2.7.6.12 海外第II相：PAH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（NS-304/-02）

資料番号：5.3.5.1-1（評価資料）

2.7.6.12.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.12.1-1 に示す。

表 2.7.6.12.1-1 試験方法

試験の標題：A multicenter, multinational, open-label, single-dose, acute hemodynamic study followed by a multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and preliminary efficacy (proof-of-concept) of ACT-293987 (NS-304) in the treatment of pulmonary arterial hypertension in subjects aged 18 years and over.
試験番号：NS-304/-02
試験責任医師：[redacted]（[redacted] Hospital）他、計 7 名
試験実施施設（実施国）：[redacted] Hospital 他、計 7 施設（オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランドの各 1 施設）
試験期間： 2008 年 4 月 16 日（治験薬投与に至った最初の被験者の初回来院日） 2009 年 6 月 23 日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 II 相
目的： 【Acute hemodynamic study】 主要目的：NS-304 の単回経口投与による肺血行動態パラメータ［肺血管抵抗（PVR）、体血管抵抗（SVR）、PVR/SVR］に対する作用を検討 副次目的：NS-304 の単回経口投与による安全性と忍容性を検討 【二重盲検試験】 主要目的：PVR のベースラインから Week 17 までの変化量を指標とし、プラセボと比較して、PAH 患者に対する NS-304 追加投与の有効性検討（Proof-of-concept） 副次目的：6 分間歩行距離、PAH が悪化した被験者の割合、PVR 以外の肺血行動態パラメータを指標とした NS-304 の有効性検討 その他の目的：New York Heart Association（NYHA）心機能分類クラス、Borg 呼吸困難指数、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）濃度、心エコー検査のパラメータを指標とした NS-304 の有効性検討 探索的解析：PAH 患者を対象に、有効性の主要、副次、及びその他の評価項目の変化量の用量反応関係、NS-304 の安全性及び忍容性、並びに Week 5 及び Week 17 時点のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度を探索的に評価
試験デザイン：試験デザインを図 2.7.6.12.1-1 に示す。 多施設共同、国際共同、Acute hemodynamic study（オープンラベル、単回投与）と、続く二重盲検試験（ランダム化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検） NS-304/-02 試験を完了した被験者で、オープンラベル継続投与試験（NS-304/-03 試験）への移行を希望し、治験責任医師が NS-304 の投与が有益となり得ると判断した被験者については、同意文書に署名後、NS-304/-03 試験へ移行できることとした。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 ：44 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 11 例） ランダム化例数 ：43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例） 解析対象例数 Acute hemodynamic study：All-treated HD set：43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例） Per-protocol HD set：33 例（NS-304 群 27 例、プラセボ群 6 例）

Safety HD set：43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例）
二重盲検試験：All-treated DB set：43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例）
Per-protocol DB set：35 例（NS-304 群 29 例、プラセボ群 6 例）
Safety DB set：43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例）

被験者数の設定根拠：

ベースラインから二重盲検試験の終了時までの PVR の平均変化量について、NS-304 群及びプラセボ群の群間差を 300 dyn·sec/cm^5、共通の標準偏差（SD）を 300 dyn·sec/cm^5、割付け比率を 3：1（NS-304：プラセボ）と仮定したとき、症例数を 44 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 11 例）とすると、有意水準両側 5%の t 検定により、投与群間の差は 80%の検出力で検出される。44 例のランダム化された症例を得るためには、50 例の登録が必要と予測された。また、本試験の Acute hemodynamic study への登録から二重盲検試験の初回投与までの間に、中止例は認められないと予測された。

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者

【選択基準】

(1) 抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、強心薬、酸素吸入、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及び／又はホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害薬による治療を受けているにもかかわらず症候性の PAH を有する 18 歳以上の男女の PAH 患者。ERA 及び PDE-5 阻害薬はスクリーニング前 12 週間以上にわたり固定用量で使用されていなければならないものとした。フランスの患者のみ、治験の組み入れ前に ERA 又は PDE-5 阻害薬が投与されている必要はないものとした。

(2) 特発性 PAH、家族性 PAH、若しくは膠原病性血管疾患、修復済みの先天性短絡疾患（外科的修復後 5 年以上経過）、又は食欲抑制剤の使用に伴う PAH の患者

(3) 右心カテーテル検査により、PAH の診断基準（下記 3 項目）を満たすことが確認されている者
- 安静時の平均肺動脈圧（mPAP）＞25 mmHg
- PVR＞240 dyn·sec/cm^5
- 肺毛細管楔入圧（PCWP）又は左心室拡張末期圧 ＜15 mmHg

(4) PVR＞400 dyn·sec/cm^5

(5) その他の PAH 治療を受けているにもかかわらず、スクリーニング及びベースラインの 6 分間歩行試験での歩行距離が 150～500 m であり、2 回の試験結果の差が 15%以内である者。6 分間歩行試験は 2 回分の測定値が必要であるが、スクリーニング来院前 6 週間以内に 6 分間歩行試験を 1 回実施しており、この試験時点に他の治験薬を使用しておらず、特定の訓練・運動プログラムに参加していない場合、スクリーニング時には適格性の確認として 1 回の試験のみでよいこととした。

(6) 初回投与から最終投与後 14 日目まで、日光浴、長時間の日光曝露、人工的な日光曝露（日光浴室の使用、UV-A/UV-B 治療など）を回避し、皮膚及び眼の日光曝露を適切な方法（保護服、日焼け止め剤、サングラス）で防ぐ意思及び能力を有する者（フランスのみ「長時間」の文言を削除）

【除外基準】

(1) 過去 3 ヵ月の間に、臨床的に不安定な右心不全（NYHA 心機能分類クラス IV）が認められた者。フランスのみ、ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬による 3～4 ヵ月間の治療で効果が認められず、ベースラインの 6 分間歩行距離が 250 m 未満及び／又は予測されない労作時失神を発現した NYHA 心機能分類クラス III の PAH 患者も除外した。

(2) スクリーニング前 3 ヵ月以内にエポプロステノールによる長期治療を受けた、又は開始する予定であった者

(3) 全身性の低血圧患者（収縮期血圧 ＜85 mmHg）

(4) 門脈高血圧、HIV 感染、又は未修復の先天性の体循環－肺循環短絡性心疾患

(5) 肺換気血流シンチグラム又は肺血管造影により、血栓塞栓性の疾患があることが示唆さ

れる者
(6) 著しい閉塞性肺疾患［1 秒量（FEV1）／努力肺活量（FVC）< 70%予測値］又は拘束性肺疾患［全肺気量（TLC）< 70%予測値］を有する者
(7) 膠原病性血管疾患に伴う PAH で、著しい間質性肺疾患を有する者（FVC < 70%予測値）
(8) 左心系の合併症を有する者
(9) 中等度又は高度の肝機能障害を有する者（Child-Pugh クラス B 又は C）
(10) 臨床上有意な慢性腎不全を有する者（クレアチニンクリアランス推定値 < 30 mL/min 又は血清クレアチニン値 > 2.5 mg/dL）
(11) スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者
(12) 歩行に支障をきたす筋骨格系の障害を有する者
(13) 授乳中、妊娠中、又は本試験期間に妊娠を計画している女性、並びに効果が高い避妊法（失敗率 < 1%/年。インプラント、注射剤、混合経口避妊薬、一部の子宮内避妊器具、禁欲、パートナーの精管切除など）を使用しない女性

治験薬：

治験薬	含量	ロット
NS-304 200 μg 錠	1 錠中にセレキシパグ 200 μg 含有	S-200-(2)
プラセボ錠	セレキシパグを含有しない	P-0-(2)

用法・用量：
【Acute hemodynamic study】：
最初の 12 例に NS-304 200 μg を単回経口投与し、最初の 12 例の安全性評価に基づき、残りの被験者に 400 μg を単回経口投与
【二重盲検試験】：
1 日 2 回食後経口投与。NS-304 1 回 200 μg から開始し、Day 35 までに最終至適用量となるよう（最高用量 1 回 800 μg）、200 μg ずつ漸増投与（忍容性が良好であれば、Day 3 に 1 回 400 μg、Day 7 に 1 回 600 μg、Day 21 に 1 回 800 μg に増量）

治療期間：
【Acute hemodynamic study】：1 日
【二重盲検試験】：21 週間
被験者は NS-304/-03 試験への移行の選択肢を有し、移行しなかった被験者に対しては最終来院後から 30 日間追跡調査を行った。

前治療及び併用療法：
スクリーニング前 3 ヵ月以内にエポプロステノールを投与した、又は投与する予定であった患者は治験から除外した。スクリーニング前 3 ヵ月以内のプロスタサイクリン誘導体の投与も許可しなかった。また、スクリーニング前 30 日以内に治験薬を投与された患者も除外した。
経口抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、強心薬、酸素吸入の使用は許可した。
ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬は基礎治療として必須とし、その用量は、スクリーニング時から二重盲検試験の終了時まで固定とした。ただし、ベースライン時の治療薬に関連する有害事象（肝機能検査値異常、網膜症、視覚障害）による一時的な中断及び減量は例外として認めることとした。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
【Acute hemodynamic study】
PVR のベースラインから NS-304 単回投与 4 時間後までの変化量
【二重盲検試験】
PVR のベースラインから Week 17 までの変化量
2) 副次評価項目
6 分間歩行距離のベースラインから Week 17 までの変化量
PAH が悪化[a]した被験者の割合

PVR 以外の肺血行動態パラメータ[b]のベースラインから Week 17 までの変化量

3) その他の評価項目

以下の評価項目のベースラインから Week 17 までの変化量（推移）

・NYHA 心機能分類クラス
・Borg 呼吸困難指数
・血漿中 NT-proBNP 濃度
・心エコー検査のパラメータ[c]

a：死亡（原因不問）、肺移植、PAH の悪化による入院、PAH 症状の悪化（6MWD が 10%以上悪化し PAH 治療薬の追加が必要になった場合）

b：肺動脈収縮期圧（sPAP）、肺動脈拡張期圧（dPAP）、mPAP、PCWP、右房圧（RAP）、心係数、SVR、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）、動脈血酸素飽和度（SaO_2）

c：Tei 指数、右室拡張末期面積、右室収縮末期面積、右房面積、三尖弁逆流最大圧較差、三尖弁輪収縮期移動距離、左室拡張末期面積、左室収縮末期面積

(2) 薬物動態

Week 5 及び Week 17 時点のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度-時間プロファイルのノンコンパートメント解析を実施し、$AUC_{0\text{-}8\ hr}$、C_{max}、t_{max} を算出

(3) 安全性

有害事象、心電図異常所見、顕著な臨床検査値異常

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータのベースラインから二重盲検試験の最終測定値までの変化量

バイタルサインのベースラインから NS-304 単回経口投与 4 時間後までの変化量

統計手法：

(1) 解析対象集団

解析対象集団は、治験の全集団、Acute hemodynamic study、及び二重盲検試験ごとに定義した（Acute hemodynamic study の解析対象集団を HD set、二重盲検試験を DB set と表示した）。

主解析は Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験の両試験において、各 Per-protocol set を対象とした。

All-treated set：治験薬が少なくとも 1 錠投与されたすべての被験者

Per-protocol set：All-treated set のうち、主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書違反がない被験者（すなわち、治験実施計画書の重大な違反がない被験者）

Safety set：治験薬が少なくとも 1 錠投与され、かつベースライン後の安全性評価が少なくとも 1 回実施されたすべての被験者

(2) 有効性

Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験の両試験の主要評価項目について、絶対値及びベースラインからの変化量を、Per-protocol set の被験者を対象に、投与群別に要約した。投与 4 時間後（Acute hemodynamic study）及び Week 17（二重盲検試験）の値については、ベースライン値に対する割合（%）でも表し、幾何平均値及び両側 95%信頼限界（CL）を用いて要約した。投与群間の比較には Wilcoxon 順位和検定（主検定）及び t 検定（副次検定）を用いた。

副次評価項目及びその他の評価項目は、All-treated DB set を対象に記述的に解析した。ただし、投与群間の比較は検証的なものではないとした。

(3) 薬物動態

すべての薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}8\ hr}$）を、評価例数、算術平均値、最小値、中央値、最大値、SD、SE、並びに算術平均値の CV%及び両側 95%信頼区間を用いて、記述的に要約した。さらに、幾何平均値、並びにその CV（%）及び両側 95%信頼区間を提示した。これらの記述統計量は、他の試験と比較できるように、分布（正規分布又は対数正規分布）に関係なく提示した。

(4) 安全性

安全性、忍容性及び被験者背景は、投与群別に記述的に解析した。

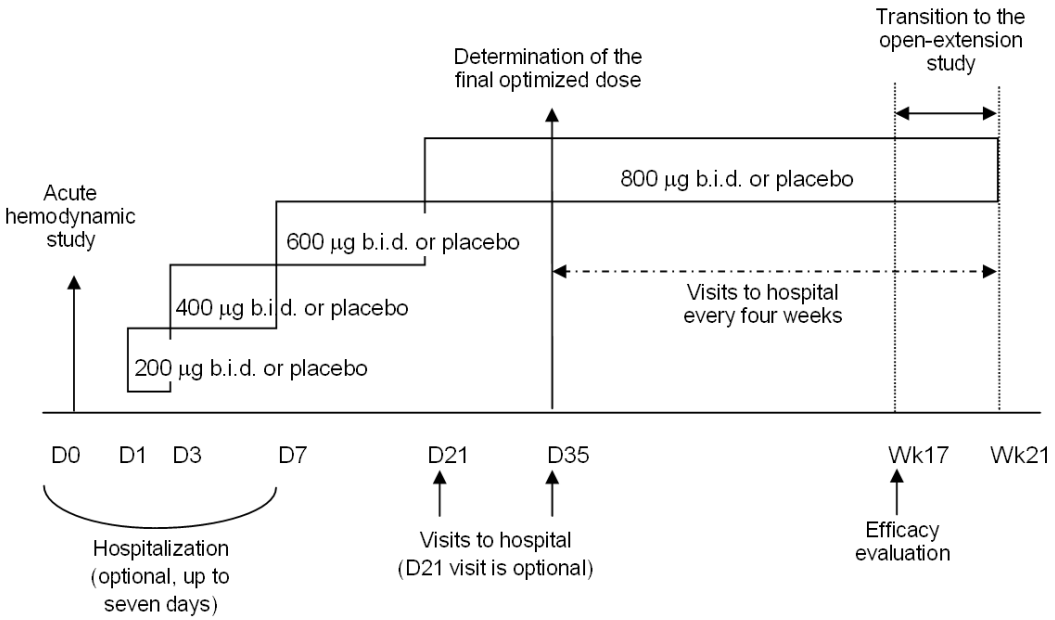


図 2.7.6.12.1-1 試験デザイン

被験者は、Acute hemodynamic study に参加する前に、スクリーニングに続いてランダム化された。Day 3 以後、用量は忍容性に応じて、図に示された用量より低く設定することが可能であった。

［5.3.5.1-1 p.28 Figure 1 を引用］

2.7.6.12.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を図 2.7.6.12.2-1 に示す。

欧州の 7 施設で、45 例をスクリーニングし、43 例を本試験に登録後、NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例にランダムに割り付けた。Acute hemodynamic study において、全例に NS-304 を単回投与した。Acute hemodynamic study での中止例はなかった。二重盲検試験では、NS-304 を 33 例、プラセボを 10 例に投与し、PAH の悪化による入院のため 2 例（両群各 1 例）、有害事象（頭痛・無力症・筋肉痛）の発現のため 1 例（NS-304 群）が Visit 7（Week17：二重盲検試験終了日）の前に中止した。残りの 40 例（NS-304 群 31 例、プラセボ群 9 例）は、二重盲検試験を終了し、うち 39 例（NS-304 群 31 例、プラセボ群 8 例）は NS-304/-03 試験への移行に同意した。

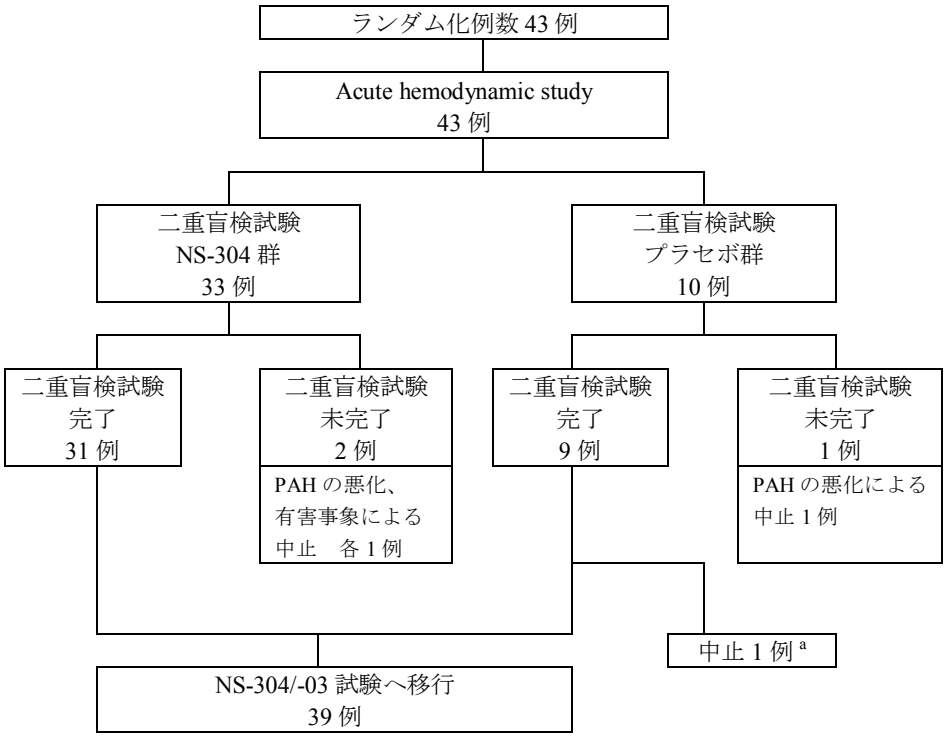


図 2.7.6.12.2-1 被験者の内訳

a：治験薬投与を中止した時期が Visit 7（Week 17）と Visit 8（Week 21）の間であったため、本試験の中止例として集計しなかった。

［5.3.5.1-1 p.71 Figure 2 を改変］

登録された全 43 例を、Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験の All-treated set 及び Safety set とした（表 2.7.6.12.2-1）。8 例（各群 4 例）を、二重盲検試験の主要評価項目の解析対象集団である Per-protocol DB set から除外した。この 8 例は主な選択基準に違反しているか、ベースラインの PVR が測定されていなかった（表 2.7.6.12.2-2）。この 8 例は、別の 2 例（NS-304 単回投与 4 時間後の PVR の欠測）とともに、Per-protocol HD set からも除外した（計 10 例：200 μg 投与群 1 例、400 μg 投与群 9 例）。

