損傷	Mild	Unlikely	No	26 Jul 2000 / ---
7	React aggrav 反応増悪	Severe	Probable	Yes	26 Jul 2000 / 15 Aug 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 178
Sex/ Age/ Race:	Male/ 37/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	15 µg unknown, inhalation
Therapy duration:	09 Nov 2001 - 22 May 2005
Medical history:	Pulmonary hypertension, Edema NOS
Concomitant Medication:	Marcumar, Burinex, Spironolactone

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Hepatomegaly 肝腫大	Moderate	ND/ UNK/ NA	No	01 Apr 2000 / 30 Jun 2000
2	Rash 発疹	Moderate	Unlikely	No	15 Apr 2000 / ---
3	Eczema 湿疹	Moderate	No	No	01 May 2000 / 02 Jun 2000
4	Bradycardia 徐脈	Moderate	ND/ UNK/ NA	No	02 May 2000 / 02 May 2000
5	Hypertens 高血圧	Moderate	Possible	No	02 May 2000 / 02 May 2000
6	React aggrav 反応増悪	Moderate	No	Yes	03 May 2000 / 02 Jun 2000
7	Dyspepsia 消化不良	Moderate	Unlikely	No	22 May 2000 / 15 Jul 2000
8	Eczema 湿疹	Mild	No	No	02 Jun 2000 / ---
9	React aggrav 反応増悪	Moderate	No	No	02 Jun 2000 / 22 Feb 2002
10	Ecchymosis 斑状出血	Severe	Unlikely	No	14 Jul 2000 / 15 Aug 2000
11	Hypotens 低血圧 NOS	Moderate	Unlikely	No	15 Jul 2000 / 15 Jul 2000
12	Syncope 失神	Moderate	No	No	25 Aug 2000 / 25 Aug 2000
13	Allerg react アレルギー反応	Mild	Unlikely	No	25 Sep 2000 / 27 Sep 2000
14	Infect 感染	Mild	No	No	07 Oct 2000 / 10 Oct 2000
15	Malaise 倦怠感	Moderate	No	No	07 Oct 2000 / 09 Oct 2000
16	Rash 発疹	Mild	Possible	No	15 Oct 2000 / ---
17	Coagul time inc 凝固時間延長	Mild	No	No	15 Jan 2001 / 31 Jan 2001
18	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	Possible	No	15 Mar 2001 / ---
19	Fever 発熱	Severe	No	No	08 May 2001 / 19 May 2001

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
20	WBC abnorm WBC異常	Moderate	No	No	08 May 2001 / 19 May 2001
21	Arthritis 関節炎	Severe	No	No	15 Oct 2001 / 09 Nov 2001
22	Polycythemia 赤血球増加症	Moderate	Unlikely	No	09 Nov 2001 / 13 Jun 2003
23	Hyperventil 過換気	Moderate	No	No	04 Jun 2002 / 04 Jun 2002
24	Pain extreme 四肢痛	Moderate	No	No	15 Mar 2003 / ---
25	Vein varicose 静脈瘤	Moderate	No	No	15 Mar 2003 / ---
26	Polycythemia 赤血球増加症	Mild	Unlikely	No	19 Sep 2003 / 22 Nov 2003
27	Cellulitis 蜂巣炎	Severe	Unlikely	Yes	05 Oct 2003 / 05 Dec 2003
28	Sepsis 敗血症	Severe	No	Yes	05 Oct 2003 / 23 Nov 2003
29	Palpitat 動悸	Mild	Unlikely	No	14 Dec 2004 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 179
Sex/ Age/ Race:	Female/ 65/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	5 x 30 µg/day, inhalation
Therapy duration:	15 Jun 2000 - 26 Mar 2001
Medical history:	Pulmonary hypertension, Secondary polycythemia, Liver stasis, Renal failure
Concomitant Medication:	Marevan, Lasix, Diazepam, Flixotide, Duovent, Oxygen, Oxis, Cordarone

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Sleep dis 睡眠障害	Moderate	Unlikely	No	01 Jun 2000 / ---
2	Dyspnea 呼吸困難	Severe	No	No	15 Jun 2000 / ---
3	Sleep dis 睡眠障害	Moderate	Unlikely	No	15 Jun 2000 / ---
4	Heart fail right うっ血性心不全	Severe	Unlikely	Yes	30 Jun 2000 / 07 Sep 2000
5	Fibrillat atr 心房細動	Severe	Unlikely	Yes	25 Jul 2000 / 25 Jul 2000

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 180
Sex/ Age/ Race:	Female/ 62/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	UNK, inhalation
Therapy duration:	27 Jul 2000 - 28 Mar 2002
Medical history:	Pulmonary hypertension
Concomitant Medication:	Gliclazide, D-Penicillamine, Bisoprolol, Cerivastatin sodium, Oxygen, Warfarin, Isosorbide dinitrate, Furosemide, Beraprost, Dafalgan, Rhinocort aqua, Primperan, Motilium instant, Imodium instant

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Headache 頭痛	Moderate	Definite	No	27 Jul 2000 / 28 Dec 2001
2	Taste pervers 味覚倒錯	Moderate	Definite	No	27 Jul 2000 / 01 Oct 2000
3	Vasodilat 血管拡張	Moderate	Definite	No	27 Jul 2000 / 28 Dec 2001
4	Arthralgia 関節痛	Mild	Definite	No	30 Jul 2000 / 15 Nov 2000
5	Edema periph 末梢性浮腫	Mild	Unlikely	No	06 Aug 2000 / 07 Aug 2000
6	Vasodilat 血管拡張	Mild	Unlikely	No	06 Aug 2000 / 07 Aug 2000
7	Cramps muscle 筋痙攣	Mild	Unlikely	No	07 Aug 2000 / 07 Aug 2000
8	Taste pervers 味覚倒錯	Mild	Definite	No	02 Oct 2000 / 28 Mar 2002
9	Flu synd インフルエンザ症候群	Mild	No	No	21 Oct 2000 / 30 Oct 2000
10	Bronchitis 気管支炎	Mild	No	No	24 Oct 2000 / 30 Oct 2000
11	Abscess periodont 歯周膿瘍	Moderate	No	No	17 Jan 2001 / 27 Jan 2001
12	Esophagitis 食道炎	Mild	No	No	18 Jan 2001 / 22 Jan 2001
13	Infect upper resp 上気道感染	Mild	No	No	24 Jan 2001 / 15 Feb 2001
14	Epistaxis 鼻出血	Mild	No	No	15 Feb 2001 / ---
15	Phleb 静脈炎	Severe	No	No	30 Jun 2001 / 22 Nov 2001
16	Trismus 開口障害	Moderate	Definite	No	15 Aug 2001 / 15 Mar 2002
17	React aggrav 反応増悪	Severe	Probable	No	15 Nov 2001 / 25 Mar 2002

2.7.6 個々の試験のまとめ

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
18	Pain abdo 腹痛	Severe	Unlikely	No	15 Dec 2001 / 26 Mar 2002
19	Headache 頭痛	Severe	Unlikely	No	28 Dec 2001 / 28 Mar 2002
20	Vasodilat 血管拡張	Severe	Unlikely	No	28 Dec 2001 / 28 Mar 2002
21	Person dis 人格障害	Moderate	No	No	30 Dec 2001 / 15 Mar 2002
22	Diarrhea 下痢	Moderate	Unlikely	No	15 Jan 2002 / 15 Mar 2002
23	Malaise 倦怠感	Severe	No	No	15 Jan 2002 / 15 Mar 2002
24	Rhinitis 鼻炎	Moderate	No	No	15 Jan 2002 / 15 Feb 2002
25	React aggrav 反応増悪	Severe	No	Yes	25 Mar 2002 / 30 Mar 2002
26	Headache 頭痛	Mild	Unlikely	No	28 Mar 2002 / ---

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 194
Sex/ Age/ Race:	Male/ 34/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	03 Jan 2001 -
Medical history:	Pulmonary hypertension, Mild pulmonary infections, Childhood asthma, TIA, Polycythemia, Familial PHT, Pneumothorax, Pneumonia, Pleuritic chest pain
Concomitant Medication:	ASS, Oxygen, Etizem, ASA