表 2.7.6.12.2-1 解析対象集団の概要

	NS-304 群 N=33	プラセボ群 N=10
Acute hemodynamic study：治験薬投与を受けた全症例（All-treated HD set）		
採用例	33 (100.0%)	10 (100.0%)
除外例	0	0
Acute hemodynamic study：治験実施計画書に適合した対象集団（Per-protocol HD set）		
採用例	27 (81.8%)	6 (60.0%)
除外例	6 (18.2%)	4 (40.0%)
Acute hemodynamic study：安全性解析対象集団（Safety HD set）		
採用例	33 (100.0%)	10 (100.0%)
除外例	0	0
二重盲検試験：治験薬投与を受けた全症例（All-treated DB set）		
採用例	33 (100.0%)	10 (100.0%)
除外例	0	0
二重盲検試験：治験実施計画書に適合した対象集団（Per-protocol DB set）		
採用例	29 (87.9%)	6 (60.0%)
除外例	4 (12.1%)	4 (40.0%)
二重盲検試験：安全性解析対象集団（Safety DB set）		
採用例	33 (100.0%)	10 (100.0%)
除外例	0	0

［5.3.5.1-1 p.72 Table 2 を改変］

表 2.7.6.12.2-2 治験実施計画書からの逸脱一覧

	NS-304 群 N=33	プラセボ群 N=10
6 分間歩行試験の 1 回目と 2 回目の差が 15%以上	7 (21.2%)	2 (20.0%)
スクリーニング前 6 週間以内に 6 分間歩行試験を実施しなかった	6 (18.2%)	2 (20.0%)
著しい閉塞性肺疾患又は拘束性肺疾患*	1 (3.0%)	2 (20.0%)
6 分間歩行試験を 1 回しか実施しなかった	2 (6.1%)	0
PVR < 400 dyn·sec/cm^5*	2 (6.1%)	0
NS-304 単回経口投与 4 時間後の PVR なし**	2 (6.1%)	0
PAH の診断が標準的な基準に従っていなかった* ：mPAP < 25 mmHg、PVR < 240 dyn·sec/cm^5、及び PCWP > 15 mmHg	1 (3.0%)	0
スクリーニング前 3 ヵ月以内にエポプロステノール長期治療が処方されていた*	1 (3.0%)	0
ベースラインの PVR なし*	0	1 (10.0%)
Week 17 評価前 4 週間にわたり最大耐用量（MTD）が維持されなかった	1 (3.0%)	0
ERA 及び PDE-5 阻害薬がスクリーニング前 12 週間以上にわたり固定用量で使用されていなかった*	0	1 (10.0%)
2 回目の 6 分間歩行試験の歩行距離が ＜150 m 又は ＞500 m	1 (3.0%)	0

*：Per-protocol DB set 及び Per-protocol HD set から除外、**： Per-protocol HD set から除外

［5.3.5.1-1 p.74 Table 4, p.2203 16.2.3 を改変］

2.7.6.12.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

All-treated DB set の人口統計学的特性及び PAH の疾患特性を表 2.7.6.12.3-1 及び表 2.7.6.12.3-2 に、Per-protocol DB set の人口統計学的特性を表 2.7.6.12.3-3 に示す。

治験対象集団（All-treated DB set）は主として女性（81.4%）及び白人（88.4%）から構成され、年齢の中央値は 57.0 歳（最小値～最大値：19～80 歳）であった。PAH は大半の被験者（72.1%）で特発性 PAH であり、膠原病性血管疾患に伴う PAH は 14.0%であった。PAH の確定診断からスクリーニングまでの期間は、中央値 2.9 年間であったが、その範囲は広かった（0.3～27.1 年間）。人口統計学的特性及び PAH の疾患特性について、ランダム化投与群 2 群間に顕著な差はなかった。また、これらのパラメータは、Acute hemodynamic study の 2 用量群にも顕著な差はなかった（5.3.5.1-1 Table 21 及び Table 22 参照）。

また、Per-protocol DB set は女性 91.4%及び白人 85.7%から構成され、年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：19～80 歳）であった。性別及び年齢を除き、2 群間に顕著な差はなかった。性別及び年齢では、NS-304 群はプラセボ群と比較して男性の割合が大きく（10.3%対 0%）、年齢の中央値（57.0 歳対 50.5 歳）が高かった。

スクリーニング時において全被験者が基礎治療として併用薬を使用しており、使用頻度が高かった PAH 治療薬は、ボセンタン（ERA）65.1%及びシルデナフィル（PDE-5 阻害薬）62.8%であった。

表 2.7.6.12.3-1 人口統計学的特性（All-treated DB set）

		NS-304 群 (N=33)	プラセボ群 (N=10)	合計 (N=43)
性別	男性	6（18.2%）	2（20.0%）	8（18.6%）
	女性	27（81.8%）	8（80.0%）	35（81.4%）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	54.8 ± 16.8	53.8 ± 16.3	54.6 ± 16.5
	中央値	58.0	54.0	57.0
	四分位点（Q1,Q3）	43.0 , 70.0	46.0 , 61.0	43.0 , 70.0
	最小値, 最大値	19.0 , 80.0	25.0 , 80.0	19.0 , 80.0
体重（kg）	平均値±標準偏差	68.7 ± 12.4	70.6 ± 13.9	69.1 ± 12.6
	中央値	65.0	69.2	66.8
	四分位点（Q1,Q3）	60.0 , 78.0	58.5 , 86.0	60.0 , 79.0
	最小値, 最大値	51.0 , 100.0	51.6 , 90.0	51.0 , 100.0
身長（cm）	平均値±標準偏差	162.5 ± 9.1	161.5 ± 7.9	162.3 ± 8.7
	中央値	162.0	161.0	162.0
	四分位点（Q1,Q3）	158.0 , 168.0	155.0 , 167.0	157.0 , 168.0
	最小値, 最大値	144.0 , 183.0	150.0 , 176.0	144.0 , 183.0
BMI（kg/cm^2）	平均値±標準偏差	26.0 ± 4.0	27.1 ± 5.6	26.2 ± 4.4
	中央値	25.3	24.7	25.2
	四分位点（Q1,Q3）	23.2 , 27.2	22.7 , 31.6	23.1 , 29.8
	最小値, 最大値	19.9 , 36.0	21.0 , 37.9	19.9 , 37.9
人種	白人	29（87.9%）	9（90.0%）	38（88.4%）
	ヒスパニック	2（6.1%）	0	2（4.7%）
	アジア人	2（6.1%）	0	2（4.7%）
	その他	0	1（10.0%）	1（2.3%）

［5.3.5.1-1 p.75 Table 5 を引用］

表 2.7.6.12.3-2 PAHの疾患特性（All-treated DB set）

		NS-304 群 (N=33)	プラセボ群 (N=10)	合計 (N=43)
PAH 確定診断からの期間（年）	平均値±標準偏差	5.5 ± 6.1	4.0 ± 3.1	5.2 ± 5.6
	中央値	3.2	2.7	2.9
	四分位点（Q1,Q3）	1.3 , 8.0	1.3 , 6.8	1.3 , 7.8
	最小値, 最大値	0.3 , 27.1	0.5 , 8.8	0.3 , 27.1
PAH 分類	特発性 PAH	24（72.7%）	7（70.0%）	31（72.1%）
	膠原病性血管疾患	4（12.1%）	2（20.0%）	6（14.0%）
	食欲抑制剤使用に伴う	2（6.1%）	0	2（4.7%）
	先天性短絡疾患	2（6.1%）	0	2（4.7%）
	家族性 PAH	1（3.0%）	1（10.0%）	2（4.7%）

［5.3.5.1-1 p.76 Table 6, p.114 Table 22 を改変］

表 2.7.6.12.3-3 人口統計学的特性（Per-protocol DB set）

		NS-304 群 (N=29)	プラセボ群 (N=6)	合計 (N=35)
性別	男性	3（10.3%）	0	3（8.6%）
	女性	26（89.7%）	6（100.0%）	32（91.4%）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	54.3 ± 17.6	46.3 ± 13.2	53.0 ± 17.0
	中央値	57.0	50.5	54.0
	四分位点(Q1,Q3)	42.0 , 70.0	37.0 , 54.0	41.0 , 70.0
	最小値, 最大値	19.0 , 80.0	25.0 , 61.0	19.0 , 80.0
体重（kg）	平均値±標準偏差	68.3 ± 12.9	68.6 ± 15.0	68.3 ± 13.0
	中央値	65.0	66.4	65.0
	四分位点(Q1,Q3)	60.0 , 78.0	55.0 , 86.0	59.0 , 79.0
	最小値, 最大値	51.0 , 100.0	51.6 , 86.0	51.0 , 100.0
身長（cm）	平均値±標準偏差	161.2 ± 8.7	162.0 ± 9.4	161.4 ± 8.7
	中央値	160.0	161.0	160.0
	四分位点(Q1,Q3)	157.0 , 164.0	155.0 , 169.0	156.0 , 165.0
	最小値, 最大値	144.0 , 183.0	150.0 , 176.0	144.0 , 183.0
BMI（kg/cm^2）	平均値±標準偏差	26.2 ± 4.1	26.0 ± 4.5	26.2 ± 4.1
	中央値	25.4	24.4	25.3
	四分位点(Q1,Q3)	23.4 , 28.4	22.7 , 30.1	23.1 , 29.8
	最小値, 最大値	19.9 , 36.0	21.5 , 32.8	19.9 , 36.0
人種	白人	25（86.2%）	5（83.3%）	30（85.7%）
	ヒスパニック	2（6.9%）	0	2（5.7%）
	アジア人	2（6.9%）	0	2（5.7%）
	その他	0	1（16.7%）	1（2.9%）

［5.3.5.1-1 p.115 Table 23 を引用］

2.7.6.12.4 有効性

2.7.6.12.4.1 Acute hemodynamic study

（1） 主要評価項目：PVR 変化量

Acute hemodynamic study の主要評価項目である、ベースラインから NS-304 単回経口投与 4 時間後までの PVR 変化量を表 2.7.6.12.4.1-1 に示す。Per-protocol HD set における NS-304 投与 4 時間後 PVR のベースライン値に対する変化率は 106.5%であり、PVR に対する影響は認められなかった。また、200 μg と 400 μg の用量間で効果に差は認められなかった。

表 2.7.6.12.4.1-1 Acute hemodynamic studyにおけるベースラインから投与 4 時間後までの PVR変化量（Per-protocol HD set）

PVR（dyn·sec/cm^5）	NS-304 200 μg （N=11）	NS-304 400 μg （N=22）	NS-304 total （N=33）
ベースライン			
n	11	22	33
平均値	883.6	895.8	891.8
標準偏差	369.4	352.5	352.5
標準誤差	111.4	75.2	61.4
平均値の 95%信頼限界	635.5 , 1131.8	739.5 , 1052.1	766.8 , 1016.7
中央値	751.0	836.5	832.0
中央値の 95%信頼限界	651.0 , 1275.0	707.0 , 1080.0	719.0 , 928.0
四分位点（Q1 , Q3）	651.0 , 967.0	702.0 , 1080.0	702.0 , 967.0
最小値 , 最大値	462.0 , 1786.0	394.0 , 1732.0	394.0 , 1786.0
投与 4 hr 後			
n	11	22	33
平均値	1025.0	921.7	956.2
標準偏差	478.4	350.0	392.9
標準誤差	144.2	74.6	68.4
平均値の 95%信頼限界	703.6 , 1346.4	766.5 , 1076.9	816.8 , 1095.5
中央値	978.0	921.0	922.0
中央値の 95%信頼限界	769.0 , 1170.0	762.0 , 986.0	788.0 , 986.0
四分位点（Q1 , Q3）	769.0 , 1138.0	713.0 , 986.0	762.0 , 1132.0
最小値 , 最大値	483.0 , 2316.0	304.0 , 1766.0	304.0 , 2316.0
ベースラインから 4 hr 後までの変化量			
n	11	22	33
平均値	141.4	25.9	64.4
標準偏差	184.2	163.2	176.5
標準誤差	55.5	34.8	30.7
平均値の 95%信頼限界	17.6 , 265.1	-46.5 , 98.3	1.8 , 127.0
中央値	75.0	46.5	60.0
中央値の 95%信頼限界	21.0 , 381.0	0.0 , 108.0	37.0 , 137.0
四分位点（Q1 , Q3）	21.0 , 245.0	-27.0 , 108.0	0.0 , 145.0
最小値 , 最大値	-105.0 , 530.0	-356.0 , 280.0	-356.0 , 530.0
変化率（100 × 4 hr /ベースライン）			
n	11	22	33
幾何平均値	114.7	102.6	106.5
幾何平均値の 95%信頼限界	104.1 , 126.5	96.2 , 109.4	100.9 , 112.4

［5.3.5.1-1 p.78 Table 7 を引用］

（2） 副次評価項目：肺血行動態パラメータ

Acute hemodynamic study の PVR 以外の肺血行動態パラメータについて、ベースラインから投与 4 時間後までの変化量を Per-protocol HD set を対象として探索的に解析した。その結果、PVR と同様に、いずれのパラメータ（SVR、sPAP、dPAP、mPAP、PCWP、RAP、心係数、SvO_2、SaO_2）もベースラインから投与 4 時間後までの変化はわずかであった（5.3.5.1-1 Table 27 参照）。

2.7.6.12.4.2 二重盲検試験

（1） 主要評価項目：PVR 変化量

二重盲検試験の主要評価項目であるベースラインから Week 17 までの PVR 変化量を表 2.7.6.12.4.2-1 に示す。Per-protocol DB set におけるベースラインでの PVR の中央値は群間で同程度であった。Week 17 の PVR の幾何平均値（95%CL）は、NS-304 群 29 例及びプラセボ群 6 例でそれぞれベースライン値の 80.7%（72.8%, 89.6%）及び 115.9%（106.5%, 126.1%）であった。NS-304 群のプラセボに対する変化率（95%CL）は、-30.3%（-44.7%, -12.2%）であり、統計学的に有意であった（P=0.0045、Wilcoxon 順位和検定）。

All-treated DB set を対象とした解析においても、NS-304 群のプラセボ群に対する変化率（95%CL）は -33.0%（-47.0%, -15.2%）で、統計学的に有意（P=0.0022、Wilcoxon 順位和検定）であったことから、頑健性が確認された（5.3.5.1-1 Table 28 参照）。

また、ベースラインから Week 17 までの PVR 変化量を、NS-304 の最終至適用量別にサブグループ解析を行ったところ、NS-304 の用量にかかわらず Week 17 の幾何平均値のベースライン値に対する割合は 74.1%～86.1%、プラセボ群 114.7%と、主解析と同等であり、被験者の至適用量との明確な関連性は示されなかった（5.3.5.1-1 Table 29 参照）。

表 2.7.6.12.4.2-1 二重盲検試験におけるベースラインからWeek 17 までのPVR変化量（Per-protocol DB set）

PVR（dyn·sec/cm^5）	NS-304 群 (N=29)	プラセボ群 (N=6)
ベースライン		
n	29	6
平均値	951.9	826.8
標準偏差	434.5	195.8
標準誤差	80.7	79.9
平均値の 95%信頼限界	786.6 , 1117.2	621.4 , 1032.3
中央値	832.0	844.0
中央値の 95%信頼限界	719.0 , 971.5	524.0 , 1080.0
四分位点（Q1 , Q3）	703.0 , 1187.0	702.0 , 967.0
最小値 , 最大値	394.0 , 2167.0	524.0 , 1080.0
Week 17		
n	29	6
平均値	783.8	964.0
標準偏差	393.2	247.9
標準誤差	73.0	101.2
平均値の 95%信頼限界	634.2 , 933.4	703.8 , 1224.2
中央値	692.0	985.0
中央値の 95%信頼限界	550.0 , 925.0	558.0 , 1290.0
四分位点（Q1 , Q3）	505.0 , 926.0	868.0 , 1098.0
最小値 , 最大値	304.0 , 1788.0	558.0 , 1290.0
ベースラインから Week 17 までの変化量		
n	29	6
平均値	-168.1	137.2
標準偏差	241.6	84.9
標準誤差	44.9	34.7
平均値の 95%信頼限界	-260.0 , -76.2	48.1 , 226.3
中央値	-166.0	124.0
中央値の 95%信頼限界	-208.0 , -45.0	34.0 , 251.0
四分位点（Q1 , Q3）	-264.0 , -17.0	80.0 , 210.0
最小値 , 最大値	-806.0 , 261.0	34.0 , 251.0
変化率（100 × Week 17/ベースライン）		
n	29	6
幾何平均値	80.7	115.9
幾何平均値の 95%信頼限界	72.8 , 89.6	106.5 , 126.1
治療効果		
変化率の比 [a]	-30.3	
パーセント変化の 95%信頼限界 [a]	-44.7 , -12.2	
P 値（Wilcoxon 順位和検定）	0.0045	
P 値（t 検定） [b]	0.0032	

a：プラセボに対する変化率=（幾何平均値の比 – 1）× 100
b：対数変換データ使用

［5.3.5.1-1 p.80 Table 8 を引用］

（2） 副次評価項目

1） 6 分間歩行試験

All-treated DB set におけるベースラインから Week 17 までの 6 分間歩行距離変化量を表 2.7.6.12.4.2-2 に示す。

6 分間歩行距離はベースラインから Week 17 までに両群で延長し、NS-304 群の延長距離（中央値）は 25.0 m で、プラセボ群の 6.0 m よりわずかに長かった。この治療効果の中央値（95%CL）は 18.0（-12.4, 61.4）m、平均値（95%CL）は 24.2（-23.7, 72.2）m であった。

また、6 分間歩行距離のベースラインから Week 17 までの変化量を最終至適用量別に検討した補足的な探索的解析では、至適用量 1 回 400、600、及び 800 μg の 1 日 2 回投与によって歩行距離の中央値はベースラインから延長し（それぞれ 55.0、15.0、及び 28.5 m）、その延長距離はプラセボ群（9.0 m）よりわずかに長かった（5.3.5.1-1 Table 30 参照）。用量相関性は認められなかった。

表 2.7.6.12.4.2-2 二重盲検試験におけるベースラインからWeek 17 までの 6 分間歩行距離変化量（All-treated DB set）

6 分間歩行距離（m）	NS-304 群（N=33）	プラセボ群（N=10）
ベースライン		
n	32	10
平均値	394.7	350.3
標準偏差	72.0	123.5
標準誤差	12.7	39.1
平均値の 95%信頼限界	368.7 , 420.6	261.9 , 438.7
中央値	409.5	390.5
中央値の 95%信頼限界	368.0 , 450.0	215.0 , 465.0
四分位点（Q1 , Q3）	356.5 , 453.5	250.0 , 459.0
最小値 , 最大値	243.0 , 498.0	150.0 , 492.0
Week 17		
n	32	10
平均値	419.3	350.7
標準偏差	106.3	139.6
標準誤差	18.8	44.2
平均値の 95%信頼限界	381.0 , 457.7	250.8 , 450.6
中央値	407.5	378.5
中央値の 95%信頼限界	380.0 , 480.0	238.0 , 487.0
四分位点（Q1 , Q3）	358.0 , 491.5	250.0 , 460.0
最小値 , 最大値	223.0 , 658.0	87.2 , 520.0
ベースラインから Week 17 までの変化量		
n	32	10
平均値	24.7	0.4
標準偏差	72.8	28.1
標準誤差	12.9	8.9
平均値の 95%信頼限界	-1.6 , 50.9	-19.7 , 20.5
中央値	25.0	6.0
中央値の 95%信頼限界	-2.0 , 42.0	-33.0 , 23.0
四分位点（Q1 , Q3）	-15.0 , 73.0	0.0 , 22.0
最小値 , 最大値	-173.0 , 230.0	-62.8 , 28.0
治療効果		
平均値	24.2	
標準偏差	65.5	
標準誤差	23.7	
平均値の 95%信頼限界	-23.7 , 72.2	
中央値	18.0	
中央値の 95%信頼限界	-12.4 , 61.4	
P 値（Wilcoxon 順位和検定）	0.2218	
P 値（t 検定）	0.3129	

［5.3.5.1-1 p.82 Table 9 を引用］

2） PAH の悪化

PAH の悪化に該当する事象を発現した被験者の割合は、NS-304 群 3.0%（1/33 例）の方がプラセボ群 20.0%（2/10 例）より低かった。これらの被験者（被験者番号 3/06、3/11、1/05）はすべて、PAH の悪化により入院し、治験を中止した。

3） 肺血行動態パラメータ（PVR 以外）

二重盲検試験における PVR 以外の肺血行動態パラメータのベースラインから Week 17 までの変化量を、All-treated DB set を対象として解析した。

NS-304 群ではプラセボ群と比較して心係数を上昇させ［治療効果の中央値（95%CL）：0.41（0.10, 0.71）L/min/m^2］、SVR を低下させた［治療効果の中央値（95%CL）： -427（-668.3, -134.5）dyn·sec/cm^5］。右房圧については、プラセボ群では予想外に低下したが、NS-304 群では変化は認められなかった。また、NS-304 群ではプラセボ群と比較して sPAP、dPAP、及び mPAP の低下傾向、並びに PCWP の上昇傾向が認められ、SvO_2 及び SaO_2 では群間差は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 31 参照）。

（3） その他の評価項目

1） NYHA 心機能分類クラス

ベースラインの NYHA 心機能分類クラスは全例がクラス II 又は III であり、NS-304 群のクラス II 被験者の割合 44%（14/32 例）はプラセボ群 20%（2/10 例）より高かった（表 2.7.6.12.4.2-3）。NYHA 心機能分類クラスが改善した被験者の割合は、NS-304 群 15.6%、プラセボ群 10.0%と群間で同程度であった。NYHA 心機能分類クラスが悪化した被験者の割合は NS-304 群 6.3%、プラセボ群 20.0%であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.2356、Fisher の直接確率計算法）。

表 2.7.6.12.4.2-3 二重盲検試験のベースラインからWeek 17 までのNYHA心機能分類クラス変動（All-treated DB set）

	評価例数	ベースライン	n	Week 17			
				I	II	III	IV
NS-304（N=33）	32	I	0	0	0	0	0
		II	14	1 (3.1%)	12 (37.5%)	1 (3.1%)	0
		III	18	0	4 (12.5%)	13 (40.6%)	1 (3.1%)
		IV	0	0	0	0	0
		改善した被験者数		5 (15.6%)			
		95%信頼限界		5.3%, 32.8%			
		悪化した被験者数		2 (6.3%)			
		95%信頼限界		0.8%, 20.8%			
プラセボ群（N=10）	10	I	0	0	0	0	0
		II	2	0	2 (20.0%)	0	0
		III	8	0	1 (10.0%)	5 (50.0%)	2 (20.0%)
		IV	0	0	0	0	0
		改善した被験者数		1 (10.0%)			
		95%信頼限界		0.3%, 44.5%			
		悪化した被験者数		2 (20.0%)			
		95%信頼限界		2.5%, 55.6%			
治療効果 改善の割合		相対リスク		1.56			
		95%信頼限界		0.21, 11.85			
		P 値（Fisher の直接確率計算法）		1.0000			
治療効果 悪化の割合		相対リスク		0.31			
		95%信頼限界		0.05, 1.94			
		P 値（Fisher の直接確率計算法）		0.2356			

NYHA 心機能分類（I : 通常の身体活動では無症状、II : 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される、III : 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される、IV : どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現）

［5.3.5.1-1 p.84 Table 10 を引用］

2） Borg 呼吸困難指数

Borg 呼吸困難指数のベースラインから Week 17 までの変化量の中央値は、NS-304 群及びプラセボ群ともに低く、治療効果の中央値（95%CL）は 0.03（-1.25 , 0.97）と、NS-304 による 6 分間歩行試験後の呼吸困難に対する治療効果は示されなかった（表 2.7.6.12.4.2-4）。

表 2.7.6.12.4.2-4 二重盲検試験のベースラインからWeek 17 までのBorg呼吸困難指数変化量（All-treated DB set）

Borg 呼吸困難指数	NS-304 群（N=33）	プラセボ群（N=10）
ベースライン		
n	32	10
平均値	3.30	4.10
標準偏差	2.14	2.64
標準誤差	0.38	0.84
平均値の 95%信頼限界	2.53 , 4.07	2.21 , 5.99
中央値	3.00	4.00
中央値の 95%信頼限界	2.00 , 4.00	1.00 , 7.00
四分位点（Q1 , Q3）	2.00 , 4.50	2.00 , 7.00
最小値 , 最大値	0.00 , 8.00	0.00 , 7.00
Week 17		
n	32	10
平均値	2.83	3.75
標準偏差	2.38	2.80
標準誤差	0.42	0.89
平均値の 95%信頼限界	1.97 , 3.69	1.75 , 5.75
中央値	2.50	3.50
中央値の 95%信頼限界	1.00 , 4.00	0.50 , 7.00
四分位点（Q1 , Q3）	1.00 , 4.50	2.00 , 7.00
最小値 , 最大値	0.00 , 8.00	0.00 , 8.00
ベースラインから Week 17 までの変化量		
n	32	10
平均値	-0.47	-0.35
標準偏差	1.60	1.94
標準誤差	0.28	0.61
平均値の 95%信頼限界	-1.05 , 0.11	-1.74 , 1.04
中央値	0.00	-0.25
中央値の 95%信頼限界	-1.00 , 0.00	-2.00 , 2.00
四分位点（Q1 , Q3）	-1.00 , 0.00	-1.00 , 0.00
最小値 , 最大値	-6.00 , 3.00	-4.00 , 3.00
治療効果		
平均値	-0.12	
標準偏差	1.68	
標準誤差	0.61	
平均値の 95%信頼限界	-1.35 , 1.11	
中央値	0.03	
中央値の 95%信頼限界	-1.25 , 0.97	
P 値（Wilcoxon 順位和検定）	0.9513	
P 値（t 検定）	0.8467	

［5.3.5.1-1 p. 85 Table 11 を引用］

3） 血漿中 NT-proBNP 濃度

ベースラインの血漿中 NT-proBNP 濃度の中央値は、NS-304 群の方がプラセボ群より低かった。血漿中 NT-proBNP 濃度のベースラインから Week 17 までの変化量は群間で統計学的に有意差はなく、治療効果は示されなかった（表 2.7.6.12.4.2-5）。

表 2.7.6.12.4.2-5 二重盲検試験のベースラインからWeek 17 までのNT-proBNP濃度変化量（All-treated DB set）

NT-proBNP 濃度（pmol/L）	NS-304（N=33）	プラセボ（N=10）
ベースライン		
n	27	8
平均値	189.35	283.90
標準偏差	288.88	150.14
標準誤差	55.59	53.08
平均値の 95%信頼限界	75.08 , 303.63	158.38 , 409.42
中央値	56.10	299.15
中央値の 95%信頼限界	33.70 , 157.30	117.20 , 497.00
四分位点（Q1 , Q3）	18.40 , 163.10	169.00 , 389.65
最小値 , 最大値	3.70 ,1201.00	58.60 , 497.00
Week 17		
n	27	8
平均値	172.81	292.53
標準偏差	268.13	196.10
標準誤差	51.60	69.33
平均値の 95%信頼限界	66.74 , 278.88	128.58 , 456.47
中央値	32.20	301.20
中央値の 95%信頼限界	21.20 , 129.80	76.00 , 613.40
四分位点（Q1 , Q3）	18.80 , 208.30	135.65 , 412.15
最小値 , 最大値	4.20 , 982.90	28.80 , 613.40
ベースラインから Week 17 までの変化量		
n	27	8
平均値	-16.54	8.62
標準偏差	101.10	157.54
標準誤差	19.46	55.70
平均値の 95%信頼限界	-56.54 , 23.45	-123.08 , 140.33
中央値	-2.00	-35.50
中央値の 95%信頼限界	-23.90 , 5.70	-93.70 , 365.10
四分位点（Q1 , Q3）	-33.80 , 10.00	-68.55 , 33.35
最小値 , 最大値	-324.80 , 228.50	-154.70 , 365.10
治療効果		
平均値	-25.17	
標準偏差	115.40	
標準誤差	46.45	
平均値の 95%信頼限界	-119.68 , 69.35	
中央値	17.30	
中央値の 95%信頼限界	-63.76 , 69.50	
P 値（Wilcoxon 順位和検定）	0.5466	
P 値（t 検定）	0.5916	

［5.3.5.1-1 p.87 Table 12 を引用］

4） 心エコー検査のパラメータ

心エコー検査のパラメータのベースラインから Week 17 までの変化量を解析した。心エコー検査のパラメータの変化量の中央値は低く、NS-304 群とプラセボ群で同程度であり、治療効果は示されなかった。なお、心エコー検査は多くの被験者で未測定であり、検査機器を備えていないためすべて未測定の治験実施施設もあった（5.3.5.1-1 Table 32 参照）。

2.7.6.12.5 薬物動態

ヒト血漿検体合計 301 検体を用いてセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態を解析した。NS-304 の反復投与による Week 5 及び Week 17 時点でのセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータについて、記述統計量を表 2.7.6.12.5-1 に示す。

NS-304 を投与した 33 例のうち、Week 5 時点 21 例（女性 17 例、男性 4 例）、Week 17 時点 19 例（女性 15 例、男性 4 例）の薬物動態プロファイルが解析可能であった。

NS-304 の 200、400、600、及び 800 μg 反復投与における、Week 5 及び Week 17 時点のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度-時間プロファイルを検討したところ、セレキシパグの t_{max} の中央値は 2.5 時間であり、MRE-269 の t_{max} の中央値は 2.5～4 時間であった。Week 5 及び Week 17 時点の MRE-269 曝露量（$AUC_{0–8\ hr}$）の幾何平均値は、600 及び 800 μg 用量群ではセレキシパグ曝露量の幾何平均値より約 3～4 倍高く、400 μg 用量群では 6～7 倍高く、200 μg 用量群では 7～8 倍高かった。400 μg 用量群の 4 例から算出した MRE-269 曝露量は高く、これは主として 1 例（被験者番号 3/3）に起因し、この被験者の Week 5 及び Week 17 時点の MRE-269 曝露量（$AUC_{0-8\ hr}$）は、セレキシパグ曝露量のそれぞれ 13 倍及び 9 倍であった。この 1 例を除いた残りの 3 例の解析では、Week 5 及び Week 17 時点の MRE-269 曝露量（$AUC_{0–8\ hr}$）の平均値はセレキシパグ曝露量の平均値の約 5 倍であった。200 μg 用量群は解析可能症例数が少なく比較できなかった（Week 5 時点 2 例、Week 17 時点 1 例）。

400、600 及び 800 μg 用量群の Week 5 及び Week 17 時点の両時点におけるセレキシパグ及び MRE-269 の曝露量の平均値は、用量群内及び群間で同様の範囲の値であった。（ただし、600 μg 用量群の Week 5 時点のセレキシパグの曝露量の平均値は除く。600 μg 用量群の Week 5 の値は 400 及び 800 μg 用量群より約 3 倍高かった）。200 μg 用量群のセレキシパグ及び MRE-269 の曝露量は、400 μg 用量群の 1/3 以下であった。

表 2.7.6.12.5-1 NS-304 反復投与後Week 5 及びWeek 17 におけるセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータの要約

Dose	Week	N	セレキシパグ			MRE-269		
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-8\ hr}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-8\ hr}$ (ng･hr/mL)
200 μg	5	2	0.72 (0.043, 12.0)	2.5 (2.5-2.5)	2.3 (0.11, 47.4)	3.4 (0.094, 120)	3.2 (2.5-4.0)	17.9 (1.2, 257)
	17	1	0.84 (n.e., n.e.)	2.5 (2.5-2.5)	2.4 (n.e., n.e.)	3.3 (n.e., n.e.)	2.5 (2.5-2.5)	16.5 (n.e., n.e.)
400 μg	5	4	3.1 (1.9, 5.0)	2.5 (2.5-2.5)	8.4 (4.9, 14.4)	11.9 (4.7, 30.1)	2.5 (2.5-4.0)	56.8 (17.0, 189)
	17	4	3.5 (1.1, 11.8)	2.5 (2.5-2.5)	9.0 (2.6, 32.0)	11.6 (2.7, 50.6)	2.5 (2.5-4.0)	51.5 (9.1, 290)
600 μg	5	7	9.9 (5.1, 19.2)	2.5 (2.5-2.5)	29.5 (15.4, 56.4)	15.4 (9.8, 24.2)	4.0 (2.5-6.0)	69.8 (44.8, 109)
	17	7	4.0 (1.4, 11.6)	2.5 (2.5-2.5)	11.3 (4.1, 31.1)	9.8 (6.2, 15.3)	2.5 (2.5-4.0)	45.8 (30.5, 68.8)
800 μg	5	8	4.3 (2.3, 8.0)	2.5 (2.5-2.5)	10.8 (5.6, 21.0)	11.5 (8.7, 15.2)	2.5 (2.5-2.5)	46.1 (32.1, 66.2)
	17	7	4.9 (1.8, 13.4)	2.5 (2.5-2.9)	12.3 (4.5, 33.9)	12.8 (8.6, 19.0)	2.5 (2.5-4.0)	50.6 (33.1, 77.2)

データは幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max} では中央値（範囲）を示す。n.e.= 評価不能

［5.3.5.1-1 p.92 Table 13 を引用］

2.7.6.12.6 安全性

2.7.6.12.6.1 治験薬の投与量及び投与期間

Acute hemodynamic study では、本試験の全 43 例に対して NS-304 を単回投与した。用量は最初の 12 例は 200 μg、残りの 31 例は 400 μg であった。

また、二重盲検試験では、全例に治験薬を投与し、総投与期間の中央値は NS-304 群 149.0 日間、プラセボ群 146.0 日間であった。NS-304 群の最終至適用量別の被験者数は、800 μg が 14 例（42.4%）、600 μg が 7 例（21.2%）、400 μg が 6 例（18.2%）、200 μg が 4 例（12.1%）であった。プラセボ群では、800 μg が 9 例（90.0%）であった。治験薬投与を中止した NS-304 群 2 例、プラセボ群 1 例の最終至適用量は不明であった。

表 2.7.6.12.6.1-1 二重盲検試験 治験薬の投与期間（All-treated DB set）

		NS-304（N=33）	プラセボ（N=10）
投与期間（日）	n	33	10
	平均値	143.3	135.1
	標準偏差	28.6	27.4
	中央値	149.0	146.0
	四分位点（Q1 , Q3）	145.0 , 155.0	131.0 , 149.0
	最小値 , 最大値	17.0 , 176.0	61.0 , 152.0

［5.3.5.1-1 p.94 Table 14 を引用］

2.7.6.12.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

Safety set における、有害事象の要約を表 2.7.6.12.6.2-1 に示す。

Acute hemodynamic study における有害事象発現率は 58.1%（25/43 例）で、高頻度に発現した有害事象は頭痛 46.5%であった。また、有害事象の発現率は、NS-304 の投与量（200 又は 400 μg）に関連しないと考えられた。

二重盲検試験における有害事象発現率は、NS-304 群 93.9%（31/33 例）、プラセボ群 100%（10/10 例）であり、NS-304 群でプラセボ群より 10%以上発現率が高かった有害事象は、頭痛、顎痛、四肢痛、悪心、潮紅、浮動性めまい、咳嗽、及び筋肉痛であった。重篤な有害事象は NS-304 群 18.2%（6/33 例）、プラセボ群 40.0%（4/10 例）で発現し、そのうちプラセボ群の 2 例は治験薬の投与中止に至った。NS-304 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は頭痛であった。