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Pneumonia 肺炎	Mild	Possible	No	16 Apr 2001 / 24 Apr 2001
2	Pneumonia 肺炎	Mild	Possible	No	06 Jun 2001 / 13 Jun 2001
3	Pneumonia 肺炎	Severe	Possible	Yes	22 Oct 2001 / 31 Oct 2001
4	Pneumonia 肺炎	Mild	Possible	No	13 Nov 2001 / 15 Nov 2001
5	Cough inc 咳嗽増加	Mild	No	No	26 Dec 2002 / 02 Jan 2003
6	Hemoptysis 喀血	Mild	No	No	15 Jun 2003 / 15 Jun 2003
7	Hemoptysis 喀血	Mild	No	No	15 Jul 2003 / 15 Jul 2003

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045		Subject ID: 220			
Sex/ Age/ Race:		Male/ 58/ Caucasian			
Treatment group:		Iloprost			
Dose, Route:		7-8 x 5 µg/day, inhalation			
Therapy duration:		28 Feb 2001 - 29 May 2001			
Medical history:		Pulmonary hypertension, Circulatory collapse			
Concomitant Medication:		Acenocoumarol, Trazolan			
No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Shock ショック	Severe	Possible	Yes	27 Apr 2001 / 27 Apr 2001

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 386
Sex/ Age/ Race:	Female/ 70/ Caucasian
Treatment group:	Iloprost
Dose, Route:	6 x 5 µg/day, inhalation
Therapy duration:	14 Feb 2001 - 26 Apr 2005
Medical history:	Pulmonary hypertension, Chronic asthmatic bronchitis, Secondary cyanosis desaturation
Concomitant Medication:	Digoxine, Cordarone, Warfarin, Betaserc, Adalat, Oxygen, Halcion, Diamicron

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Liver damage 肝損傷	Moderate	Unlikely	No	12 Feb 2001 / ---
2	WBC abnorm WBC 異常	Mild	Unlikely	No	12 Feb 2001 / 16 Mar 2001
3	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	16 Feb 2001 / 15 Mar 2001
4	Pruritus そう痒症 NOS	Moderate	No	No	15 Mar 2001 / ---
5	WBC abnorm WBC 異常	Mild	Unlikely	No	16 Mar 2001 / 03 Aug 2001
6	Alopecia 脱毛症	Mild	No	No	15 Apr 2001 / 15 Jul 2001
7	Arthralgia 関節痛	Moderate	Probable	No	15 Apr 2001 / ---
8	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	15 Apr 2001 / 03 Aug 2001
9	Infect upper resp 上気道感染	Moderate	No	No	15 Apr 2001 / 15 May 2001
10	Dizziness 浮動性めまい	Moderate	Possible	No	15 May 2001 / ---
11	Edema periph 末梢性浮腫	Severe	Unlikely	No	03 Aug 2001 / 03 Dec 2001
12	Infect 感染	Moderate	No	No	15 Aug 2001 / 15 Nov 2001
13	Bronchitis 気管支炎	Severe	Unlikely	Yes	08 Dec 2001 / 15 Jan 2002
14	Edema periph 末梢性浮腫	Severe	Unlikely	No	08 Dec 2001 / 16 Sep 2003
15	Hyperthyr 甲状腺機能亢進症	Mild	Unlikely	No	24 Sep 2002 / 22 Jul 2003
16	Palpitat 動悸	Mild	Possible	No	22 Apr 2003 / ---
17	Tremor 振戦	Mild	Unlikely	No	22 Apr 2003 / 15 Dec 2003
18	Voice alterat 音声変調	Mild	Possible	No	22 Apr 2003 / ---

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
19	Hyperthyr 甲状腺機能亢進症	Moderate	Probable	No	22 Jul 2003 / 23 Dec 2003
20	Edema periph 末梢性浮腫	Moderate	Unlikely	No	16 Sep 2003 / 23 Dec 2003
21	Pain throat 咽喉痛	Mild	No	No	23 Nov 2003 / ---
22	Trismus 開口障害	Mild	Possible	No	23 Nov 2003 / ---
23	Asthma 喘息	Mild	Unlikely	No	23 Mar 2004 / ---
24	Pain 疼痛	Moderate	No	No	15 Sep 2004 / ---
25	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	No	No	01 Jan 2005 / ---
26	Pneumonia 肺炎	Severe	Unlikely	Yes	06 Mar 2005 / 12 Apr 2005

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

付表 2.7.6.21-16 SAE 症例（死亡例を除く）の詳細（続き）

Study No.: 303045	Subject ID: 474
Sex/ Age/ Race:	Female/ 72/ Caucasian
Treatment group:	Placebo
Dose, Route:	35 µg UNK, inhalation
Therapy duration:	01 Mar 2001 - 02 Jul 2002
Medical history:	Pulmonary hypertension, Glaucoma NOS, Raynaud's phenomenon, Diabetes mellitus non-insulin dependent
Concomitant Medication:	Stagid, Coumadine, Oxygen

No.	Adverse Events (HARTS Term)	Intensity	Relationship to study drug	SAE	Onset date / Stop date
1	Cough inc 咳嗽増加	Moderate	Definite	No	02 Mar 2001 / 29 May 2001
2	Pain throat 咽喉痛	Moderate	Definite	No	02 Mar 2001 / 29 May 2001
3	Heaviness extreme 四肢重感	Moderate	Unlikely	No	03 Mar 2001 / ---
4	Neurosis 神経症	Mild	No	No	15 Dec 2001 / 12 Jun 2002
5	Malaise 倦怠感	Mild	No	No	15 Feb 2002 / 15 Feb 2002
6	Malaise 倦怠感	Mild	No	No	15 Mar 2002 / 15 Mar 2002
7	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	No	16 Mar 2002 / 20 Jun 2002
8	Dyspnea 呼吸困難	Moderate	No	Yes	21 Jun 2002 / 03 Jul 2002
9	Syncope 失神	Severe	No	Yes	21 Jun 2002 / 03 Jul 2002

HARTS: Hoechst adverse reaction terminology system, NOS: not otherwise specified, SAE: serious adverse event.

All AEs are presented.

引用元：5.3.5.2.2 A31289/Section 11.1, 11.2, Table 4, Table 52, Appendix 13.2.8 Listing 3

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）

参照項目：5.3.5.2.5 C200-002ext（試験C200-002, Open-label Extension）

2.7.6.22.1 試験計画

試験の標題： ボセンタン治療下の肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたイロプロスト吸入投与の安全性及び予備的に有効性を検討するプラセボ対照試験	
治験責任医師：[redacted]（[redacted]）ら	
実施医療機関：17施設、1ヵ国（米国）	
試験期間： 最初の被験者の組入れ日 ：[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Ⅱ相（製造販売後臨床試験）
目的： ボセンタン治療下の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象として、イロプロストの吸入投与を追加したときの長期安全性及び有効性を検討する。	
試験方法： 長期継続投与期に移行したすべての被験者に、非盲検下でイロプロスト5.0μg（忍容性が認められない場合は2.5μg）を1日あたり6～9回投与した（2.7.6.18.1参照）。投与期間は1年間とした。 用量及び投与方法は、被験者の各来院時に治験実施施設のスタッフが記録した。未使用の治験薬は3ヵ月、第6ヵ月、第12ヵ月の時点で回収し、服薬遵守状況を確認した。 長期継続投与期においても、主要投与期でのイロプロスト群とプラセボ群を区別した（以下、長期継続投与期でも割付けられた群で表記する）。	
診断と選択基準： 12週間の主要投与期（二重盲検）を完了し、イロプロストの継続投与により臨床的有用性が期待される被験者に対し、長期継続投与期（非盲検）に移行する機会を与えた。 12週間の主要投与期を完了する前に中止した場合でも、4週間以上治験薬の投与を受けており、治験責任（分担）医師がPAHに対する治療が今後も必要であると判断した場合には、被験者は長期継続投与期に移行できるものとした。	
有効性の評価項目： 6分間歩行距離、Modified NYHA機能分類、Borgスコア（Borg dyspnea score）、臨床的悪化 （臨床的悪化の定義は2.7.6.18.1を参照）	
安全性の評価項目： 有害事象、臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン	
被験者数： 長期継続投与期（非盲検）のための被験者数は設定しなかった。 解析時 Intent to treat（ITT）：60例（イロプロスト群30例、プラセボ群30例） 長期継続投与期を完了した集団：37例（イロプロスト群20例、プラセボ群17例） 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：32例（イロプロスト群18例、プラセボ群14例）	

解析方法：

長期継続投与期における検証的な統計解析による比較は実施しなかった。

計量値は、被験者数（測定サンプル数）、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値を用いて要約した。計数値は、度数分布表を用いて各カテゴリーに該当する被験者数及び割合（%）を要約した。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。イベント発現までの時間はKaplan-Meier法を用いて要約した。

本試験では次の3つの解析対象集団を定義した。

- ITT：主要投与期の第12週の来院時に長期継続投与期に組入れられたすべての被験者、及び主要投与期を中止した後、長期継続投与期に組入れられた被験者
- 長期継続投与期を完了した被験者集団：期間中、有効性データの欠落の有無にかかわらず、長期継続投与期を完了したすべての被験者
- PPS：長期継続投与期を完了した被験者のうち、長期継続投与期中にシルデナフィルを併用しなかったすべての被験者

いずれの集団においても、全体及び投与群別に要約した。ベースラインからの変化量を示す際には、以下の2つのベースラインを用いた。

(1) 主要投与期のベースライン

主要投与期に被験者が投与された治験薬にかかわらず、主要投与期の投与開始前直近の値

(2) 長期継続投与期のベースライン

第12週の来院時の値（主要投与期を早期に中止した場合には、主要投与期中の利用可能な最後の値）。

安全性の解析は、有害事象を対象としたが、長期継続投与期に新たに報告された事象、又は長期継続投与期に移行した後に重症度が悪化した事象のみを対象とした。すべての重篤な有害事象（SAE）は、治験薬の投与終了又は投与中止の30日後まで収集し、器官別大分類、基本語及び治験薬との因果関係ごとに、被験者数及びその割合（%）を集計した。

死亡例については死亡までの日数を計算し、Kaplan-Meierプロットを示した。臨床検査値は、ベースラインからの変化を記述的に要約し、シフトテーブルを示した。ベースラインは、主要投与期に被験者が投与された治験薬（プラセボ又はイロプロスト）にかかわらず、主要投与期の投与開始前直近の値と定義した。血圧、脈拍数及び体重も記述的に要約した。

2.7.6.22.1.1　　試験スケジュール

本試験は、スクリーニング期、12 週間の主要投与期（二重盲検）及び 12 ヵ月間の長期継続投与期（非盲検）からなる試験であった。

試験スケジュールを表 2.7.6.22-1 に示す。

表 2.7.6.22-1 試験スケジュール

Activity	Screen[g]	Baseline Day 1	Day 8 -6 + 2	Week 4 ± 1	Week 8 ± 1	Open-Label Entry[i] Week 12 ± 1	Early Term. Initial Phase (if needed)	Open-Label Wk 1	Open-Label Wk 4	Open-Label Mo 3[i]	Open-Label Mo 6[i]	Open-Label Mo 9	Termination Open-Label Mo 12 or Early Term.
Recruitment	X												
Informed Consent	X												
History/ Physical	X												
BP, HR, Weight	X	X	X	X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Follow-up Physical				X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Laboratory Tests[a]	X					X	X				X[k]		X[k]
Pregnancy Test[b]	X					X	X						X[k]
Liver Aminotransferase Levels	*	X		X	X								
Chest X ray[c]	X												
Pulmonary Function Tests[d]	X												
ECG[e]		X		X									
6-min Walk + Borg Score	X	X		X	X	X[j]	X[j]			X[k]	X[k]		X[k]
Modified NYHA Class	X	X		X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Criteria for Clinical Worsening				X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Hemodynamic Monitoring		X[l]				X							
Dispense Medication		X		X	X								
Retrieve Medication and Compliance Check				X	X	X	X			X[k]	X[k]		X[k]
Telephone Call		X[f]						X[m]	X[m]			X[m]	

表 2.7.6.22-1 試験スケジュール（続き）

Activity	Screen[g]	Baseline Day 1	Day 8 -6 + 2	Week 4 ± 1	Week 8 ± 1	Open-Label Entry[i] Week 12 ± 1	Early Term. Initial Phase (if needed)	Open-Label Wk 1	Open-Label Wk 4	Open-Label Mo 3[i]	Open-Label Mo 6[i]	Open-Label Mo 9	Termination Open-Label mo 12 or Early Term.
Adverse Events		X[h]	X	X	X	X	X			X	X		X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X			X	X		X
12 Month patient status[n]	X	X	X	X	X	X	X			X	X		X[n]

Abbreviations: BP, blood pressure; HR, heart rate; ECG, electrocardiogram; NYHA, New York Heart Association; Term, termination

[*] Liver transaminase levels (ALT/SGPT, AST/SGOT) not required if available at screening AND if Baseline occurs < 7 days after screening.

[a] Hematology (complete blood count with differential), Clinical Chemistry (ALT, AST, alkaline phosphatase, GGT, lactate dehydrogenase, total bilirubin, total protein, albumin, calcium, phosphate, sodium, potassium, chloride, creatinine, urea, bicarbonate, glucose), and urinalysis.

[b] Female patients of childbearing potential only; urine or serum; monthly tests recommended (see bosentan package insert, Appendix 4).

[c] If not done within the previous month.

[d] Can be obtained within 3 months of screening.

[e] Three electrocardiograms were obtained at Baseline; at Week 4, one ECG was obtained pre-dosing, and 3 ECGs were obtained at end-inhalation.

[f] Telephone call from study site to patient between Baseline and Day 8, to assess Prodose® AAD® use, answer questions, and reinforce compliance.

[g] Screening and Baseline could occur on the same day provided that (1) laboratory values obtained from the local laboratory fulfilled entry criteria, and (2) a standardized 6-min walk was performed within approximately 3 months prior to Screening.

[h] Adverse event recording commenced after first dose of study drug.

[i] Visits occurred at the investigational study site approximately every 3 months during the first 6 months of open-label phase drug administration and Month 12 or early termination from the open-label phase; safety information was collected at Weeks 1 and 4 and at Month 9 during the open-label phase by telephone contacts with patient or by a visit to the investigational site.

[j] At the final visit in the double-blind phase, the 6-min walk test was to be obtained both 30 min after one dose and 2 h after a separate dose. A period of inactivity or rest for the entire 2-h period between walk tests was required. Note that the Schedule of Events in the Protocol indicates that two 6-min walk tests were also to be performed at the end of the open-label phase, but this was an error; only one 6-min walk test was performed at the end of the open-label phase.

[k] At the 3-, 6- and 12-Month visits only, during the open-label phase.

[l] Baseline right heart catheterization was to occur within approximately 4 weeks prior to the Baseline date.

[m] Telephone contacts were made following roll-over into open-label phase at Weeks 1 and 4 following initiation of open-label iloprost therapy, and at Month 9 during the open-label phase. Safety information was gathered and entered into the source documentation and CRFs as appropriate.

[n] For patients who prematurely discontinued from the open-label extension phase or from the double-blind phase if they were in the iloprost group, information on survival status and disease state was to be collected approximately 12 months (± 2 weeks), or 15 months if early discontinuation occurred during the double-blind phase, after initiation of iloprost therapy.

2.7.6.22.2 成績

以下に、長期継続投与期（非盲検）の成績について記載する。主要投与期の成績については2.7.6.18を参照のこと。

2.7.6.22.2.1 被験者の背景

2.7.6.22.2.1.1 被験者の内訳

主要投与期に治験薬が投与された67例（イロプロスト群35例、プラセボ群32例）のうち、60例（30例、30例）が適格性を満たし、長期継続投与試験に移行した。60例の内訳は、56例が主要投与期を完了した被験者、4例が主要投与期を中止したがPAHに対する治療が今後も必要と判断された被験者であった。

試験中止理由の内訳を表 2.7.6.22-2に示す。23例（イロプロスト群10例、プラセボ群13例）が試験を中止した。中止理由は、PAHの悪化が10例（イロプロスト群3例、プラセボ群7例）、同意撤回が4例（3例、1例）、治験責任（分担）医師の判断が2例（2例、0例）、有害事象が1例（1例、0例）、死亡が1例（0例、1例）、追跡不能が1例（1例、0例）、その他の理由が4例（0例、4例）であった。

表 2.7.6.22-2 被験者の内訳及び試験中止理由の内訳－長期継続投与期（ITT）

Patients	Iloprost	Placebo	Total
Completed double-blind phase	30	26	56
Enrolled in open-label phase[a]	30	30	60
At end of double-blind phase	30	26	56
Before end of double-blind phase[b]	-	4	4
Completed open-label phase	20 (66.7)	17 (56.7)	37 (61.7)
Withdrew early from open-label phase	10 (33.3)	13 (43.3)	23 (38.3)
Worsening of PAH	3	7	10
Withdrawal of consent	3	1	4
Investigator's decision	2	0	2
Adverse event	1	0	1
Death[c]	0	1	1
Lost to follow-up	1	0	1
Other[d]	0	4	4

ITT: intent to treat, PAH: pulmonary arterial hypertension

a: From this point on, all patients received open-label iloprost regardless of double-blind treatment group.

b: Four patients began open-label iloprost treatment before completing the double-blind phase.

c: One patient (13-70) died during the study and is included in this table; another (07-35) died 12 days after withdrawing from the study because of worsening PAH, and thus is not included here.

d: Noncompliance (01-27); cough with treatment, inconvenient (12-18); no clinical improvement (12-24); and clinical deterioration (15-30).