試験期間を通して死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象として、NS-304 群の 1 例で Acute hemodynamic study に頭痛、二重盲検試験に無力症及び筋肉痛の発現が認められた。

表 2.7.6.12.6.2-1 有害事象の要約

投与群		Acute hemodynamic study	二重盲検試験	
			NS-304 群	プラセボ群
評価例数		43	33	10
有害事象発現例数（%）	有害事象	25 (58.1%)	31（93.9%）	10（100.0%）
	副作用	－	30（90.9%）	3（30.0%）
程度別有害事象発現例数（%）	軽度	－	5（15.2%）	4（40.0%）
	中等度	－	20（60.6%）	1（10.0%）
	高度	－	6（18.2%）	5（50.0%）
死亡例数（%）	全死亡例数	0	0	0
	副作用	0	0	0
重篤な有害事象発現例数（%）	全発現例数	0	6（18.2%）	4（40.0%）
	副作用	0	2（6.1%）	0
中止に至った有害事象の発現例数（%）	全発現例数	1（2.3%）	1（3.0%）	2（20.0%）
	副作用	1（2.3%）	1（3.0%）	0

因果関係の判断基準：因果関係は、「Unrelated（関連なし）」、「Unlikely（関連ないらしい）」、「Possible（関連あるかもしれない）」、「Probable（おそらく関連あり）」の 4 段階で評価され、「Unrelated（関連なし）」以外を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。
なお、Acute hemodynamic study の因果関係別及び程度別集計は行っていない。

（2） 有害事象の表示及び分析

Acute hemodynamic study における有害事象の発現率を表 2.7.6.12.6.2-2 に、二重盲検試験における有害事象の因果関係別を表 2.7.6.12.6.2-3、程度別を表 2.7.6.12.6.2-4 に示す。なお、Acute hemodynamic study の翌日から二重盲検試験を開始したため、一部の有害事象は両試験で報告されている。

Acute hemodynamic study における有害事象の発現率は 58.1%（25/43 例）で、投与量別では 200 μg 66.7%（8/12 例）及び 400 μg 54.8%（17/31 例）と用量依存的な発現率の増加は認められなかった。また、個々の有害事象についても高用量で発現率が増加することはなかった。発現率の高かった頭痛 46.5%（20/43 例）、悪心 14.0%（6/43 例）及び顎痛 11.6%（5/43 例）においても、いずれも 400 μg の発現率は 200 μg より高値ではなかった。

二重盲検試験では両群のほぼ全例が有害事象を発現し、有害事象発現率は NS-304 群 93.9%（31/33 例）、プラセボ群 100%（10/10 例）であり、NS-304 群の発現率がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、頭痛（NS-304 群 66.7%とプラセボ群 20.0%）、顎痛（36.4%と 0%）、四肢痛（30.3%と 0%）、悪心（27.3%と 0%）、潮紅（18.2%と 0%）、浮動性めまい（15.2%と 0%）、咳嗽（12.1%と 0%）及び筋肉痛（12.1%と 0%）であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は、NS-304 群 90.9%（30/33 例）、プラセボ群 30.0%（3/10 例）であった。

また、程度別有害事象の分析では、本試験で認められた大半の有害事象は軽度又は中等度であった。Acute hemodynamic study では、1 例の被験者が高度の頭痛を発現した。二重盲検試験では、NS-304 群の 18.2%（6/33 例）及びプラセボ群の 50.0%（5/10 例）が高度の有害事象を発現した。いずれの高度な有害事象も 1 例ずつで、ほとんどが重篤な有害事象であった。非重篤な高度な有害事象は、NS-304 群で筋肉痛、胃腸感染、無力症、プラセボ群で失神が各 1 例であった。

表 2.7.6.12.6.2-2 Acute hemodynamic studyにおける有害事象一覧

SOC PT （MedDRAver.12.0）	NS-304 群 200 μg （N=12）	NS-304 群 400 μg （N=31）	合計 （N=43）
有害事象発現例数(%)	8 (66.7)	17 (54.8)	25 (58.1)
発現件数	21	37	58
神経系障害	7 (58.3)	14 (45.2)	21 (48.8)
頭痛	7 (58.3)	13 (41.9)	20 (46.5)
失神		1 (3.2)	1 (2.3)
浮動性めまい	1 (8.3)		1 (2.3)
胃腸障害	3 (25.0)	7 (22.6)	10 (23.3)
悪心	2 (16.7)	4 (12.9)	6 (14.0)
下痢		2 (6.5)	2 (4.7)
嘔吐		2 (6.5)	2 (4.7)
大腸炎		1 (3.2)	1 (2.3)
便秘		1 (3.2)	1 (2.3)
腹痛	1 (8.3)		1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (41.7)	5 (16.1)	10 (23.3)
顎痛	2 (16.7)	3 (9.7)	5 (11.6)
四肢痛	3 (25.0)		3 (7.0)
背部痛		1 (3.2)	1 (2.3)
筋肉痛		1 (3.2)	1 (2.3)
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	3 (9.7)	4 (9.3)
疲労	1 (8.3)	1 (3.2)	2 (4.7)
無力症		1 (3.2)	1 (2.3)
末梢性浮腫		1 (3.2)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症		3 (9.7)	3 (7.0)
鼻咽頭炎		3 (9.7)	3 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (3.2)	1 (2.3)
発声障害		1 (3.2)	1 (2.3)
血管障害		1 (3.2)	1 (2.3)
潮紅		1 (3.2)	1 (2.3)
眼障害	1 (8.3)		1 (2.3)
眼瞼浮腫	1 (8.3)		1 (2.3)
臨床検査	1 (8.3)		1 (2.3)
血圧低下	1 (8.3)		1 (2.3)
代謝および栄養障害	1 (8.3)		1 (2.3)
糖尿病	1 (8.3)		1 (2.3)
精神障害	1 (8.3)		1 (2.3)
うつ病	1 (8.3)		1 (2.3)

［5.3.5.1-1 p.196 Table 37 を引用］

表 2.7.6.12.6.2-3 二重盲検試験における有害事象一覧（因果関係別）（1/3）

SOC	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象（副作用）	
PT（MedDRAver.12.0）	NS-304 群（N=33）	プラセボ群（N=10）	NS-304 群（N=33）	プラセボ群（N=10）
有害事象発現例数(%)	31 (93.9)	10 (100.0)	30 (90.9)	3 (30.0)
発現件数	182	39	142	3
神経系障害	24 (72.7)	4 (40.0)	23 (69.7)	2 (20.0)
頭痛	22 (66.7)	2 (20.0)	22 (66.7)	2 (20.0)
浮動性めまい	5 (15.2)		5 (15.2)	
坐骨神経痛	2 (6.1)			
健忘	1 (3.0)		1 (3.0)	
傾眠	1 (3.0)		1 (3.0)	
失神		2 (20.0)		
手根管症候群		1 (10.0)		
感覚鈍麻		1 (10.0)		
筋骨格系および結合組織障害	23 (69.7)	2 (20.0)	22 (66.7)	
顎痛	12 (36.4)		12 (36.4)	
四肢痛	10 (30.3)		10 (30.3)	
筋肉痛	4 (12.1)		4 (12.1)	
筋骨格硬直	2 (6.1)		2 (6.1)	
重感	2 (6.1)		2 (6.1)	
関節痛	1 (3.0)		1 (3.0)	
背部痛	1 (3.0)		1 (3.0)	
筋痙縮	1 (3.0)		1 (3.0)	
頚部痛	1 (3.0)		1 (3.0)	
骨関節炎	1 (3.0)			
筋骨格痛		2 (20.0)		
胃腸障害	16 (48.5)	1 (10.0)	14 (42.4)	
悪心	9 (27.3)		8 (24.2)	
下痢	6 (18.2)	1 (10.0)	6 (18.2)	
嘔吐	3 (9.1)		3 (9.1)	
上腹部痛	2 (6.1)		2 (6.1)	
腹痛	1 (3.0)		1 (3.0)	
消化不良	1 (3.0)		1 (3.0)	
消化器痛	1 (3.0)		1 (3.0)	
胃食道逆流性疾患	1 (3.0)		1 (3.0)	
胃食道炎	1 (3.0)		1 (3.0)	
肛門周囲痛	1 (3.0)			
感染症および寄生虫症	15 (45.5)	6 (60.0)	3 (9.1)	
鼻咽頭炎	8 (24.2)	2 (20.0)	2 (6.1)	
尿路感染	2 (6.1)		1 (3.0)	
気管支炎	1 (3.0)	1 (10.0)		
気道感染	1 (3.0)	1 (10.0)		
上気道感染	1 (3.0)	1 (10.0)		
膀胱炎	1 (3.0)			
胃腸炎	1 (3.0)			
胃腸感染	1 (3.0)		1 (3.0)	
陰部ヘルペス	1 (3.0)			
鼻炎	1 (3.0)			
副鼻腔炎	1 (3.0)			
歯膿瘍	1 (3.0)			
膣感染	1 (3.0)			
インフルエンザ		1 (10.0)		
ウイルス性気道感染		1 (10.0)		

表 2.7.6.12.6.2-3 二重盲検試験における有害事象一覧（因果関係別）（2/3）

SOC	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象（副作用）	
PT（MedDRAver.12.0）	NS-304 群（N=33）	プラセボ群（N=10）	NS-304 群（N=33）	プラセボ群（N=10）
全身障害および投与局所様態	12 (36.4)	1 (10.0)	12 (36.4)	
無力症	3 (9.1)		3 (9.1)	
胸痛	3 (9.1)		3 (9.1)	
疲労	3 (9.1)		3 (9.1)	
末梢性浮腫	3 (9.1)		3 (9.1)	
疼痛	1 (3.0)		1 (3.0)	
アルコール相互作用		1 (10.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (27.3)	7 (70.0)	4 (12.1)	
咳嗽	4 (12.1)		1 (3.0)	
呼吸困難	2 (6.1)	1 (10.0)	2 (6.1)	
鼻出血	2 (6.1)	1 (10.0)		
肺動脈高血圧症	1 (3.0)	2 (20.0)		
咽喉乾燥	1 (3.0)		1 (3.0)	
くしゃみ	1 (3.0)		1 (3.0)	
咽喉刺激感	1 (3.0)			
慢性閉塞性肺疾患		1 (10.0)		
発声障害		1 (10.0)		
労作性呼吸困難		1 (10.0)		
喀血		1 (10.0)		
肺高血圧症		1 (10.0)		
呼吸抑制		1 (10.0)		
皮膚および皮下組織障害	8 (24.2)	2 (20.0)	7 (21.2)	1 (10.0)
皮膚乾燥	2 (6.1)		2 (6.1)	
紅斑	2 (6.1)		2 (6.1)	
脱毛症	1 (3.0)	1 (10.0)	1 (3.0)	1 (10.0)
光線過敏性反応	1 (3.0)		1 (3.0)	
皮膚潰瘍	1 (3.0)			
顔面腫脹	1 (3.0)		1 (3.0)	
そう痒症		1 (10.0)		
血管障害	8 (24.2)		8 (24.2)	
潮紅	6 (18.2)		6 (18.2)	
ほてり	1 (3.0)		1 (3.0)	
低血圧	1 (3.0)		1 (3.0)	
代謝および栄養障害	7 (21.2)		4 (12.1)	
食欲不振	2 (6.1)		2 (6.1)	
食欲減退	1 (3.0)		1 (3.0)	
糖尿病	1 (3.0)			
高コレステロール血症	1 (3.0)		1 (3.0)	
高脂血症	1 (3.0)			
低ナトリウム血症	1 (3.0)			
心臓障害	5 (15.2)	1 (10.0)	4 (12.1)	
チアノーゼ	2 (6.1)		2 (6.1)	
肝頚静脈逆流	1 (3.0)			
動悸	1 (3.0)		1 (3.0)	
頻脈	1 (3.0)		1 (3.0)	
心不全		1 (10.0)		
眼障害	4 (12.1)		3 (9.1)	
眼瞼浮腫	2 (6.1)		2 (6.1)	
眼乾燥	1 (3.0)			
流涙増加	1 (3.0)		1 (3.0)	
霧視	1 (3.0)		1 (3.0)	

表 2.7.6.12.6.2-3 二重盲検試験における有害事象一覧（因果関係別）（3/3）

SOC PT （MedDRAver.12.0）	因果関係を問わない有害事象 NS-304 群 （N=33）	 プラセボ群 （N=10）	因果関係が否定できない有害事象（副作用） NS-304 群 （N=33）	 プラセボ群 （N=10）
臨床検査	3 (9.1)	2 (20.0)	3 (9.1)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)		1 (3.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)		1 (3.0)	
血圧低下	1 (3.0)		1 (3.0)	
心拍数不整	1 (3.0)		1 (3.0)	
血中ブドウ糖増加		1 (10.0)		
膀胱鏡検査		1 (10.0)		
精神障害	2 (6.1)		1 (3.0)	
不安	1 (3.0)		1 (3.0)	
精神障害	1 (3.0)			
精神病性障害	1 (3.0)			
耳および迷路障害	1 (3.0)		1 (3.0)	
回転性めまい	1 (3.0)		1 (3.0)	
内分泌障害	1 (3.0)			
甲状腺機能低下症	1 (3.0)			
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0)	1 (10.0)		
眼窩周囲血腫	1 (3.0)			
転倒		1 (10.0)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.0)	1 (10.0)		
口腔乳頭腫	1 (3.0)			
膀胱新生物		1 (10.0)		
肝胆道系障害		1 (10.0)		
肝腫大		1 (10.0)		
腎および尿路障害		1 (10.0)		
無尿		1 (10.0)		
尿閉		1 (10.0)		
生殖系および乳房障害		1 (10.0)		
良性前立腺肥大症		1 (10.0)		
前立腺炎		1 (10.0)		

因果関係の判断基準：因果関係は、「Unrelated（関連なし）」、「Unlikely（関連ないらしい）」、「Possible（関連あるかもしれない）」、「Probable（おそらく関連あり）」の 4 段階で評価され、「Unrelated（関連なし）」以外を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-1 p.198 Table 38, p.222 Table 42 より改変］

表 2.7.6.12.6.2-4 二重盲検試験における程度別有害事象一覧（1/3）

SOC PT	NS-304 群（N=33）				プラセボ群（N=10）			
（MedDRAver.12.0）	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数(%)	31 (93.9)	5 (15.2)	20 (60.6)	6 (18.2)	10 (100)	4 (40.0)	1 (10.0)	5 (50.0)
発現件数	182	92	81	9	39	15	13	9
神経系障害	24 (72.7)	9 (27.3)	14 (42.4)	1 (3.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
頭痛	22 (66.7)	8 (24.2)	14 (42.4)		2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	
浮動性めまい	5 (15.2)	3 (9.1)	2 (6.1)					
坐骨神経痛	2 (6.1)		1 (3.0)	1 (3.0)				
健忘	1 (3.0)		1 (3.0)					
傾眠	1 (3.0)	1 (3.0)						
失神					2 (20.0)		1 (10.0)	1 (10.0)
手根管症候群					1 (10.0)	1 (10.0)		
感覚鈍麻					1 (10.0)	1 (10.0)		
筋骨格系および結合組織障害	23 (69.7)	10 (30.3)	12 (36.4)	1 (3.0)	2 (20.0)		2 (20.0)	
顎痛	12 (36.4)	5 (15.2)	7 (21.2)					
四肢痛	10 (30.3)	4 (12.1)	6 (18.2)					
筋肉痛	4 (12.1)	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (3.0)				
筋骨格硬直	2 (6.1)	2 (6.1)						
重感	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)					
関節痛	1 (3.0)	1 (3.0)						
背部痛	1 (3.0)	1 (3.0)						
筋痙縮	1 (3.0)	1 (3.0)						
頚部痛	1 (3.0)		1 (3.0)					
骨関節炎	1 (3.0)		1 (3.0)					
筋骨格痛					2 (20.0)		2 (20.0)	
胃腸障害	16 (48.5)	8 (24.2)	8 (24.2)		1 (10.0)	1 (10.0)		
悪心	9 (27.3)	4 (12.1)	5 (15.2)					
下痢	6 (18.2)	3 (9.1)	3 (9.1)		1 (10.0)	1 (10.0)		
嘔吐	3 (9.1)	1 (3.0)	2 (6.1)					
上腹部痛	2 (6.1)	2 (6.1)						
腹痛	1 (3.0)	1 (3.0)						
消化不良	1 (3.0)	1 (3.0)						
消化器痛	1 (3.0)		1 (3.0)					
胃食道逆流性疾患	1 (3.0)		1 (3.0)					
胃食道炎	1 (3.0)		1 (3.0)					
肛門周囲痛	1 (3.0)	1 (3.0)						
感染症および寄生虫症	15 (45.5)	6 (18.2)	7 (21.2)	2 (6.1)	6 (60.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	
鼻咽頭炎	8 (24.2)	6 (18.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (20.0)	2 (20.0)		
尿路感染	2 (6.1)		2 (6.1)					
気管支炎	1 (3.0)		1 (3.0)		1 (10.0)	1 (10.0)		
気道感染	1 (3.0)		1 (3.0)		1 (10.0)		1 (10.0)	
上気道感染	1 (3.0)		1 (3.0)		1 (10.0)	1 (10.0)		
膀胱炎	1 (3.0)		1 (3.0)					
胃腸炎	1 (3.0)		1 (3.0)					
胃腸感染	1 (3.0)			1 (3.0)				
陰部ヘルペス	1 (3.0)	1 (3.0)						
鼻炎	1 (3.0)		1 (3.0)					
副鼻腔炎	1 (3.0)	1 (3.0)						
歯膿瘍	1 (3.0)		1 (3.0)					
膣感染	1 (3.0)		1 (3.0)					
インフルエンザ					1 (10.0)		1 (10.0)	
ウイルス性気道感染					1 (10.0)	1 (10.0)		