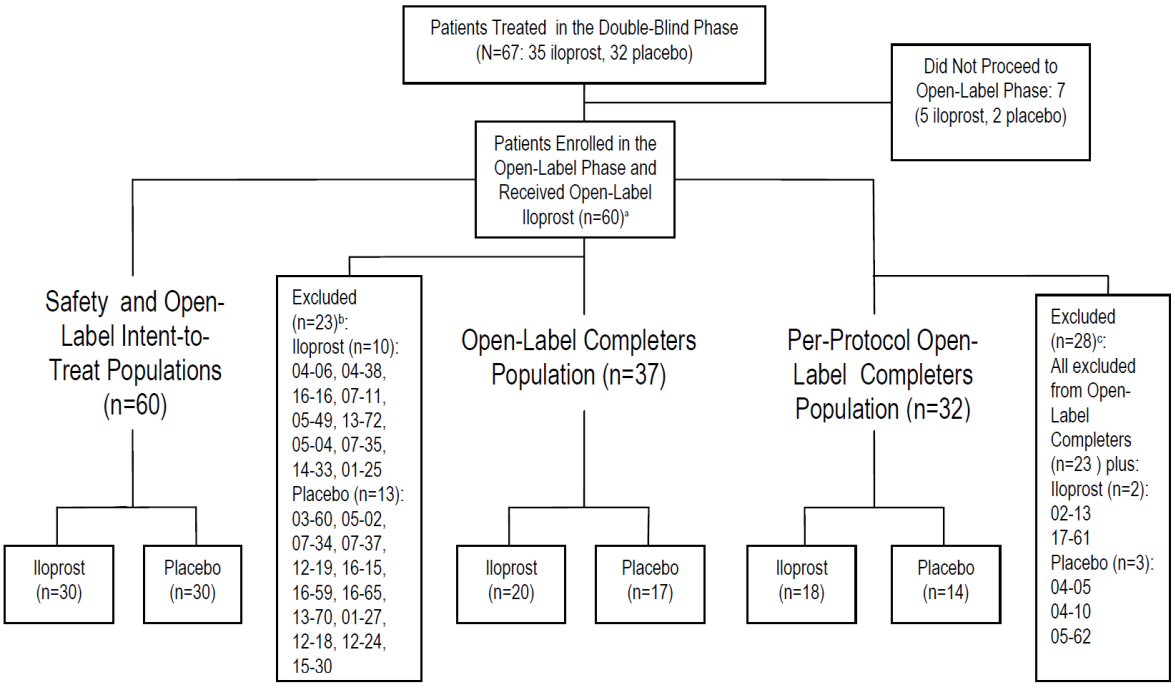
引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.1.1, Listing 16.2.1.3

2.7.6.22.2.1.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

各解析対象集団に含まれる被験者数を図 2.7.6.22-1 に示す。

ITT には 60 例（イロプロスト群 30 例、プラセボ群 30 例）が、長期継続投与期を完了した集団には 37 例（イロプロスト群 20 例、プラセボ群 17 例）が、PPS には 32 例（イロプロスト群 18 例、プラセボ群 14 例）が含まれた。

長期継続投与期には、治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。



a: Below this box, the labels Iloprost and Placebo refer to patients originally treated with iloprost or placebo in double-blind phase; in the open-label phase, all patients received iloprost.

b: Twenty-three patients (10 in the former iloprost group and 13 in the former placebo group) discontinued prematurely from the open-label phase and were therefore excluded from the open-label completers population. In the former iloprost group, 04-06, 04-38, and 16-16 withdrew consent; 07-11 had an AE; 05-49 and 13-72 withdrew because of investigator judgment; 05-04, 07-35, and 14-33 withdrew because of worsening PAH; and 01-25 was lost to follow-up. In the former placebo group, 03-60 withdrew consent; 05-02, 07-34, 07-37, 12-19, 16-15, 16-59, and 16-65 withdrew because of worsening of PAH; 13-70 died; and 01-27, 12-18, 12-24, and 15-30 discontinued for "Other" reasons, including noncompliance, cough with treatment/inconvenient, no clinical improvement, and clinical deterioration, respectively.

c: All patients who discontinued prematurely (see footnote b above) were excluded from the per-protocol open-label completers population, as were the following 5 patients who had protocol deviations (all took sildenafil during the open-label phase): in the former iloprost group, 02-13 and 17-61; and in the former placebo group, 04-05, 04-10, and 07-34.

引用元：5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.1.1, 14.1.3.2

図 2.7.6.22-1　解析対象集団－長期継続投与期

2.7.6.22.2.1.3　人口統計学的及びベースライン特性

ITT の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.22-3 に示す。

平均年齢は、全体で 50.5 歳（範囲：10～77 歳）、イロプロスト群で 53.0 歳（範囲：15～77 歳）、プラセボ群で 48.0 歳（範囲：10～72 歳）であった。全体では女性（78.3%）及び白人（80.0%）が多かった。主要投与期と同様に長期継続投与期でも、人口統計学的又はベースラインの特性に投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.22-3　人口統計学的及びベースライン特性－長期継続投与期（ITT）

Parameter	Iloprost[a] (n=30)	Placebo[a] (n=30)	Total (n=60)
Age (years)			
mean (SD)	53.0 (14.35)	48.0 (14.65)	50.5 (14.60)
range	15-77	10-72	10-77
Gender n (%)			
Male	6 (20.0)	7 (23.3)	13 (21.7)
Female	24 (80.0)	23 (76.7)	47 (78.3)
Race n (%)			
Caucasian	26 (86.7)	22 (73.3)	48 (80.0)
African American	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Hispanic	4 (13.3)	4 (13.3)	8 (13.3)
Native American	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Asian	0	1 (3.3)	1 (1.7)
NYHA Class n (%)			
class II	1 (3.3)[b]	0	1 (1.7)
class III	28 (93.3)	28 (93.3)	56 (93.3)
class IV	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Primary Diagnosis n (%)			
PPH (IPAH)	16 (53.3)	20 (66.7)	36 (60.0)
SPH (APAH)	14 (46.7)	10 (33.3)	24 (40.0)

APAH: associated pulmonary arterial hypertension, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension, ITT: intent to treat, NYHA: New York Heart Association, PPH: primary pulmonary hypertension, SD: standard deviation, SPH: secondary pulmonary hypertension

a: Treatment groups are the original treatment groups in the double-blind phase. All patients received iloprost in the open-label phase.

b: Patient 07-54 was enrolled in the double-blind protocol under the original protocol, which allowed NYHA Functional Class II patients. In subsequent protocols amendments, class II patients were excluded from the study; however, patient 07-54 was permitted to enter the trial despite the deviation and to proceed to the open-label phase.

引用元：5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.1.2

2.7.6.22.2.1.4　　服薬状況及び服薬コンプライアンス

全試験期間（主要投与期＋長期継続投与期）での治験薬の投与状況を ITT について表 2.7.6.22-4 に示す。

イロプロストの投与期間の平均値±SD は、全体で 310.9±141.74 日間、イロプロスト群で 374.5±110.98 日間、プラセボ群で 249.5±142.66 日間であった。

長期継続投与期では服薬コンプライアンスの評価は行わなかった。

表 2.7.6.22-4　治験薬（イロプロスト）の投与期間－全試験期間（ITT）

	Iloprost (N=30)	Placebo (N=30)	Total (N=60)
Overall Iloprost exposure (days)			
N	29	30	59
Mean (SD)	374.5 (110.98)	249.5 (142.66)	310.9 (141.74)
Median	438.0	327.0	361.0
Min, Max	153, 493	3, 401	3, 493
Overall iloprost exposure by duration of dosing　n (%)			
<12 weeks	0	8 (26.7)	8 (13.6)
<25 weeks	3 (10.3)	1 (3.3)	4 (6.8)
<38 weeks	3 (10.3)	2 (6.7)	5 (8.5)
<51 weeks	3 (10.3)	9 (30.0)	12 (20.3)
<64 weeks	13 (44.8)	10 (33.3)	23 (39.0)
>64 weeks	7 (24.1)	0	7 (11.9)
Missing	1	0	1

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

引用元：5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.3.1

2.7.6.22.2.2　有効性の結果

2.7.6.22.2.2.1　有効性主要評価項目

2.7.6.22.2.2.1.1　6分間歩行距離

第12ヵ月（吸入後）における6分間歩行距離のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化量を表 2.7.6.22-5（ITT）に示す。

主要投与期のベースラインからの変化量の解析は、全試験期間（12週間の主要投与期＋1年間の長期継続投与期）を通して、主要投与期の投与開始前から長期継続投与期の終了時点までの変化を示す。ITTでは、6分間歩行距離の変化（平均値）はイロプロスト群で18.32mであったが、プラセボ群では－4.72mであった。

長期継続投与期のベースラインからの変化量の解析は、ベースライン値として主要投与期中の最終の利用可能な評価を用いることで、長期継続投与期中における変化のみを示す。ITTでは、6分間歩行距離の変化（平均値）はイロプロスト群で－13.74m、プラセボ群で－17.84mと共に短縮した。

なお、長期継続投与期を完了した集団における6分間歩行距離のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化量を表 2.7.6.22-6に示す。

表 2.7.6.22-5 第12ヵ月（吸入後）における6分間歩行距離（m）のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化量－全試験期間（ITT）

	Iloprost (N=30)	Placebo (N=30)	Total (N=60)
Value at Double-blind Baseline			
N	30	30	60
Mean (SD)	335.72 (62.510)	337.90 (75.492)	336.81 (68.724)
Median	350.00	355.00	351.00
Min, Max	201.0, 420.0	110.0, 420.0	110.0, 420.0
Change from Double-blind Baseline			
N	30	26	56
Mean (SD)	18.32 (95.775)	-4.72 (95.834)	7.62 (95.632)
Median	25.50	-8.25	7.50
Min, Max	-350.0, 197.0	-326.4, 164.1	-350.0, 197.0
Value at Open-label Baseline			
N	30	30	60
Mean (SD)	366.87 (84.115)	341.84 (102.640)	354.35 (93.889)
Median	368.50	386.70	369.00
Min, Max	173.0, 573.0	33.0, 475.0	33.0, 573.0
Change from Open-label Baseline			
N	28	26	54
Mean (SD)	-13.74 (99.125)	-17.84 (70.503)	-15.71 (85.759)
Median	-11.50	-6.10	-8.60
Min, Max	-365.0, 157.0	-256.0, 102.0	-365.0, 157.0

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Note: Baseline is defined as the latest non-missing pre-treatment assessment from the double-blind treatment period. Missing 6-minute walk distances due to clinical worsening were estimated using test at time of discontinuation. Missing distances due to death were assigned a value of 0 from the time of death to each visit after death.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.2.1.1, 14.2.1.2

表 2.7.6.22-6　第12ヵ月（吸入後）における6分間歩行距離（m）のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化量－全試験期間（長期継続投与期を完了した集団）

		Iloprost (N=20)	Placebo (N=17)	Total (N=37)
Value at Double-blind Baseline				
	N	20	17	37
	Mean (SD)	337.05 (60.233)	361.34 (57.716)	348.21 (59.548)
	Median	343.50	366.00	360.00
	Min, Max	201.0, 420.0	198.0, 420.0	198.0, 420.0
Change from Double-blind Baseline				
	N	20	17	37
	Mean (SD)	29.58 (68.672)	27.28 (74.071)	28.53 (70.205)
	Median	25.50	1.90	18.00
	Min, Max	-103.0, 136.0	-74.4, 164.1	-103.0, 164.1
Value at Open-label Baseline				
	N	20	17	37
	Mean (SD)	365.97 (94.684)	397.50 (52.988)	380.46 (78.950)
	Median	369.00	400.00	388.62
	Min, Max	173.0, 573.0	252.0, 475.0	173.0, 573.0
Change from Open-label Baseline				
	N	20	17	37
	Mean (SD)	0.66 (73.270)	-8.88 (45.741)	-3.72 (61.534)
	Median	-6.00	-9.20	-8.00
	Min, Max	-164.0, 157.0	-77.0, 102.0	-164.0, 157.0

ITT: intent to treat, Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Note: Baseline is defined as the latest non-missing pre-treatment assessment from the double-blind treatment period.

引用元：5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.2.1.3, 14.2.1.4

2.7.6.22.2.2.2　有効性副次評価項目

2.7.6.22.2.2.2.1　Modified NYHA機能分類

第12ヵ月におけるModified NYHA機能分類のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化を表 2.7.6.22-7（ITT）に示す。

ITTでは、第12ヵ月におけるModified NYHA機能分類が主要投与期のベースラインと比較して1クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で12／30例（40.0%）、プラセボ群で11／30例（36.7%）であった。Modified NYHA機能分類が変化なし又は悪化した被験者は、イロプロスト群で18／30例（60.0%）、プラセボ群で17／30例（56.7%）であった。また、長期継続投与期のベースラインから第12ヵ月までにModified NYHA機能分類が1クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で4／30例（13.3%）、プラセボ群で10／30例（33.3%）であり、Modified NYHA機能分類が変化なし又は悪化した被験者は、イロプロスト群で25／30例（83.3%）、プラセボ群で18／30例（60.0%）であった。

なお、長期継続投与期を完了した集団における Modified NYHA 機能分類のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化量を表 2.7.6.22-8 に示す。

表 2.7.6.22-7 第 12 ヵ月における Modified NYHA 機能分類のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化の要約－全試験期間（ITT）

	Iloprost (N=30)			Placebo (N=30)			Total (N=60)		
Baseline / Class	Improved n (%)	No change / worse n (%)	Missing n (%)	Improved n (%)	No change / worse n (%)	Missing n (%)	Improved n (%)	No change / worse n (%)	Missing n (%)
Change from Double-Blind Baseline									
Ⅱ	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0
Ⅲ	11 (36.7)	17 (56.7)	0	11 (36.7)	15 (50.0)	2 (6.7)	22 (36.7)	32 (53.3)	2 (3.3)
Ⅳ	1 (3.3)	0	0	0	2 (6.7)	0	1 (1.7)	2 (3.3)	0
All	12 (40.0)	18 (60.0)	0	11 (36.7)	17 (56.7)	2 (6.7)	23 (38.3)	35 (58.3)	2 (3.3)
Change from Open-Label Baseline									
Ⅱ	0	11 (36.7)	0	0	1 (3.3)	0	0	12 (20.0)	0
Ⅲ	4 (13.3)	14 (46.7)	1 (3.3)	10 (33.3)	15 (50.0)	2 (6.7)	14 (23.3)	29 (48.3)	3 (5.0)
Ⅳ	0	0	0	0	2 (6.7)	0	0	2 (3.3)	0
All	4 (13.3)	25 (83.3)	1 (3.3)	10 (33.3)	18 (60.0)	2 (6.7)	14 (23.3)	43 (71.7)	3 (5.0)

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

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.2.6.1, 14.2.6.2

表 2.7.6.22-8 第 12 ヵ月における Modified NYHA 機能分類のベースライン（主要投与期及び長期継続投与期）からの変化の要約－全試験期間（長期継続投与期を完了した集団）

	Iloprost (N=20)			Placebo (N=17)			Total (N=37)		
Baseline / Class	Improved n (%)	No change / worse n (%)	Missing n (%)	Improved n (%)	No change / worse n (%)	Missing n (%)	Improved n (%)	No change / worse n (%)	Missing n (%)
Change from Double-Blind Baseline									
Ⅱ	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Ⅲ	10 (50.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	9 (52.9)	8 (47.1)	0	19 (51.4)	15 (40.5)	1 (2.7)
Ⅳ	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0
All	11 (55.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	9 (52.9)	8 (47.1)	0	20 (54.1)	16 (43.2)	1 (2.7)
Change from Open-Label Baseline									
Ⅱ	0	8 (40.0)	0	0	0	0	0	8 (21.6)	0
Ⅲ	4 (20.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	9 (52.9)	8 (47.1)	0	13 (35.1)	15 (40.5)	1 (2.7)
Ⅳ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
All	4 (20.0)	15 (75.0)	1 (5.0)	9 (52.9)	8 (47.1)	0	13 (35.1)	23 (62.2)	1 (2.7)