表 2.7.6.12.6.2-4 二重盲検試験における程度別有害事象一覧（2/3）

SOC PT	NS-304 群（N=33）				プラセボ群（N=10）			
（MedDRAver.12.0）	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態	12 (36.4)	6 (18.2)	4 (12.1)	2 (6.1)	1 (10.0)			1 (10.0)
無力症	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.0)				
胸痛	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.0)				
疲労	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)					
末梢性浮腫	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)					
疼痛	1 (3.0)	1 (3.0)						
アルコール相互作用					1 (10.0)			1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (27.3)	6 (18.2)	1 (3.0)	2 (6.1)	7 (70.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)
咳嗽	4 (12.1)	4 (12.1)						
呼吸困難	2 (6.1)	1 (3.0)		1 (3.0)	1 (10.0)			1 (10.0)
鼻出血	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)		1 (10.0)		1 (10.0)	
肺動脈高血圧症	1 (3.0)			1 (3.0)	2 (20.0)			2 (20.0)
咽喉乾燥	1 (3.0)	1 (3.0)						
くしゃみ	1 (3.0)	1 (3.0)						
咽喉刺激感	1 (3.0)	1 (3.0)						
慢性閉塞性肺疾患					1 (10.0)	1 (10.0)		
発声障害					1 (10.0)	1 (10.0)		
労作性呼吸困難					1 (10.0)		1 (10.0)	
喀血					1 (10.0)	1 (10.0)		
肺高血圧症					1 (10.0)		1 (10.0)	
呼吸抑制					1 (10.0)			1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (24.2)	7 (21.2)	1 (3.0)		2 (20.0)	2 (20.0)		
皮膚乾燥	2 (6.1)	2 (6.1)						
紅斑	2 (6.1)	2 (6.1)						
脱毛症	1 (3.0)	1 (3.0)			1 (10.0)	1 (10.0)		
光線過敏性反応	1 (3.0)		1 (3.0)					
皮膚潰瘍	1 (3.0)	1 (3.0)						
顔面腫脹	1 (3.0)	1 (3.0)						
そう痒症					1 (10.0)	1 (10.0)		
血管障害	8 (24.2)	5 (15.2)	3 (9.1)					
潮紅	6 (18.2)	5 (15.2)	1 (3.0)					
ほてり	1 (3.0)		1 (3.0)					
低血圧	1 (3.0)		1 (3.0)					
代謝および栄養障害	7 (21.2)	5 (15.2)	2 (6.1)					
食欲不振	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)					
食欲減退	1 (3.0)	1 (3.0)						
糖尿病	1 (3.0)		1 (3.0)					
高コレステロール血症	1 (3.0)	1 (3.0)						
高脂血症	1 (3.0)	1 (3.0)						
低ナトリウム血症	1 (3.0)	1 (3.0)						
心臓障害	5 (15.2)	3 (9.1)	2 (6.1)		1 (10.0)			1 (10.0)
チアノーゼ	2 (6.1)	2 (6.1)						
肝頚静脈逆流	1 (3.0)		1 (3.0)					
動悸	1 (3.0)		1 (3.0)					
頻脈	1 (3.0)	1 (3.0)						
心不全					1 (10.0)			1 (10.0)
眼障害	4 (12.1)	3 (9.1)	1 (3.0)					
眼瞼浮腫	2 (6.1)	2 (6.1)						
眼乾燥	1 (3.0)	1 (3.0)						
流涙増加	1 (3.0)	1 (3.0)						
霧視	1 (3.0)		1 (3.0)					

表 2.7.6.12.6.2-4 二重盲検試験における程度別有害事象一覧（3/3）

SOC PT（MedDRAver.12.0）	NS-304 群（N=33）				プラセボ群（N=10）			
	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
臨床検査	3 (9.1)	1 (3.0)	2 (6.1)		2 (20.0)	1 (10.0)		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)		1 (3.0)					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)		1 (3.0)					
血圧低下	1 (3.0)	1 (3.0)						
心拍数不整	1 (3.0)		1 (3.0)					
血中ブドウ糖増加					1 (10.0)	1 (10.0)		
膀胱鏡検査					1 (10.0) [a]			
精神障害	2 (6.1)	1 (3.0)		1 (3.0)				
不安	1 (3.0)	1 (3.0)						
精神障害	1 (3.0)		1 (3.0)					
精神病性障害	1 (3.0)			1 (3.0)				
耳および迷路障害	1 (3.0)		1 (3.0)					
回転性めまい	1 (3.0)		1 (3.0)					
内分泌障害	1 (3.0)	1 (3.0)						
甲状腺機能低下症	1 (3.0)	1 (3.0)						
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0)		1 (3.0)		1 (10.0)		1 (10.0)	
眼窩周囲血腫	1 (3.0)		1 (3.0)					
転倒					1 (10.0)		1 (10.0)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.0)		1 (3.0)		1 (10.0)			
口腔乳頭腫	1 (3.0)		1 (3.0)					
膀胱新生物					1 (10.0) [a]			
肝胆道系障害					1 (10.0)		1 (10.0)	
肝腫大					1 (10.0)		1 (10.0)	
腎および尿路障害					1 (10.0)			1 (10.0)
無尿					1 (10.0)		1 (10.0)	
尿閉					1 (10.0)			1 (10.0)
生殖系および乳房障害					1 (10.0)			1 (10.0)
良性前立腺肥大症					1 (10.0)			1 (10.0)
前立腺炎					1 (10.0)		1 (10.0)	

同一カテゴリーで同一被験者に同じ事象が複数回発現した時は、例数は一番重い程度として集計した。
a：プラセボ群の膀胱新生物及び膀胱鏡検査の程度判定は不明

［5.3.5.1-1 p.206 Table 40 を引用］

2.7.6.12.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.12.6.3-1 に、発現症例ごとの重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 付録 2.7.6.17.3.1 項に示す。

重篤な有害事象は二重盲検試験でのみ発現し、NS-304 群で 6 例（18.2%）16 件、プラセボ群で 4 例（40.0%）9 件認められた。NS-304 群で認められた重篤な有害事象は、頭痛 2 例、肺動脈高血圧症、鼻咽頭炎、精神病性障害、悪心、筋肉痛、尿路感染、呼吸困難、胸痛、口腔乳頭腫、嘔吐、

坐骨神経痛が各 1 例であり、このうち頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛、呼吸困難及び胸痛は NS-304 との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.12.6.3-1 その他の重篤な有害事象一覧

投与群	被験者番号	性別/年齢人種	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304群 (N=33)	1/05	男/58 白人	鼻咽頭炎 肺動脈高血圧症	29	不明	関連なし	高度	重篤	継続	後遺症あり
			肺動脈高血圧症	54	－	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
	2/01	女/39 白人	精神病性障害	17	－	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
	2/02	女/73 白人	悪心	8	1	おそらく関連あり	中等度	重篤	減量	回復
			頭痛	8	1	おそらく関連あり	中等度	重篤	継続	回復
			筋肉痛	13	16	おそらく関連あり	中等度	重篤	減量	回復
			頭痛	13	3	おそらく関連あり	中等度	重篤	減量	回復
			悪心	13	3	おそらく関連あり	中等度	重篤	減量	回復
			尿路感染	15	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			呼吸困難 胸痛	49	7	関連あるかもしれない	高度	重篤	継続	回復
	2/05	女/51 白人	口腔乳頭腫	152	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
	3/01	女/70 白人	頭痛	7	－	おそらく関連あり	中等度	重篤	減量	未回復
			嘔吐	7	1	おそらく関連あり	軽度	重篤	減量	回復
	3/05	女/57 ヒスパニック	坐骨神経痛	116	－	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
プラセボ群 (N=10)	3/06	女/61 白人	肺動脈高血圧症 呼吸困難	62	－	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
	3/11	男/73 白人	肺動脈高血圧症	126	－	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
			白内障手術[d]	147	1	関連なし	軽度	重篤	－	回復
	4/02	女/54 白人	アルコール相互作用 呼吸抑制	143	0	関連なし	高度	重篤	継続	回復
	6/02	男/80 白人	良性前立腺肥大症 尿閉	73	7	関連なし	高度	重篤	継続	後遺症あり
			心不全	73	7	関連なし	高度	重篤	継続	後遺症あり
			慢性閉塞性肺疾患	73	7	関連なし	軽度	重篤	継続	回復

a：MedDRA ver 12.0 PT （肺動脈高血圧症は PT/疾患進行＋PT/肺動脈高血圧症を示す）
b：Acute hemodynamic study の投与開始日を 1 日として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）
d：治験薬の投与中止後に発現（本試験の有害事象の集計には含まれていない）

［5.3.5.1-1 p.228 Table 44, p.2205 16.2.4.1 を改変］

（3） 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.12.6.3-2 に示す。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象として、NS-304 群の 1 例で Acute hemodynamic study に頭痛、二重盲検試験に無力症及び筋肉痛の発現が認められた。

表 2.7.6.12.6.3-2 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

投与群	被験者番号	性別/年齢人種	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304群 (N=33)	3/08	男/69 白人	頭痛 [d]	1	54	おそらく関連あり	高度	非重篤	中止	回復
			無力症	2	53	おそらく関連あり	高度	非重篤	中止	回復
			筋肉痛	2	－	おそらく関連あり	高度	非重篤	中止	未回復
プラセボ群 (N=10)	3/06	女/61 白人	肺動脈高血圧症 呼吸困難	62	－	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
	3/11	男/73 白人	肺動脈高血圧症	126	－	関連なし	高度	重篤	中止	未回復

a：MedDRA/ver 12.0 PT

b：Acute hemodynamic study の投与開始日を 1 日目として起算（日目）

c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

d：Acute hemodynamic study で発現

［5.3.5.1-1 p.233 Table 45, p.2205 16.2.4.1 を改変］

2.7.6.12.6.4 臨床検査値

治験依頼者が設定した marked reference range（注目すべき基準範囲）から外れた臨床検査値、並びにベースラインからの有意な変化の基準を満たした臨床検査値については、「顕著な臨床検査値異常」とみなし LL（低値への異常変動）又は HH（高値への異常変動）で示した。二重盲検試験における顕著な臨床検査値異常の発現率を表 2.7.6.12.6.4-1 に示す。

両群とも顕著な臨床検査値異常を示した被験者は少なく、NS-304 群で 2 例（6.3%）に認められた臨床検査値異常は、クロールの顕著な低下、カルシウムの顕著な低下、及びトリグリセリドの顕著な上昇であった。NS-304 群の 1 例（被験者番号 2/01）で、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの顕著な低下が認められたが、発現から 20 日後にこれらの値は正常化した（NS-304/-03 試験の Visit 1 にヘモグロビン 122 g/L 及びヘマトクリット 0.35 V/V）。ALT 及び AST の顕著な上昇を示した NS-304 群の 1 例（被験者番号 4/01）は、シタキセンタン（ERA）を併用していた。また、プラセボ群の 1 例（被験者番号 5/02）は AST の顕著な上昇を示した。

表 2.7.6.12.6.4-1 顕著な臨床検査値異常発現率（二重盲検試験）

		NS-304 群		プラセボ群	
血液学的検査					
ヘモグロビン濃度	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	1 / 32	(3.1%)	0 / 10	
ヘマトクリット	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	1 / 32	(3.1%)	0 / 10	
白血球数	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	0 / 32		0 / 10	
好中球数	LL	0 / 32		1 / 10	(10.0%)
好酸球数	HH	0 / 32		0 / 10	
血小板数	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	0 / 32		0 / 10	
生化学検査					
ALT	HH	1 / 32	(3.1%)	0 / 10	
AST	HH	1 / 32	(3.1%)	1 / 10	(10.0%)
総ビリルビン	HH	0 / 32		0 / 10	
アルカリフォスファターゼ	HH	0 / 32		0 / 10	
アルブミン	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	0 / 32		0 / 10	
クレアチニン	HH	0 / 32		0 / 10	
クロール	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	2 / 32	(6.3%)	0 / 10	
ナトリウム	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	0 / 32		0 / 10	
総コレステロール	HH	0 / 32		0 / 10	
カリウム	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	1 / 32	(3.1%)	0 / 10	
カルシウム	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	2 / 32	(6.3%)	1 / 10	(10.0%)
Gamma GT	HH	0 / 32		0 / 10	
グルコース	HH	1 / 32	(3.1%)	0 / 10	
	LL	0 / 32		0 / 10	
リン酸塩	HH	1 / 32	(3.1%)	1 / 10	(10.0%)
	LL	1 / 32	(3.1%)	1 / 10	(10.0%)
総タンパク	HH	0 / 32		0 / 10	
	LL	0 / 32		0 / 10	
トリグリセライド	HH	2 / 32	(6.3%)	0 / 10	
血中尿素窒素	HH	1 / 32	(3.1%)	0 / 10	
尿酸	HH	0 / 32		0 / 10	

異常変動を示した被験者数/評価例数（%）
HH 及び LL は注目すべき基準範囲からはずれ、臨床的に顕著な異常変動を示す。

［5.3.5.1-1 p.102 Table 17 を引用］

2.7.6.12.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験における、バイタルサインのベースライン値及び変化量を表 2.7.6.12.6.5-1 及び表 2.7.6.12.6.5-2 に示す。

Acute hemodynamic study の NS-304 単回経口投与 4 時間後にバイタルサインを測定したところ、400 μg の投与により、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の中央値が上昇した。200 μg の投与では、拡張期血圧の中央値は上昇したが、収縮期血圧の上昇及び脈拍数の増加は認められなかった。

二重盲検試験の終了時点（すなわち至適用量の投与時点）にバイタルサインを測定したところ、NS-304 群でプラセボ群と比較して血圧の上昇、脈拍数の増加は認められなかった。NS-304 群の 2 例は二重盲検試験の漸増期に低血圧を発現し、治験薬を減量した。そのうち 1 例（被験者番号 2/03）は Day 14 に浮動性めまいを伴う低血圧（中等度）を発現した。この事象は翌日回復し、NS-304 の用量を 600 µg から 400 µg に減量した。また、被験者番号 4/01 は Day 4 に軽度の血圧低下を発現し、NS-304 の用量を 400 µg から 200 µg に減量した。2 例ともシルデナフィルとシタキセンタンが併用投与されていた。高血圧の有害事象は本試験で認められなかった。

表 2.7.6.12.6.5-1 バイタルサインのベースラインから投与 4 時間後までの変化量（Acute hemodynamic study）

検査項目	投与群	投与前の測定値		投与 4 時間後の変化量	
		N	平均値±SD 中央値（最小値, 最大値）	N	平均値±SD 中央値（最小値, 最大値）
収縮期血圧 (mmHg)	200 µg	12	117.2 ± 17.5 118.0 (96.0 , 152.0)	12	-0.5 ± 9.8 -0.5 (-15.0 , 19.0)
	400 µg	29	116.9 ± 17.5 113.0 (93.0 , 162.0)	29	5.1 ± 16.3 5.0 (-32.0 , 45.0)
拡張期血圧 (mmHg)	200 µg	12	68.0 ± 8.8 68.5 (55.0 , 84.0)	12	2.1 ± 7.5 2.5 (-9.0 , 16.0)
	400 µg	29	65.2 ± 10.3 64.0 (48.0 , 91.0)	29	5.4 ± 9.5 7.0 (-12.0 , 27.0)
脈拍数 (拍/分)	200 µg	12	77.2 ± 13.7 74.5 (55.0 , 100.0)	12	-0.8 ± 6.9 -1.5 (-17.0 , 9.0)
	400 µg	29	72.9 ± 14.2 72.0 (45.0 , 113.0)	29	3.4 ± 9.7 3.0 (-37.0 , 20.0)

［5.3.5.1-1 p.268 Table 47 を引用］

表 2.7.6.12.6.5-2 バイタルサインのベースラインから投与終了時までの変化量（二重盲検試験）

検査項目	投与群	投与前の測定値		投与終了時の変化量	
		N	平均値±SD 中央値（最小値, 最大値）	N	平均値±SD 中央値（最小値, 最大値）
収縮期血圧 (mmHg)	NS-304 群	33	117.3 ± 18.5 111.0 (93.0 , 162.0)	31	-3.6 ± 19.3 -1.0 (-51.0 , 30.0)
	プラセボ群	10	116.2 ± 11.7 115.0 (101.0 , 139.0)	10	-3.5 ± 17.1 -4.5 (-31.0 , 25.0)
拡張期血圧 (mmHg)	NS-304 群	33	65.9 ± 10.9 64.0 (48.0 , 91.0)	31	5.4 ± 11.2 3.0 (-11.0 , 30.0)
	プラセボ群	10	66.8 ± 10.4 64.0 (50.0 , 84.0)	10	3.2 ± 12.8 3.0 (-14.0 , 21.0)
脈拍数 （拍/分）	NS-304 群	33	75.6 ± 15.0 74.0 (45.0 , 113.0)	31	4.4 ± 14.2 3.0 (-39.0 , 37.0)
	プラセボ群	10	73.0 ± 12.8 70.0 (60.0 , 99.0)	10	4.8 ± 9.9 6.0 (-11.0 , 21.0)

［5.3.5.1-1 p.271 Table 48 を引用］

（2） 標準 12 誘導心電図

心電図は各治験実施施設で記録し、中央検査室で解析した。Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験における治験薬投与下で発現した心電図異常所見別発現率を、表 2.7.6.12.6.5-3 及び表 2.7.6.12.6.5-4 に示す。

Acute hemodynamic study で、最も発現率の高かった心電図異常所見は QT 延長 11.6%（5/43 例）であったが、この発現率は用量と関連しなかった。

二重盲検試験においても、最も発現率の高かった心電図異常所見は QT 延長であったが、NS-304 群の発現率 30.3%はプラセボ群 50.0%より低かった。その他、NS-304 群の発現率がプラセボ群より 10%以上高かった心電図異常所見は、洞調律（24.2%と 10.0%）、非特異的 ST-T 変化（15.2%と 0%）及び右室肥大（12.1%と 0%）であった。

また、QT 間隔を含む定量的心電図パラメータのベースラインから二重盲検試験の終了時点までの変化量の中央値はきわめて小さく、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.12.6.5-3 心電図異常所見別発現率（Acute hemodynamic study）