NYHA: New York Heart Association

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.2.6.3, 14.2.6.4

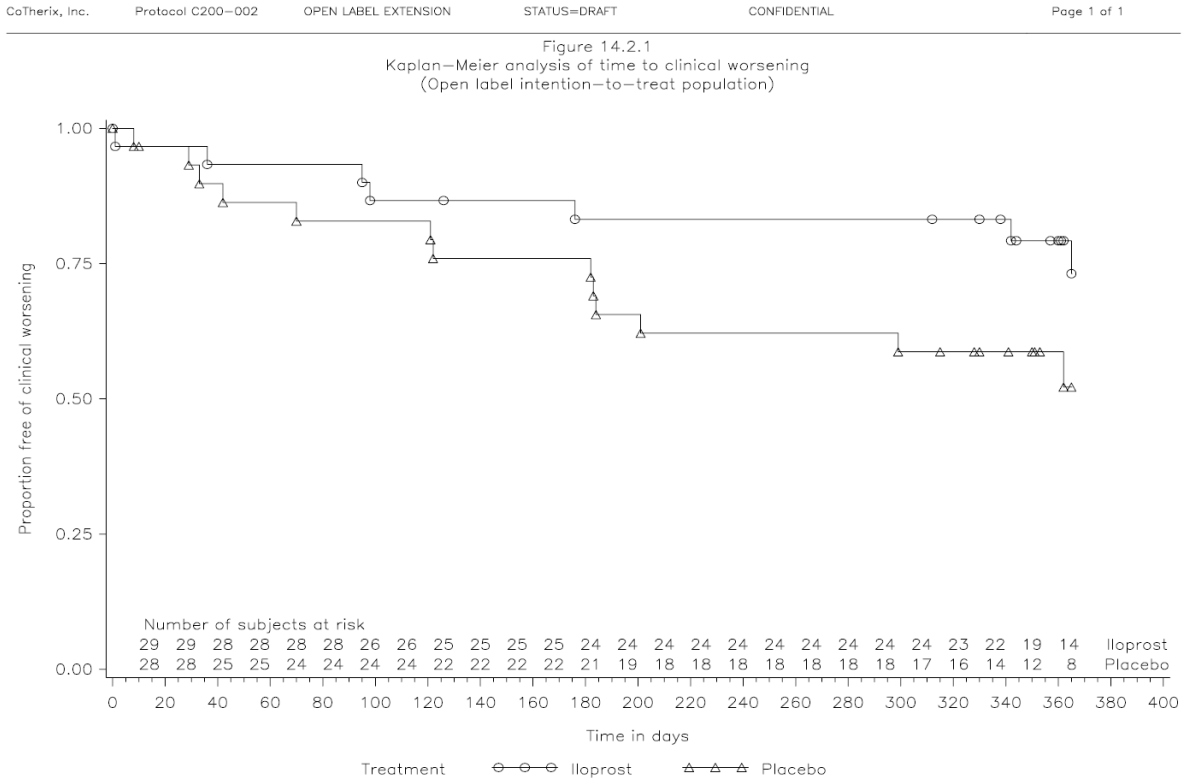
2.7.6.22.2.2.2.2 臨床的悪化

臨床的悪化には、死亡、PAH の悪化による入院、PAH の悪化を理由とした試験中止、肺移植又は心房中隔裂開術の実施、又は PAH に対する追加の治療が必要となる場合が含まれた。

臨床的悪化までの時間（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.6.22-2 に示す。

長期継続投与期における ITT では、臨床的悪化が認められない被験者の割合は、長期継続投与期中の時間経過と共にイロプロスト群でプラセボ群よりも次第に高くなった。

長期継続投与期の開始 1 年後では、臨床的悪化が認められた被験者は、イロプロスト群で（7／30 例（23.3%）、プラセボ群で 13／30 例（43.3%）であり、イロプロスト群で少なかった。イロプロスト群では､2 例が PAH の悪化により入院し､6 例で PAH に対する追加の治療が必要となった。一方、プラセボ群では 5 例が PAH の悪化により入院し、10 例で PAH に対する追加の治療が必要となった（5.3.5.2.5　C200-002ext/Listing 16.2.2.3.1）。



ITT: intent to treat

引用元：5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.2.1

図 2.7.6.22-2　臨床的悪化までの時間（Kaplan-Meier プロット）－全試験期間（ITT）

2.7.6.22.2.2.3　　Borg スコア（Borg dyspnea score）

ITT では、Borg スコアの主要投与期のベースラインから第 12 ヵ月までの変化量（平均値±SD）は、イロプロスト群で－0.3±2.04、プラセボ群で 0.5±2.35 であり、長期継続投与期のベースラインからの変化量は、それぞれ 0.3±1.82 及び 0.6±2.51 であった（5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.2.8.1, 14.2.8.2）。

長期継続投与期を完了した集団では、Borg スコアの主要投与期のベースラインから第 12 ヵ月までの変化量（平均値±SD）は、イロプロスト群で－0.2±2.21、プラセボ群で 0.6±2.00 であり、長期継続投与期のベースラインからの変化量は、それぞれ 0.3±2.12 及び 0.8±2.17 であった

（5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.2.8.3, 14.2.8.4）。長期継続投与期における ITT と長期継続投与期を完了した集団の結果は同様であった。

2.7.6.22.2.3 安全性の結果

2.7.6.22.2.3.1 有害事象

有害事象は、MedDRA Ver. 7.0 によりコード化した。

有害事象と治験薬との因果関係は「関連性は考えにくい（unlikely related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」又は「おそらく関連あり（probably related）」のいずれかで判定し、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」の場合を治験薬と関連のある有害事象とした。

2.7.6.22.2.3.2 有害事象の要約

長期継続投与期に報告された有害事象の概要を表 2.7.6.22-9 に示す。

有害事象の発現割合は、全体で 88.3%（イロプロスト群 90.0%、プラセボ群 86.7%）であり、ほぼすべての被験者で有害事象の発現がみられた。長期継続投与期に 2 例（各群 1 例）が死亡した。有害事象により試験を中止した被験者は 1 例のみであった。SAE の発現割合は、全体で 23.3%（イロプロスト群 23.3%、プラセボ群 23.3%）であった。重症度が高度の有害事象の発現割合は、全体で 33.3%（イロプロスト群 36.7%、プラセボ群 30.0%）であった。

表 2.7.6.22-9 有害事象の概要－長期継続投与期（ITT）

Category [a]	Iloprost (N=30) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	Total (N=60) n (%)
All adverse events	27 (90.0)	26 (86.7)	53 (88.3)
Mild	5 (16.7)	6 (20.0)	11 (18.3)
Moderate	11 (36.7)	11 (36.7)	22 (36.7)
Severe	11 (36.7)	9 (30.0)	20 (33.3)
All serious adverse events	7 (23.3)	7 (23.3)	14 (23.3)
Discontinuations	10 (33.3)	13 (43.3)	23 (38.3)
Due to adverse event	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Not due to adverse event	9 (30.0)	13 (43.3)	22 (36.7)

ITT: intent to treat

a Patients may fall into more than one category.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.1.1, 14.3.2.1, 14.3.2.2, 14.3.2.5

2.7.6.22.2.3.3　　比較的よくみられる有害事象

全体での発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.22-10 に示す。

有害事象の発現割合は、全体で 88.3%（53／60 例）〔イロプロスト群 90.0%（27／30 例）、プラセボ群 86.7%（26／30 例）〕であった。

全体で発現割合 20%以上の器官別大分類は、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔65.0%（イロプロスト群 56.7%、プラセボ群 73.3%）〕、神経系障害〔50.0%（43.3%、56.7%）〕、全身障害および投与局所様態〔48.3%(43.3%、53.3%)〕、感染症および寄生虫症〔40.0%(46.7%、33.3%)〕、胃腸障害〔31.7%(43.3%、20.0%)〕、筋骨格系および結合組織障害〔28.3%(26.7%、30.0%)〕及び血管障害〔28.3%（23.3%、33.3%）〕であった。

また、全体で発現割合 10%以上の有害事象は、咳嗽〔40.0%（イロプロスト群 26.7%、プラセボ群 53.3%）〕、浮動性めまい〔23.3%(23.3%、23.3%)〕、潮紅〔21.7%(20.0%、23.3%)〕、肺高血圧症〔20.0%(16.7%、23.3%)〕、頭痛〔18.3%(13.3%、23.3%〕)、上気道感染〔18.3%（10.0%、26.7%)〕、胸痛〔16.7%(23.3%、10.0%)〕、末梢性浮腫〔13.3%(10.0%、16.7%)〕、胸部不快感〔11.7%（3.3%、20.0%）〕、悪心〔10.0%（13.3%、6.7%）〕及び失神〔10.0%（3.3%、16.7%）〕であった。

表 2.7.6.22-10 全体での発現割合が2%以上の有害事象（ITT）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Total subjects with adverse events		27 (90.0)	26 (86.7)	53 (88.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**4 (13.3)**	**6 (20.0)**	**10 (16.7)**
Bradycardia	徐脈	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Palpitations	動悸	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**13 (43.3)**	**6 (20.0)**	**19 (31.7)**
Abdominal distension	腹部膨満	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Abdominal pain	腹痛	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Diarrhoea	下痢	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Glossodynia	舌痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Haematochezia	血便排泄	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Nausea	悪心	4 (13.3)	2 (6.7)	6 (10.0)
Rectal haemorrhage	直腸出血	2 (6.7)	0	2 (3.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**13 (43.3)**	**16 (53.3)**	**29 (48.3)**
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3.3)	6 (20.0)	7 (11.7)
Chest pain	胸痛	7 (23.3)	3 (10.0)	10 (16.7)
Fatigue	疲労	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Malaise	倦怠感	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Oedema	浮腫	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
Pain	疼痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pyrexia	発熱	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Rigors	悪寒	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Sudden death	突然死	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (3.3)**	**2 (6.7)**	**3 (5.0)**
Hepatomegaly	肝腫大	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**14 (46.7)**	**10 (33.3)**	**24 (40.0)**
Bronchitis	気管支炎	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Dental caries	齲歯	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
Pneumonia	肺炎	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Respiratory tract infection	気道感染	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (10.0)	8 (26.7)	11 (18.3)
Investigations	**臨床検査**	**7 (23.3)**	**4 (13.3)**	**11 (18.3)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Liver function test abnormal	肝機能検査値異常	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (16.7)**	**4 (13.3)**	**9 (15.0)**
Fluid overload	水分過負荷	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Fluid retention	体液貯留	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (10.0)	0	3 (5.0)

表 2.7.6.22-10 全体での発現割合が2%以上の有害事象（ITT）（続き）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**8 (26.7)**	**9 (30.0)**	**17 (28.3)**
Back pain	背部痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Muscle cramp	筋痙攣	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Myalgia	筋痛	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Pain in jaw	顎痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**13 (43.3)**	**17 (56.7)**	**30 (50.0)**
Dizziness	浮動性めまい	7 (23.3)	7 (23.3)	14 (23.3)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Headache	頭痛	4 (13.3)	7 (23.3)	11 (18.3)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Syncope	失神	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (10.0)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (13.3)**	**4 (13.3)**	**8 (13.3)**
Anxiety	不安	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Depression	うつ病	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
Emotional distress	感情的苦悩	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2 (6.7)**	**0**	**2 (3.3)**
Nocturia	夜間頻尿	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**17 (56.7)**	**22 (73.3)**	**39 (65.0)**
Cough	咳嗽	8 (26.7)	16 (53.3)	24 (40.0)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
Dyspnoea exacerbated	呼吸困難増悪	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Epistaxis	鼻出血	0	3 (10.0)	3 (5.0)
Hypoxia	低酸素症	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Nasal congestion	鼻閉	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	5 (16.7)	7 (23.3)	12 (20.0)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (13.3)**	**2 (6.7)**	**6 (10.0)**
Rash	発疹	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (23.3)**	**10 (33.3)**	**17 (28.3)**
Flushing	潮紅	6 (20.0)	7 (23.3)	13 (21.7)
Varicose vein	静脈瘤	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)

ITT: intent to treat, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.3.2.1

重症度別の有害事象の発現割合は、全体で軽度が 18.3%（イロプロスト群 16.7%、プラセボ群 20.0%）、中等度が 36.7%（36.7%、36.7%）、高度が 33.3%（36.7%、30.0%）であった（表 2.7.6.22-9）。

高度の有害事象は 20 例に 29 件（イロプロスト群 11 例 17 件、プラセボ群 9 例 12 件）発現した（表 2.7.6.22-11）。このうち、2 件〔肺炎（イロプロスト群）及び咳嗽（プラセボ群）〕は治験薬と関連する有害事象であった。

表 2.7.6.22-11 高度の有害事象（ITT）

Treatment	Subject	MedDRA Ver. 7.0 Preferred Term		Relationship to study medication	SAE/ non-SAE
Iloprost	02-63	Pneumonia	肺炎	unlikely	SAE
	03-01	Fluid retention	体液貯留	unlikely	non-SAE
		Chest pain	胸痛	unlikely	SAE
		Hypokalaemia	低カリウム血症	unlikely	SAE
	05-04	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE
		Right ventricular failure	右室不全	unlikely	non-SAE
	05-49	Lobar pneumonia	大葉性肺炎	unlikely	SAE
		Pneumonia	肺炎	possibly	SAE
		Hypoxia	低酸素症	unlikely	non-SAE
	05-56	Pain in extremity	四肢痛	unlikely	non-SAE
		Pain in extremity	四肢痛	unlikely	non-SAE
	07-11	Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	unlikely	non-SAE
	07-12	Nausea	悪心	unlikely	non-SAE
	07-35	Sudden death	突然死	unlikely	SAE
	07-58	Influenza	インフルエンザ	unlikely	non-SAE
	14-33	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE
	16-69	Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	unlikely	non-SAE
Placebo	03-51	Dyspnoea	呼吸困難	unlikely	SAE
		Oedema peripheral	末梢性浮腫	unlikely	SAE
	05-02	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE
	07-09	Headache	頭痛	unlikely	non-SAE
	07-34	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE
	07-55	Oedema	浮腫	unlikely	non-SAE
		Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	non-SAE
		Syncope	失神	unlikely	non-SAE
	13-36	Bradycardia	徐脈	unlikely	SAE
	13-70	Sudden death	突然死	unlikely	SAE
	16-15	Cough	咳嗽	probably	non-SAE
	16-59	Pulmonary hypertension	肺高血圧症	unlikely	SAE

ITT: intent to treat, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE: serious adverse event
引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/ Listing 16.2.3.2.1.1, 16.2.3.2.1.2

2.7.6.22.2.3.4　治験薬と関連のある有害事象

全体での発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.22-12 に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、全体で 50.0%（イロプロスト群 36.7%、プラセボ群 63.3%）であった。

全体で発現割合 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は、咳嗽〔28.3%（イロプロスト群 13.3%、プラセボ群 43.3%）〕、潮紅〔18.3%（20.0%、16.7%）〕及び頭痛〔10.0%（3.3%、16.7%）〕であった。

表 2.7.6.22-12　全体での発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある有害事象（ITT）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
At least one adverse event		11 (36.7)	19 (63.3)	30 (50.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (3.3)**	**3 (10.0)**	**4 (6.7)**
Nausea	悪心	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**2 (6.7)**	**5 (16.7)**	**7 (11.7)**
Chest discomfort	胸部不快感	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Chest pain	胸痛	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (6.7)**	**4 (13.3)**	**6 (10.0)**
Muscle cramp	筋痙攣	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pain in jaw	顎痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (6.7)**	**7 (23.3)**	**9 (15.0)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Headache	頭痛	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (10.0)
Syncope	失神	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**4 (13.3)**	**15 (50.0)**	**19 (31.7)**
Cough	咳嗽	4 (13.3)	13 (43.3)	17 (28.3)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	2 (6.7)	2 (3.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**6 (20.0)**	**5 (16.7)**	**11 (18.3)**
Flushing	潮紅	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)

ITT: intent to treat, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: Unrelated = unlikely, Related = probably + possibly

Each subject is counted once with maximum relation to study drug within each category, i.e., each system organ class, each preferred term within each system organ class. The order or relation to study drug is: Unlilkely < possibly < probably.