	NS-304 200 µg (N=12)	NS-304 400 µg (N=31)	NS-304 total (N=43)
心電図異常所見発現例数	5 (41.7%)	16 (51.6%)	21 (48.8%)
QT 延長	4 (33.3%)	1 (3.2%)	5 (11.6%)
非特異的 T 波異常		4 (12.9%)	4 (9.3%)
右軸偏位		4 (12.9%)	4 (9.3%)
洞調律	1 (8.3%)	3 (9.7%)	4 (9.3%)
右房拡大		3 (9.7%)	3 (7.0%)
洞性頻脈		3 (9.7%)	3 (7.0%)
上室性期外収縮		2 (6.5%)	2 (4.7%)
第一度房室ブロック		1 (3.2%)	1 (2.3%)
右脚ブロック		1 (3.2%)	1 (2.3%)
不完全右脚ブロック		1 (3.2%)	1 (2.3%)
左軸偏位		1 (3.2%)	1 (2.3%)
心筋虚血		1 (3.2%)	1 (2.3%)
非特異的 ST-T 変化		1 (3.2%)	1 (2.3%)
R 波上昇不良		1 (3.2%)	1 (2.3%)
右室肥大		1 (3.2%)	1 (2.3%)
T 波異常		1 (3.2%)	1 (2.3%)
心室性期外収縮		1 (3.2%)	1 (2.3%)
両心房拡大	1 (8.3%)		1 (2.3%)
左房拡大	1 (8.3%)		1 (2.3%)

［5.3.5.1-1 p.104 Table 18 を引用］

表 2.7.6.12.6.5-4 心電図異常所見別発現率（二重盲検試験）

	NS-304 群 （N=33）	プラセボ群 （N=10）
心電図異常所見発現例数	25 (75.8%)	9 (90.0%)
QT 延長	10 (30.3%)	5 (50.0%)
洞調律	8 (24.2%)	1 (10.0%)
非特異的 T 波異常	6 (18.2%)	2 (20.0%)
非特異的 ST-T 変化	5 (15.2%)	
右軸偏位	4 (12.1%)	4 (40.0%)
右室肥大	4 (12.1%)	
上室性期外収縮	3 (9.1%)	2 (20.0%)
左房拡大	3 (9.1%)	1 (10.0%)
洞性不整脈	3 (9.1%)	1 (10.0%)
心室性期外収縮	2 (6.1%)	2 (20.0%)
両心房拡大	2 (6.1%)	1 (10.0%)
R/S 波早期移行帯	2 (6.1%)	1 (10.0%)
洞性頻脈	2 (6.1%)	1 (10.0%)
心筋虚血	2 (6.1%)	
ST-T 変化	2 (6.1%)	
T 波異常	2 (6.1%)	
右房拡大	1 (3.0%)	3 (30.0%)
右脚ブロック	1 (3.0%)	2 (20.0%)
不完全右脚ブロック	1 (3.0%)	1 (10.0%)
心室内伝導障害	1 (3.0%)	1 (10.0%)
心房細動	1 (3.0%)	
心房調律	1 (3.0%)	
第一度房室ブロック	1 (3.0%)	
R/S 波遅延移行帯	1 (3.0%)	
左脚前枝ヘミブロック	1 (3.0%)	
左軸偏位	1 (3.0%)	
左脚後枝ヘミブロック	1 (3.0%)	
左室肥大	1 (3.0%)	
その他の所見	1 (3.0%)	
R 波上昇不良	1 (3.0%)	
洞性徐脈	1 (3.0%)	
PQ 短縮		1 (10.0%)

［5.3.5.1-1 p.105 Table 19 を引用］

2.7.6.12.7 結論

NS-304 の単回経口投与は、投与 4 時間後の PVR 及び SVR に対して顕著な効果を示さなかった。

本 Proof-of-concept 試験は PAH 患者の治療における NS-304 の有効性を示し、NS-304 の 17 週間反復投与はプラセボと比較して PVR を 30%低下させ、これは統計学的に有意であった。この結果は、心係数の改善及び 6 分間歩行距離で観察された改善によって裏付けられた。

NS-304 の忍容性は良好であり、安全性の懸念を生じさせる知見は得られていない。

2.7.6.13 海外第III相：PAH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AC-065A302）－オープンラベル継続投与試験（AC-065A303）を含む－

資料番号：5.3.5.1-2（評価資料）

本項には、AC-065A302 試験の試験成績及び AC-065A302 試験の総括報告書に含められている AC-065A303 試験のデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの試験成績を記載する。

2.7.6.13.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.13.1-1 に示す。

表 2.7.6.13.1-1 試験方法

試験の標題： 【AC-065A302 試験】 Prostacyclin (PGI_2) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension: A multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study assessing the efficacy and safety of selexipag (ACT-293987) on morbidity and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). 【AC-065A303 試験】 Long-term, single-arm, open-label study, to assess the safety and tolerability of selexipag (ACT-293987) in patients with pulmonary arterial hypertension
試験番号：AC-065A302、AC-065A303
試験責任医師：[redacted]（Hospital[redacted]）他
試験実施施設（実施国）：Hospital[redacted] 他、全 39 ヵ国 181 施設（アジア、オーストラリア、欧州、中南米、北米）
試験期間： 【AC-065A302 試験】 2009 年 12 月 30 日（最初の被験者の初回来院日） 2014 年 4 月 27 日（AC-065A302 試験の治験薬投与期間における最終被験者の最終来院日） 【AC-065A303 試験】：進行中（承認取得時又は開発中止時まで） データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発のフェーズ：第 III 相
目的： 【AC-065A302 試験】 主目的： PAH 患者において最初の morbidity/mortality（MM）イベントが発現するまでの期間に対する NS-304 の効果を明らかにする。 副次目的： ・PAH 患者における運動耐容能や他の副次的及び探索的な有効性評価項目に対する NS-304 の効果を明らかにする。 ・PAH 患者における NS-304 の安全性及び忍容性を評価する。 【AC-065A303 試験】 PAH 患者における NS-304 の長期的な安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン： 【AC-065A302 試験】 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、イベント駆動型 図 2.7.6.13.1-1 に試験デザインを示す。 スクリーニング期間：Visit 1（ベースライン来院日）の前、最大 28 日間スクリーニング評価を行った。

治験薬投与期間：ベースライン来院日から試験終了（中止）時来院（EOS 来院）日まで。
- Visit 1（1 日目）の夕方から治験薬（NS-304 200 μg 又はプラセボ）投与を開始し、投与 12 週目までに被験者ごとの最大耐用量となるまで用量調節した。その後、個々の最大耐用量を投与した。
- イベント評価委員会により、ランダム化から治験薬の最終投与の 7 日後（以後、「EOT+7 日後」と記載）までに発現した MM イベントが、目標数の 331 件に達したと確認された時点で治験依頼者が試験終了を通知した。
- 試験終了の通知時に治験薬が投与されていた被験者は、通知時から 4 週間以内に EOS 来院を実施し、治験薬投与期間を終了した。試験終了の通知時までに morbidity イベントが発現した被験者又は治験薬投与を早期に中止した被験者については、morbidity イベント発現後又は早期中止後に EOS 来院を実施した。
- Morbidity イベントの発現により中止した被験者は、AC-065A303 試験への参加を可能とした。被験者は、AC-065A302 試験の盲検下のまま AC-065A303 試験に組み入れられた。

後観察期間：治験薬中止後の EOS 来院日から後観察期の終了時来院日まで。
- 試験終了通知時までに MM イベントの有無を問わず治験薬を中止した被験者は、追加臨床データを集めるための後観察期に参加することができた。
- 試験終了の通知後 4 週間以内に後観察期の終了時来院を実施した。
- Morbidity イベントの発現による中止後、AC-065A303 試験への参加に同意した被験者は、後観察期と AC-065A303 試験を同時に実施した。

延長投与期間：EOS 来院日から延長投与期の終了時来院日まで。
- 試験終了の通知時点で治験薬が投与されていた被験者は、延長投与期に入ることができた。延長投与期間は最長 3 ヵ月までとし、盲検解除後 4 週間以内に終了時来院を実施した。延長投与期間中は、盲検下のまま AC-065A302 試験で投与されていた治験薬を継続投与した。

重篤な有害事象に関する安全性追跡観察期間：
- 治験薬の最終投与後 30 日、又は AC-065A303 試験における NS-304 の初回投与のうちいずれか早い時点まで、重篤な有害事象について追跡観察を実施した。

試験終了時、すべての被験者（同意を撤回した被験者を除く）に、電話等で生存確認を行った（生存追跡調査）。

【AC-065A303 試験】

AC-065A302 試験に続く非盲検、非対照試験

図 2.7.6.13.1-2 に試験デザインを示す。

- AC-065A303 試験が当該国で承認されていれば、AC-065A302 試験を完了した被験者又は morbidity イベント発現後に EOS 来院を実施した被験者は、AC-065A303 試験に組み入れ可能とした。
- AC-065A302 試験の最終来院日（又は最終来院後 2 週間以内）を AC-065A303 試験の Visit 1 とし、治験薬（NS-304 200 μg）の投与を開始した。
- AC-065A303 の終了時点又は治験薬の中止後、EOS 来院を実施することとした。EOS 来院後、治験薬の最終投与後 30 日までを重篤な有害事象に関する追跡観察期間とした。

被験者数（計画時及び解析時）：

【AC-065A302 試験】

計画時目標例数	1150 例
ランダム化	1156 例（NS-304 群 574 例、プラセボ群 582 例）
投与例数	1152 例（NS-304 群 574 例、プラセボ群 578 例）
有効性解析対象例数（FAS）	1156 例（NS-304 群 574 例、プラセボ群 582 例）
安全性解析対象例数	1152 例（NS-304 群 575 例、プラセボ群 577 例）

【AC-065A303 試験】

投与例数	218 例

安全性解析対象例数 218 例

被験者数の設定根拠：統計手法の項に記載

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

肺動脈性肺高血圧症（PAH）

【AC-065A302 試験の選択基準】

- 治験で定められた手順を開始する前に同意文書に署名した患者
- 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性の症候性 PAH 患者
  （妊娠する可能性のある女性は、スクリーニングから治験薬の中止後 1 ヵ月まで確実な避妊法を使用）
- 肺高血圧症のダナポイント分類（2008 年改訂版）の Group 1 のうち、以下のサブグループに該当する PAH の患者：
  - 特発性 PAH（IPAH）
  - 遺伝性 PAH（HPAH）
  - 薬物又は毒物誘発性の PAH

  以下の疾患に関連する PAH：
  - 結合組織病
  - 先天性体循環-肺循環短絡があり、シャント修復術から 1 年以上経過している先天性心疾患
  - ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症
- スクリーニング前に実施された右心カテーテル検査で、以下の全ての条件を満たし、PAH の肺血行動態の基準に従って診断が確定された患者：
  - 安静時平均肺動脈圧（mPAP）≧25 mmHg
  - 安静時肺血管抵抗（PVR）≧400 dyn·sec·cm^{-5}
  - 肺動脈楔入圧（PCWP）又は左室拡張終期圧（LVEDP）≦15 mmHg
- スクリーニング時点（ベースライン来院日前 2 週間までで、ベースライン来院日とは異なる日）で、6 分間歩行距離が 50 m 以上 450 m 以下の患者

【AC-065A302 試験の除外基準】

次の除外基準のいずれにも適合しないこと

- 肺高血圧症のダナポイント分類（2008 年改訂版）の Group 2～5 に該当する、又は選択基準に含まれない PAH Group 1 のサブグループに該当する肺高血圧症の患者
- ベースライン来院前に最長 1 ヵ月間プロスタサイクリン（エポプロステノール）又はその誘導体（トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト）が投与されていた患者、又は試験中にこれらの化合物のいずれかが投与される予定の患者
- 中等度又は高度の閉塞性肺疾患のある患者：気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）/努力肺活量（FVC）が 70%未満、FEV_1 が予測値の 65%未満
- 中等度又は高度の拘束性肺疾患のある患者：全肺気量が予測値の 70%未満
- 中等度又は高度の肝機能障害（Child-Pugh B 及び C）のある患者
- 左室機能不全（すなわち、駆出率 45%未満）のある患者
- 高度の腎不全のある患者（推定クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満、又は 2.5 mg/dL を超える血清クレアチニン）
- BMI が 18.5 kg/m^2 未満の患者
- ベースライン来院前 1 ヵ月以内に他の治験薬を投与していた患者
- 試験の要件、特に 6 分間歩行試験の支障となる急性又は慢性障害（呼吸困難以外で、たとえば、狭心症、跛行、筋骨格系障害、歩行補助具の必要）
- 運動トレーニングに基づいた心肺リハビリテーションプログラムが最近（スクリーニング前 8 週間以内）実施された、又は予定されている患者
- 精神障害、依存症、又はその他の疾患により同意が得られない患者又は試験要件を満たすことができない患者

・余命が 12 ヵ月未満の患者
・授乳婦又は妊婦（ランダム化前の血清妊娠検査陽性）又は試験中に妊娠を希望する女性
・製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者

【AC-065A303 試験の選択基準】
・治験で定められた手順を開始する前に同意文書に署名した患者
・以下のいずれかを満たす患者
  ・AC-065A302 試験を完了した患者（すなわち、盲検解除まで投与した患者）
  ・AC-065A302 試験中にイベント評価委員会により確認された morbidity イベントが発現した患者*
  ・AC-065A302 試験の延長投与期間中に PAH の悪化が発現した患者及び治験依頼者からこの試験への登録許可が与えられた患者
・妊娠可能な女性は、投与中止 1 ヵ月後まで信頼のある方法で避妊ができること
*：カナダ、フランス、オランダ、韓国、及び英国では、AC-065A302 試験の治験薬の盲検解除まで治験薬が投与され、かつ延長投与期の終了まで治験薬が投与されていた患者に限られた。

【AC-065A303 試験の除外基準】
・18 歳未満
・AC-065A302 試験の最終来院から 2 週間以内に AC-065A303 試験の Visit 1 来院を行うことができなかった患者
・AC-065A302 試験における治験薬の最終投与以降にプロスタサイクリン（エポプロステノール）又はその誘導体（トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト）の投与を開始した患者
・高度の肝機能障害（Child-Pugh C）患者
・妊娠中、妊娠予定又は授乳中の女性
・精神障害、依存症、又はその他の疾患により同意が得られない患者又は試験要件を満たすことができない患者
・製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者

治験薬：

治験薬	含量	ロット
NS-304 錠	1 錠中にセレキシパグを 200 μg 含有	FAB09.00048-060 、 FAB09.00058-060 、 FAB09.00060-060 、 FAB10.00014-060 、 FAB10.00023-060 、 FAB10.00017-060 、 1006556、1200582、1201962、1207809、1201963、1210755、1302871、1302943、1309220
プラセボ錠	セレキシパグを含有しない	FAB09.00047-060 、 FAB09.00055-060 、 FAB09.00057-060 、 FAB09.00056-060 、 FAB10.00024-060 、 FAB10.00012-060 、 1006799、1200898、1200859、1207542、1210599、1210568、1302839

用法・用量：
【AC-065A302 試験】
投与 1 日目（Visit 1）の夕方に治験薬の開始用量（NS-304 200 μg 錠又はプラセボ錠 1 錠）を、その後投与 2 日目から、約 12 時間ごとに食後に 1 日 2 回経口投与した。忍容性が良好であれば、1 週間に 200 μg/回ずつ漸増し、投与 12 週目までに最大耐用量（最大 1600 μg 1 日 2 回投与まで）となるよう調整した。漸増によって、頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、潮紅及び悪心のような、プロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬に特異的な有害事象が発現し、忍容性に問題があると治験責任医師が判断した場合、それ以上の増量は行わず、200 μg（1 日 2 回投与）ずつ減量できることとした。投与 12 週目に各被験者の最大耐用量を決定し、26 週目までの 14 週間は一定用量を投与した。投与 26 週目以降は、治験責任医師の判断により、最大耐用量が 1600 μg 未満であった被験者には、最大 1600 μg まで 200 μg/回ずつ漸増することができ、忍容性に問題がある被験者には減量することができた。

【AC-065A303 試験】
AC-065A302 試験での投与群に関わらず、NS-304 200 μg 1 日 2 回投与から開始し、1 週間に 200 μg/回ずつ漸増し、投与 12 週目までに最大耐用量（最大 1600 μg 1 日 2 回投与まで）となるよう調整した。その後、最大耐用量にて投与を継続した。

AC-065A302 試験及び AC-065A303 試験の用量漸増スケジュール

投与期	期間	用量	治験薬の錠数
初回投与	Day 1 の夕方（p.m.）	200 μg	1 錠
用量調節期	Day 2 の a.m.～Day 8 の a.m.	200 μg を 1 日 2 回	1 錠×2 回
	Day 8 の p.m.～Day 15 の a.m.	400 μg を 1 日 2 回*	2 錠×2 回
	Day 15 の p.m.～Day 22 の a.m.	600 μg を 1 日 2 回*	3 錠×2 回
	Day 22 の p.m.～Week 4 の a.m.	800 μg を 1 日 2 回*	4 錠×2 回
	Week 4 の p.m.～Week 5 の a.m.	1000 μg を 1 日 2 回*	5 錠×2 回
	Week 5 の p.m.～Week 6 の a.m.	1200 μg を 1 日 2 回*	6 錠×2 回
	Week 6 の p.m.～Week 7 の a.m.	1400 μg を 1 日 2 回*	7 錠×2 回
	Week 7 の p.m.～Week 12 の a.m.	1600 μg を 1 日 2 回*	8 錠×2 回
用量維持期	Week 12 以後	最大耐用量：200～1600 μg を 1 日 2 回	1～8 錠×2 回

*又は Week 12 までに最大耐用量まで増量

前治療及び併用療法：
【AC-065A302 試験】
・ベースライン来院日前の 3 ヵ月以上、患者が一定用量を摂取していたのであれば、PAH 治療薬として承認されたエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及び/又はホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害薬による併用は可能であるが、ベースライン来院日 3 ヵ月前から治験薬投与 26 週目（6 ヵ月目）まで用量を変更してはならなかった。
・利尿薬は併用可能であるが、ベースライン来院日 1 ヵ月前から、治験薬投与 26 週目（6 ヵ月目）まで用量を変更してはならなかった。
・全試験期間中、イベント評価委員会により MM イベントの発現が確認されていなければ、新たな PAH 治療を導入してはならなかった。
・右心カテーテル検査手順中の急性血管拡張試験のために用いる薬剤（静注/吸入プロスタサイクリン又はその誘導体、吸入一酸化窒素、経口シルデナフィル等）の単回投与は許された。
・静注/吸入プロスタサイクリン又はその誘導体は、右心カテーテル検査手順中の単回投与を除き、ベースライン来院日 1 ヵ月前から EOS 来院まで使用を禁止した。

【AC-065A303 試験】
・PAH 治療薬として承認された ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬による併用は可能であった。
・静注/吸入プロスタサイクリン又はその誘導体は、右心カテーテル検査手順中の単回投与を除き、AC-065A303 試験における EOS まで使用を禁止した。

評価項目：
【AC-065A302 試験】
(1) 有効性
1)主要評価項目
EOT+7 日後までに、以下のいずれかの MM イベント（イベント評価委員会により確認）が最初に発現するまでの期間
・死亡（原因不問）
・PAH 悪化による入院[a]
・肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH の悪化
・PAH 悪化による非経口的プロスタノイド療法[b]又は長期酸素療法[c]の開始
・以下に定義する疾患進行（ベースラインにおいて NYHA/WHO 機能分類クラスが II～III の被験者）：
・6 分間歩行距離のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6 分間歩行試験のうち 2 回においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められる）

・NYHA/WHO 機能分類クラスの悪化
・以下に定義する疾患進行（ベースラインにおいて NYHA/WHO 機能分類クラスが III～IV の被験者）：
・6 分間歩行距離のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6 分間歩行試験のうち 2 回においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められる）
・PAH 治療薬の追加が必要

a : PAH悪化による入院とは、PAH悪化による非待機的入院（24時間以上）として定義した。PAHの悪化には、右心室不全の徴候及び症状（例、失神又は失神寸前、チアノーゼ、息切れ増加、臨床的に意義のある運動耐容能の悪化、酸素飽和度低下、末梢性浮腫増強、肝肥大及び腹水）が含まれた。
b：皮下又は静脈内
c：長期酸素療法とは、療法を長期に維持するための酸素の持続的使用（24時間、週7日）として定義した。

MM イベント及び死亡原因は、治験薬の割付結果及びプロスタサイクリン関連有害事象の発現について報告されていない独立したイベント評価委員会によって確認された（以後、本項で示す MM イベントはイベント評価委員会によって確認された MM イベントを示す）。

2)副次評価項目
・投与 26 週後のトラフ時に測定した 6 分間歩行距離のベースラインからの変動
・投与 26 週後の NYHA/WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・EOT+7 日後までに最初の PAH による死亡又は PAH 悪化による入院が発現するまでの期間
・ランダム化から試験終了時までのすべての原因による死亡までの期間
・CAMPHOR（Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review）における「症状」のサブスケール「息切れ」のスコアのベースラインから 26 週目までの変動
・CAMPHOR「症状」スコアのベースラインから 26 週目までの変動

3)探索的評価項目
MM イベント並びに 6 分間歩行距離、NYHA/WHO 機能分類クラス、Borg 呼吸困難指数、血漿中 NT-proBNP 濃度及び CAMPHOR スコアのベースラインから EOS までの変動

4)薬剤経済学的評価項目
・EOS 来院日までのすべての原因による入院と PAH に関連する入院の年間発生件数
・EOS 来院日までの年間入院日数
・EOS 来院日までの PAH に関連する原因による年間入院日数

5)薬物動態と薬力学的評価項目：
・ベースライン（投与前）、投与 4 週目、8 週目、16 週目、26 週目（6 ヵ月目）、52 週目（12 ヵ月目）、EOS のセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度
・投与 16 週目の投与後の特定の時間間隔におけるセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度*
・セレキシパグ及び MRE-269 血漿中濃度と選択した臨床的評価項目との関係及び血漿中 NT-proBNP 濃度に対するセレキシパグ血漿中濃度の影響*

*：結果は、5.3.3.5-2 母集団薬物動態／薬力学解析報告書　参照

(2)　安全性
・治験薬投与期間中に発現した有害事象／重篤な有害事象
・治験薬の投与中止に至った有害事象
・治験薬投与期間中に発現した注目すべき有害事象
・「出血」、「低血圧」、「眼障害」、「プロスタサイクリン関連有害事象」、その他（「貧血及びヘモグロビン減少」、「甲状腺機能亢進症」、「悪性腫瘍」、「腎障害」、「肝障害」）
・心電図
・治験薬投与期間中に発現した心電図の異常所見
・EOS までの全来院日における心電図パラメータのベースラインからの変動
・Fridericia 補正 QT（QTcF）延長
・臨床検査
・EOS までの全来院における血液学的検査／生化学検査／甲状腺マーカー／骨代謝マーカー検査値のベースラインからの変動
・治験薬投与期間中に発現した臨床検査異常変動
・バイタルサイン及び体重

・EOS までの全来院におけるバイタルサイン及び体重のベースラインからの変動
・治験薬投与期間中に発現した血圧低下
・眼底検査
・眼科サブスタディにおいて、EOS までの全来院において評価した網膜動脈の蛇行の重症度のベースラインからの変動；眼科学的所見と、ベースライン所見からの変動

【AC-065A303 試験】
安全性
・投与中止 3 日後までに発現した有害事象／重篤な有害事象
・治験薬の投与中止に至った有害事象
・臨床検査、バイタルサイン及び体重
・EOS までの全来院における血液学的検査／生化学検査の結果のベースライン*からの変動
*: AC-065A303 試験のベースラインは、AC-065A302 試験/NS-304 群では AC-065A302 試験の投与開始日とし、AC-065A302 試験/プラセボ群では AC-065A303 試験の投与開始日とした。

統計手法：
仮説
「生存」関数 S(t)、すなわち、最初の MM イベントが発現するまでの期間がランダム化の日から t 日以上である確率に関して仮説をたてた。
生存関数 $S_{m/m,selexipag}(t)$及び $S_{m/m,placebo}(t)$に関して片側仮説を表した。
帰無仮説（$H_{0,m/m}$）：すべての $t \geq 0$ に対して、$S_{m/m,selexipag}(t) \leq S_{m/m,placebo}(t)$
対立仮説（$H_{A,m/m}$）：すべての $t \geq 0$ に対して、$S_{m/m,selexipag}(t) \geq S_{m/m,placebo}(t)$及び一部の $t > 0$ に対して、$S_{m/m,selexipag}(t) > S_{m/m,placebo}(t)$
主要統計解析
群逐次デザイン下で、FAS（すなわち、すべてのランダム化被験者）を対象に、片側 log rank 検定によって主要統計解析を行った。
群逐次デザインの特徴は次のとおりであった：
・第 1 種過誤確率を片側 α=0.005 に固定した。
・最大情報量を、最初の MM イベント 331 件として規定した。
・中間解析の時点の第 1 種過誤確率を片側 0.00005 に固定した。
・最初の MM イベント 202 件（情報分数 f=202/331=0.61）がイベント評価委員会によって確認された時点で 1 回目の中間解析を計画した。
・比例ハザードモデルを用いて治療効果を推定した。
治験実施計画書改訂第 5 版に従って、2011 年 8 月 16 日までに発現し、イベント評価委員会により確認された MM イベントは、主解析においてイベントとはみなされなかった。
イベントの必要件数と検出力
症例数及び検出力を決定するために、上述の群逐次デザイン特性に加えて次のように仮定した：
・プラセボに対するハザード（一定）を 0.2231/年
・NS-304 に対する一定の年間ハザード 0.145（ハザード比 0.65）
・いずれの治療群においても、脱落（MM イベントを伴わない試験終了）に対するハザード（一定）を 0.051/年
これらの仮定から、帰無仮説を棄却する際に全体の検出力 90%を確保するには、イベント評価委員会によって計 331 件の MM イベントが確認される必要があることが導かれた。実薬治療とプラセボを 1：1 で割り付けた最大 1150 例の患者を 3.1 年間にわたって組み入れる（150 例/初回年及び 520 例/それ以降の年）ことにより、最長 4.3 年以内にこの件数のイベントが発現すると予測された。
有効性の副次評価項目
副次評価項目は下降手順で検定した：主要評価項目及び先行する副次評価項目の全ての主解析において、それぞれの帰無仮説が棄却された場合のみ、副次評価項目に関する帰無仮説を棄却する。各副次評価項目に関して、有意水準を片側 0.005 に設定し、両側 99%信頼区間を

示した。 安全性の評価項目 安全性の評価項目を記述的に解析した。特に注目すべき（潜在的に再発可能性がある）有害事象の発現については、Andersen-Gill モデルで解析した。
報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

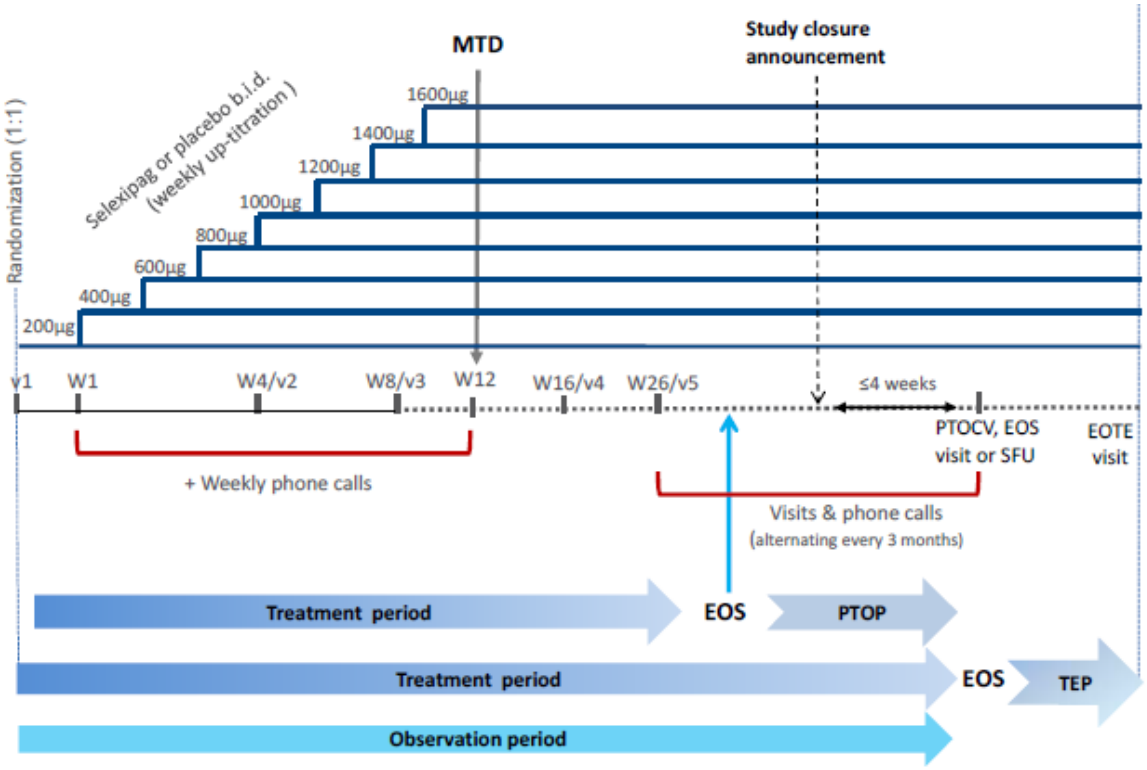


図 2.7.6.13.1-1 AC-065A302 試験のデザイン

MTD：最大耐用量、EOS：試験終了（中止）時来院、PTOCV：後観察期の終了時来院、EOTE：延長投与期の終了時来院、SFU：生存確認、PTOP：後観察期間、TEP：延長投与期間

・試験終了の通知時に投与中の被験者は、試験終了の通知の 4 週間以内に EOS 来院を実施した。試験終了時までに MM イベントを発現した被験者又は治験薬投与を早期に中止した被験者は、morbidity イベント以降又は中止以降に EOS 来院を実施した。投与を中止した全ての被験者に投与後安全性追跡の電話確認を実施した。
・試験終了（Study closure）はイベント評価委員会により MM イベントが目標数に達したと確認された時点で通知された。
・AC-065A303 試験が当該国で承認されていれば、試験終了時に治験薬を投与中の被験者や AC-065A302 試験で NS-304 の有効性が確認されており AC-065A303 試験への参加を希望する被験者は延長投与期に組み入れ可能であった。
・試験終了前に投与中止した被験者は、AC-065A303 試験への登録が可能かどうかに関わらず、後観察期に参加することができた。後観察期の終了時来院は試験終了の通知の 4 週間以内に実施した。試験終了時まで全ての被験者（同意を撤回した被験者を除く）の生存状況を電話確認した。

［5.3.5.1-2 p.82 Figure 9-1 を改変］

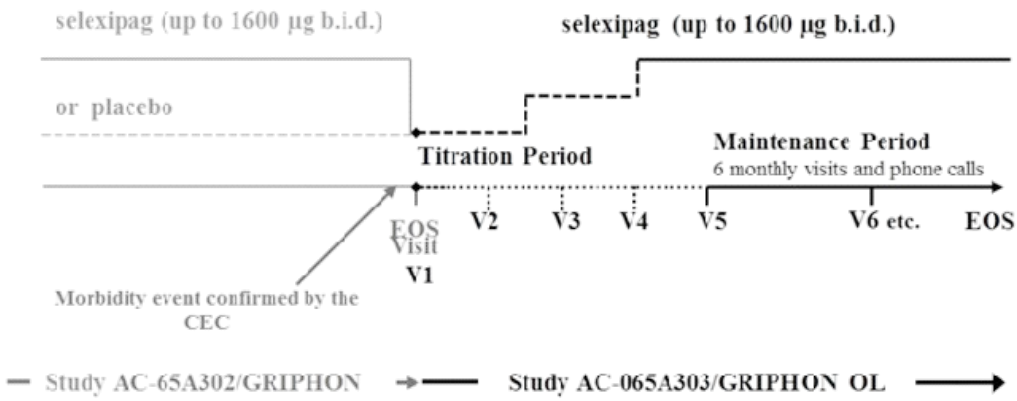


図 2.7.6.13.1-2 AC-065A303 試験のデザイン

EOS：試験終了（中止）時来院、CEC：イベント評価委員会

［5.3.5.1-2 p.84 Figure 9-2 を引用］

2.7.6.13.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.13.2-1 に、中止内訳を表 2.7.6.13.2-1 に示す。

AC-065A302 試験において、39 ヵ国の 181 施設で計 1351 例の被験者をスクリーニングした。このうち、1156 例をランダム化し、1：1 の比率で NS-304 群（N=574）又はプラセボ群（N=582）に割り付けた。ランダム化した被験者 1156 例中、1152 例（NS-304：574 例、プラセボ：578 例）に治験薬を投与した。ランダム化した被験者のうち MM イベントが発現することなく試験を完了したのは NS-304 群 289 例（50.3%）、プラセボ群 252 例（43.3%）であった。EOT+7 日までに MM イベントの発現により中止したのは、NS-304 群 155 例（27.0%）及びプラセボ群 242 例（41.6%）であり、MM イベントの発現なしに試験終了前に中止したのは NS-304 群 130 例（22.6%）、プラセボ群 88 例（15.1%）であった。主な中止理由は、有害事象発現（NS-304 群 20.3%、プラセボ群 14.4%）、臨床的悪化イベント（14.8%、29.5%）であった。

EOT+7 日までに MM イベントが発現したか否かに関係なく、試験終了時までに治験薬投与を中止した被験者のうち、NS-304 群 113 例及びプラセボ群 137 例が後観察期間に参加した。後観察期間を完了しなかった被験者の割合は両群でほぼ同じであり（約 13%）、主な理由は死亡であった。

AC-065A302 試験終了時点で、NS-304 群 550 例及びプラセボ群 554 例の生存状況を確認した。

AC-065A303 試験には、AC-065A302 試験の EOT+7 日までに MM イベントが発現した 218 例（AC-065A302 試験での NS-304 群 63 例とプラセボ群 155 例）が組み入れられた。そのうちデータカットオフまでに 98 例（45.0%）が投与を中止した。高頻度で報告された中止理由は有害事象発現（23.9%）及び死亡（15.1%）であった。