引用元：5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.3.2.3

2.7.6.22.2.3.5　　死亡

長期継続投与期に 2 例が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。長期継続投与期における全生存率は 96.7%（58／60 例）であった。

死亡した 2 例の要約を以下に示す。

- 被験者番号 07-35（イロプロスト群）
  本被験者は 38 歳の PPH（Modified NYHA 機能分類：クラスⅢ）を有する女性で、PAH の悪化によりイロプロストの投与を中止した後に突然死した。死亡した時点では、イロプロストの投与は中止され、treprostinil sodium の投与が開始されていた。被験者はイロプロストの投与を中止した 12 日後（主要投与期の開始から 226 日後）に自宅で倒れ、病院に運ばれた直後、死亡が確認された。死因は不明である。

- 被験者番号 13-70（プラセボ群）
  本被験者は 67 歳の冠動脈疾患の既往歴がある SPH（Modified NYHA 機能分類：クラスⅢ）を有する男性で、長期継続投与期の第 148 日に突然死した。被験者は死亡した日にイロプロストを 5 回吸入した後、友人と面会した。その後、被験者の自動車の隣で反応がなく横たわっているのが発見され、その場で死亡が確認された。死因不明の突然死であった。死亡した時点で、被験者は 42 日間イロプロストによる投与を受けていた。

2.7.6.22.2.3.6　　重篤な有害事象

本試験で報告されたすべての SAE を表 2.7.6.22-13 に示す。

全体で 60 例中 14 例（23.3%）に 22 件の SAE が認められた（5.3.5.2.5　C200-002ext/Listing 16.2.3.2.3.1）。イロプロスト群では 7 例（23.3%）に 14 件、プラセボ群では 7 例（23.3%）に 8 件であった。全体で 2 例以上に認められた SAE は、肺高血圧症（イロプロスト群 3 例、プラセボ群 4 例）、胸痛（2 例、0 例）、末梢性浮腫（1 例、1 例）、突然死（1 例、1 例）及び肺炎（2 例、0 例）であった。

22 件の SAE のうち、1 例（イロプロスト群）に発現した肺炎のみが、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された（5.3.5.2.5 C200-002ext/Listing 16.2.3.2.3.2）。要約を以下に示す。

- 被験者番号 05-49（イロプロスト群）
  本被験者は 64 歳の SPH を有する女性で、イロプロストの初回投与の約 7 ヵ月後に息切れに関連した胸痛（右側）及び発熱を発現した。翌日、肺炎と診断され、入院した。血液培養の結果、連鎖球菌が陽性であり、胸部 X 線検査により肺炎が確認された。セフォタキシム 1g を 8 時間ごとに投与された。入院の約 1 週間後に肺炎は消失し、退院した。治験責任（分担）医師は、肺炎とイロプロストとの因果関係を「関連あるかもしれない」と評価した。その約 2 ヵ月後に、治験責任（分担）医師は肺炎の更なる発現のリスクが増加したと判断し、イロプロスト投与を中止した。

表 2.7.6.22-13 重篤な有害事象（ITT）

MedDRA Ver. 7.0 System organ class Preferred term		Iloprost N=30 n (%)	Placebo N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Total subjects with serious adverse events		7 (23.3)	7 (23.3)	14 (23.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Bradycardia	徐脈	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (3.3)	0	1 (1.7)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
Chest pain	胸痛	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Pain	疼痛	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Sudden death	突然死	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Pneumonia	肺炎	2 (6.7)	0	2 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.3)	0	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (3.3)	1 (1.7)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)

ITT: intent to treat, MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities

Note: Each subject is counted once within each category, i.e. each system organ class, each preferred term within each system organ class.

引用元：5.3.5.2.5 C200-002ext/Table 14.3.2.5

2.7.6.22.2.3.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体で 9 例（イロプロスト群 4 例、プラセボ群 5 例）に発現した。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 2 例に発現し、胸痛（イロプロスト群）及び咳嗽（プラセボ群）であった（5.3.5.2.5 C200-002ext/Listing 16.2.3.2.1.1, 16.2.3.2.1.2）。

イロプロスト群：被験者番号 05-04 は肺高血圧症（高度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。被験者番号 07-11 は胸痛（中等度）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬と関連のある有害事象であった。被験者番号 07-35 は肺高血圧症（中等度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。被験者番号 14-33 は肺高血圧症（高度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。

プラセボ群：被験者番号 05-02 は肺高血圧症（高度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。被験者番号 12-18 は咳嗽（中等度）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬と関連のある有害事象であった。被験者番号 13-70 は突然死（高度、SAE）により治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。被験者番号 16-15 は肺高血圧症（中等度）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。被験者番号 16-59 は肺高血圧症（高度、SAE）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。

2.7.6.22.2.3.8　　臨床検査値

臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）パラメータの各被験者の値及びその平均値に、いずれの測定時点でも、ベースラインと比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.3.3.1, 14.3.4.1, 14.3.5.1）。ボセンタンでは肝酵素異常との関連が認められているが、ALT/AST の臨床的に意味のある変化もみられなかった。

2.7.6.22.2.3.9　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

バイタルサイン及び身体的所見に、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2.5　C200-002ext/Table 14.3.6）。

2.7.6.22.3　　結論

有効性

本試験の長期継続投与期は小規模な非対照試験であり、検証的な統計解析を実施しておらず、有効性について明確な結論を導くことはできないが、以下のような結果が得られた。

ITT では、第 12 ヵ月において、6 分間歩行距離の変化の平均値はイロプロスト群で 18.32m であったが、プラセボ群では－4.72m であった。

第 12 ヵ月における Modified NYHA 機能分類が主要投与期のベースラインと比較して 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 12／30 例（40.0%）、プラセボ群で 11／30 例（36.7%）であった。また、長期継続投与期のベースラインから第 12 ヵ月までに Modified NYHA 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者は、イロプロスト群で 4／30 例（13.3%）、プラセボ群で 10／30 例（33.3%）であった。

長期継続投与期において、臨床的悪化が認められない被験者の割合は、長期継続投与期中の時間経過と共にイロプロスト群でプラセボ群よりも次第に高くなった。

安全性

有害事象の発現割合は全体で 88.3%（イロプロスト群 90.0%、プラセボ群 86.7%）であった。発現割合が高かった有害事象は、咳嗽〔40.0%（イロプロスト群 26.7%、プラセボ群 53.3%）〕、浮動性めまい〔23.3%（23.3%、23.3%）〕、潮紅〔21.7%（20.0%、23.3%）〕、肺高血圧症〔20.0%（16.7%、23.3%）〕、頭痛〔18.3%（13.3%、23.3%）〕及び上気道感染〔18.3（10.0%、26.7%）〕であり、主要投与期と同様で、基礎疾患である PAH からも予測されるものであった。

2 例の死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。長期継続投与期の終了時点では 58 例（96.7%）が生存していた。SAE の発現割合は、全体で 23.3%（イロプロスト群 23.3%、プラセボ群 23.3%）であった。このうち、1 例（イロプロスト群）に発現した肺炎のみが、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された。重症度が高度の有害事象の発現割合は、全体で 33.3%（イロプロスト群 36.7%、プラセボ群 30.0%）であり、このうちの 2 件（咳嗽及び肺炎）のみが治験薬と関連する有害事象であった。

試験中止の主な理由は PAH の悪化であり、全体で 10 例（イロプロスト群 3 例、プラセボ群 7 例）に認められた。これは、対象疾患の重症度が高いことから予想されたものであった。PAH の悪化以外の有害事象により試験を中止したのは 60 例中 1 例のみであり、イロプロストの投与期間中に胸痛により試験を中止した。本事象は治験薬に関連する有害事象であった。

臨床検査パラメータの各被験者の値及びその平均値に、いずれの測定時点でも、ベースラインと比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

中等度から高度の PAH を有する被験者（Modified NYHA 機能分類がクラスⅢ又はⅣ）において、ボセンタンとイロプロスト（2.5μg 又は 5.0μg を 1 日あたり 6～9 回吸入）を非盲検下で 1 年にわたり併用投与したとき、良好な忍容性と安全性が認められた。安全性プロファイルは、より大規模に実施された第Ⅲ相試験でイロプロストを単剤投与したときと同様であった。