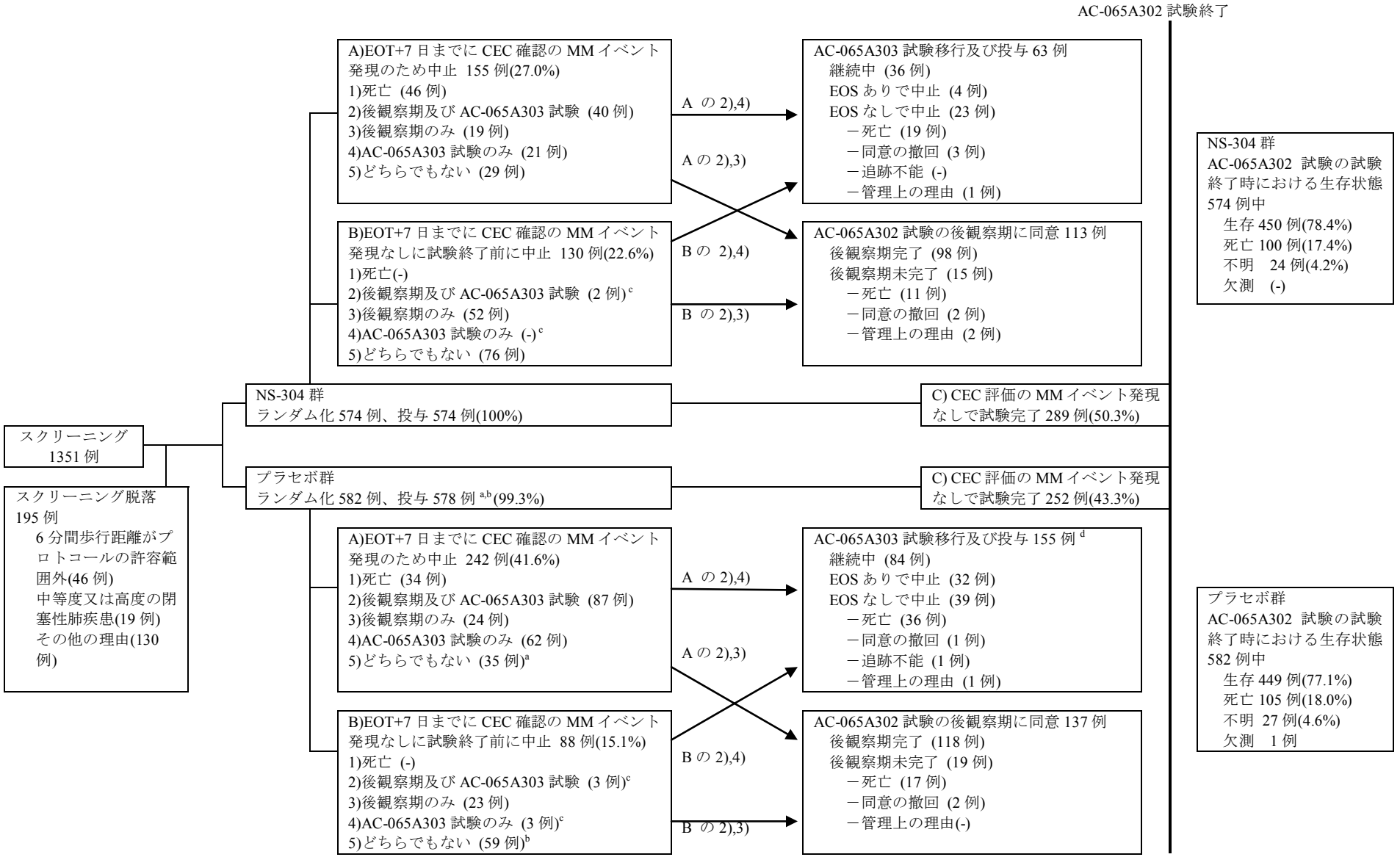


図 2.7.6.13.2-1　被験者の内訳

CEC：イベント評価委員会
a：プラセボ群の 1 例はランダム化 1 日後の投与開始前にイベント評価委員会により確認された MM イベントを発現した。
b：プラセボにランダム化された 2 例は投与開始前に同意を撤回し、1 例は投与開始前に管理上の理由で中止した。
c：初期にイベント評価委員会により morbidity イベントと確認され AC-065A303 試験に移行したが、再確認の過程でイベント評価委員会によりイベントとして確認されなかった。
d：AC-065A302 試験ではプラセボ投与、AC-065A303 試験では NS-304 投与の被験者

［5.3.5.1-2 p.183 Figure 10-1 を引用］

表 2.7.6.13.2-1 中止内訳（安全性解析対象集団）

	AC-065A302 試験				AC-065A303 試験 (N=218)	
	NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)			
中止例数	280	48.7%	319	55.3%	98	45.0%
有害事象発現	117	20.3%	83	14.4%	52	23.9%
臨床的悪化イベント	85	14.8%	170	29.5%	-	
被験者/法定代理人による投与中止の決定	38	6.6%	33	5.7%	6	2.8%
死亡	22	3.8%	19	3.3%	33	15.1%
同意を撤回	8	1.4%	3	0.5%	3	1.4%
管理上/その他	4	0.7%	4	0.7%	2	0.9%
医師による決定	3	0.5%	1	0.2%	-	
追跡不能	2	0.3%	4	0.7%	-	
管理上/その他－追跡不能	1	0.2%	0		-	
管理上/その他－医師による決定	0		2	0.3%	-	

AC-065A302 試験：試験終了前までの投与中止理由（有害事象発現、死亡及び臨床的悪化イベントは、治験薬の中止理由として報告されているが、そのイベントは後にイベント評価委員会によって MM イベントとして確認される可能性がある。NS-304 群 5 例及びプラセボ群 7 例は中止理由が投与期間の終了であったため、中止例には含めていない。）

AC-065A303 試験：データカットオフまでの投与中止理由

［5.3.5.1-2 p.185 Table 10-1, p.337 Table 15-9 を改変］

ランダム化したすべての被験者を Full analysis set（FAS）とした（表 2.7.6.13.2-2）。治験薬を投与したすべての被験者を安全性解析対象集団とし、治験薬が投与されなかったプラセボ群の 4 例は安全性解析対象集団から除外した。また、プラセボ群にランダム割り付けされた 1 例は、投薬瓶の交付ミスにより NS-304 8 錠（1600 μg に相当）が単回投与されたため、安全性解析対象集団における NS-304 群に含めた。そのため、安全性解析対象集団は NS-304 群 575 例、プラセボ群 577 例であった。

AC-065A303 試験では、移行した 218 例全例が安全性解析対象集団であった。

表 2.7.6.13.2-2 解析対象集団の概要

		AC-065A302 試験		AC-065A303 試験 (N=218)
		NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)	
Full analysis set (FAS)	採用例	574 (100.0%)	582 (100.0%)	-
	除外例	0	0	-
Safety DB set （安全性解析対象集団）[a]	採用例	574 (100.0%)	578 (99.3%)	218 (100.0%)
	除外例	0	4 (0.7%)	0
Per-protocol set (PPS)	採用例	564 (98.3%)	572 (98.3%)	-
	除外例	10 (1.7%)	10 (1.7%)	-
PK analysis set	採用例	569 (99.1%)	572 (98.3%)	-
	除外例	5 (0.9%)	10 (1.7%)	-
QoL analysis set	採用例	241 (42.0%)	250 (43.0%)	-
	除外例	333 (58.0%)	332 (57.0%)	-
Ophthalmologic analysis set （眼科解析対象集団）	採用例	54 (9.4%)	48 (8.2%)	-
	除外例	520 (90.6%)	534 (91.8%)	-

a：AC-065A302 試験のプラセボ群にランダム割り付けられた 1 例（被験者 ID1601-21235）は、投薬瓶の交付ミスにより NS-304 8 錠（1600 μg に相当）を単回投与したため、安全性解析対象集団における NS-304 群とした（安全性解析対象集団は NS-304 群 575 例、プラセボ群 577 例）。

［5.3.5.1-2 p.187 Table 10-3 を改変］

2.7.6.13.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

AC-065A302 試験における人口統計学的特性は NS-304 群とプラセボ群で類似していた（表 2.7.6.13.3-1）。試験対象集団は主に女性であった（79.8%）。スクリーニング時点の年齢の中央値は 49.0 歳（範囲 18～80 歳）であり、82.1%の被験者が 65 歳未満であった。平均 BMI は 26.8 kg/m^2 であった。大多数の被験者がコーカサス人/白人（65.0%）又はアジア人（21.2%）であった。被験者の大半が西欧/オーストラリア（27.8%）及び東欧（26.3%）の施設で登録された。アジアでの登録は 19.7%であった。

ベースラインの疾患特性は NS-304 群とプラセボ群で概ね類似していた（表 2.7.6.13.3-2）。全体的に、PAH 診断からの期間の中央値は 1 年（範囲 0～38.9 年）であった。PAH 疾患分類は、IPAH（56.1%）が最も多く、次いで結合組織病に伴う PAH（28.9%）及び先天性心疾患に伴う PAH（9.5%）であった。ベースラインにおいて、被験者は主に NYHA/WHO 機能分類クラス II（45.8%）及び III（52.5%）に分類された。ベースラインにおける 6 分間歩行距離の中央値は 372.0 m（範囲 50～515 m）であった。ベースラインにおける PAH 診断の判定に基づくと、76.4%の被験者が典型的 PAH であることが確認された。

AC-065A303 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性は、AC-065A302 試験の特性と類似していた（表 2.7.6.13.3-3）。

表 2.7.6.13.3-1 AC-065A302 試験のスクリーニング時における人口統計学的特性－FAS－（1/2）

		NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)	合計 (N=1156)
性別	n	574	582	1156
	男性	117 (20.4%)	116 (19.9%)	233 (20.2%)
	女性	457 (79.6%)	466 (80.1%)	923 (79.8%)
年齢（歳）	n	574	582	1156
	平均値±標準偏差	48.2 ± 15.19	47.9 ± 15.55	48.1 ± 15.37
	中央値	49.0	49.0	49.0
	四分位点 Q1,Q3	37.0 , 61.0	35.0 , 60.0	36.0 , 61.0
	最小値, 最大値	18.0 , 78.0	18.0 , 80.0	18.0 , 80.0
	＜65 歳	475 (82.8%)	474 (81.4%)	949 (82.1%)
	65～74 歳	91 (15.9%)	103 (17.7%)	194 (16.8%)
	≧75 歳	8 (1.4%)	5 (0.9%)	13 (1.1%)
体重（kg）	n	573	582	1155
	平均値±標準偏差	71.6 ± 18.60	70.7 ± 17.72	71.2 ± 18.16
	中央値	69.4	68.0	68.1
	四分位点 Q1,Q3	57.0 , 82.3	57.0 , 81.0	57.0 , 81.8
	最小値, 最大値	39.1 , 150.0	38.9 , 134.5	38.9 , 150.0
身長（cm）	n	574	582	1156
	平均値±標準偏差	163.0 ± 8.75	162.6 ± 8.80	162.8 ± 8.78
	中央値	162.0	162.0	162.0
	四分位点 Q1,Q3	157.2 , 168.0	157.0 , 168.0	157.0 , 168.0
	最小値, 最大値	137.7 , 193.8	138.4 , 192.0	137.7 , 193.8
BMI（kg/m^2）	n	573	582	1155
	平均値±標準偏差	26.9 ± 6.40	26.7 ± 6.13	26.8 ± 6.26
	中央値	25.6	25.5	25.5
	四分位点 Q1,Q3	21.9 , 30.5	21.9 , 30.1	21.9 , 30.3
	最小値, 最大値	17.2 , 56.1	17.5 , 50.4	17.2 , 56.1

表 2.7.6.13.3-1 AC-065A302 試験のスクリーニング時における人口統計学的特性－FAS－（2/2）

		NS-304 群	プラセボ群	合計
人種	n	574	582	1156
	コーカサス人/白人	376 (65.5%)	375 (64.4%)	751 (65.0%)
	アジア人	125 (21.8%)	120 (20.6%)	245 (21.2%)
	黒人	13 (2.3%)	14 (2.4%)	27 (2.3%)
	ヒスパニック	51 (8.9%)	63 (10.8%)	114 (9.9%)
	その他	9 (1.6%)	10 (1.7%)	19 (1.6%)
地域[a]	n	574	582	1156
	アジア	115 (20.0%)	113 (19.4%)	228 (19.7%)
	東欧	149 (26.0%)	155 (26.6%)	304 (26.3%)
	中南米	54 (9.4%)	56 (9.6%)	110 (9.5%)
	北米	95 (16.6%)	98 (16.8%)	193 (16.7%)
	西欧/オーストラリア	161 (28.0%)	160 (27.5%)	321 (27.8%)

a：アジア（中国、シンガポール、台湾、インド、マレーシア、韓国、タイ）、東欧（チェコ共和国、ポーランド、スロバキア、セルビア、ハンガリー、トルコ、ベラルーシ、ルーマニア、ロシア、ウクライナ）、中南米（アルゼンチン、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー）、北米（米国、カナダ）、西欧/オーストラリア（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、イスラエル、オランダ、アイルランド、ギリシャ）

［5.3.5.1-2 p.459 Table 15-20 を改変］

表 2.7.6.13.3-2 AC-065A302 試験のベースライン時におけるPAHの疾患特性－FAS－

		NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)	合計 (N=1156)
PAH 診断[a] からの期間（年）	n	574	582	1156
	平均値±標準偏差	2.3 ± 3.49	2.5 ± 3.75	2.4 ± 3.62
	中央値	0.9	1.1	1.0
	四分位点 Q1,Q3	0.3 , 2.9	0.3 , 3.0	0.3 , 3.0
	最小値, 最大値	0.0 , 37.3	0.0 , 38.9	0.0 , 38.9
PAH 疾患分類	n	574	582	1156
	特発性 PAH（IPAH）	312 (54.4%)	337 (57.9%)	649 (56.1%)
	遺伝性 PAH（HPAH）	13 (2.3%)	13 (2.2%)	26 (2.2%)
	薬物・毒物誘発性 PAH	17 (3.0%)	10 (1.7%)	27 (2.3%)
	結合組織病に伴う PAH	167 (29.1%)	167 (28.7%)	334 (28.9%)
	先天性心疾患に伴う PAH	60 (10.5%)	50 (8.6%)	110 (9.5%)
	HIV 感染に伴う PAH	5 (0.9%)	5 (0.9%)	10 (0.9%)
NYHA/WHO 機能分類クラス	n	574	582	1156
	I	4 (0.7%)	5 (0.9%)	9 (0.8%)
	II	274 (47.7%)	255 (43.8%)	529 (45.8%)
	III	293 (51.0%)	314 (54.0%)	607 (52.5%)
	IV	3 (0.5%)	8 (1.4%)	11 (1.0%)
6 分間歩行距離 (m)	n	574	582	1156
	平均値±標準偏差	358.5 ± 76.31	348.0 ± 83.23	353.2 ± 80.01
	中央値	376.0	369.0	372.0
	四分位点 Q1,Q3	318.0 , 418.0	299.0 , 415.0	307.0 , 416.0
	最小値, 最大値	90.0 , 482.0	50.0 , 515.0	50.0 , 515.0
PAH 診断[b]	n	574	582	1156
	典型的 PAH	439 (76.5%)	444 (76.3%)	883 (76.4%)
	一致性 PAH	97 (16.9%)	99 (17.0%)	196 (17.0%)
	異型 PAH	38 (6.6%)	39 (6.7%)	77 (6.7%)

a：肺血行動態により確定

b：PAH 専門医による医学的 PAH 審査会が PAH 関連特性を盲検下で審査し、典型的 PAH（PAH の原因に関して疑われる可能性のある共存疾患がない PAH 患者）、異型 PAH（Group I ではない又は肺高血圧のない PAH 患者）、一致性 PAH（典型的 PAH 及び異型 PAH のどちらにも分類されない PAH 患者）に分類

［5.3.5.1-2 p.193 Table 10-6, p.194 Table 10-7 を改変］

表 2.7.6.13.3-3 AC-065A303 試験の人口統計学的特性－安全性解析対象集団－

		NS-304/NS-304 群 (N=63)	プラセボ/NS-304 群 (N=155)	合計 (N=218)
性別	n	63	155	218
	男性	10 (15.9%)	27 (17.4%)	37 (17.0%)
	女性	53 (84.1%)	128 (82.6%)	181 (83.0%)
年齢（歳）	n	63	155	218
	平均値±標準偏差	44.0 ± 15.15	45.6 ± 16.55	45.1 ± 16.14
	中央値	44.0	44.0	44.0
	四分位点 Q1,Q3	31.0 , 56.0	30.0 , 60.0	31.0 , 59.0
	最小値, 最大値	18.0 , 78.0	18.0 , 75.0	18.0 , 78.0
	＜65 歳	56 (88.9%)	130 (83.9%)	186 (85.3%)
	65～74 歳	6 (9.5%)	24 (15.5%)	30 (13.8%)
	≧75 歳	1 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (0.9%)
人種	n	63	155	218
	コーカサス人/白人	35 (55.6%)	105 (67.7%)	140 (64.2%)
	アジア人	23 (36.5%)	30 (19.4%)	53 (24.3%)
	黒人	-	1 (0.6%)	1 (0.5%)
	ヒスパニック	5 (7.9%)	18 (11.6%)	23 (10.6%)
	その他	-	1 (0.6%)	1 (0.5%)
地域	n	63	155	218
	アジア	22 (34.9%)	30 (19.4%)	52 (23.9%)
	東欧	22 (34.9%)	60 (38.7%)	82 (37.6%)
	中南米	5 (7.9%)	18 (11.6%)	23 (10.6%)
	北米	3 (4.8%)	9 (5.8%)	12 (5.5%)
	西欧/オーストラリア	11 (17.5%)	38 (24.5%)	49 (22.5%)

AC-065A302 試験のスクリーニング時における人口統計学的特性

［5.3.5.1-2 p.466 Table 15-23 を改変］

AC-065A302 試験のベースライン時における PAH 治療薬の併用状況を表 2.7.6.13.3-4 に、地域別併用状況を表 2.7.6.13.3-5 に示す。

ベースラインにおいて、NS-304 群 80.5%、プラセボ群 78.7%で PAH 治療薬が投与されていた。その内訳は、PDE-5 阻害薬単独療法（NS-304 群 32.9%、プラセボ群 31.8%）、ERA 単独療法（16.4%、13.1%）、又は ERA と PDE-5 阻害薬の併用（31.2%、33.8%）であった。

地域別の解析において、北米、西欧/オーストラリア、中南米における NS-304 群及びプラセボ群の約 90%以上の被験者で、ベースラインに PAH 治療薬が投与されていたのに対して、アジアでは約 70%、東欧では約 55%の被験者に投与されていた（表 2.7.6.13.3-5）。北米及び西欧/オーストラリアでは ERA+PDE-5 阻害薬の併用療法が、東欧、アジア及び中南米では、PDE-5 阻害薬単独療法が、最も高い頻度で報告された。

表 2.7.6.13.3-4 ベースライン時におけるPAH治療薬の併用状況－FAS－

	NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)
PAH 治療薬の併用なし	112 (19.5%)	124 (21.3%)
PAH 治療薬の併用あり	462 (80.5%)	458 (78.7%)
ERA のみ	94 (16.4%)	76 (13.1%)
アンブリセンタン	26 (4.5%)	20 (3.4%)
ボセンタン	67 (11.7%)	56 (9.6%)
シタキセンタン	1 (0.2%)	0
PDE-5 阻害薬のみ	189 (32.9%)	185 (31.8%)
シルデナフィル	164 (28.6%)	169 (29.0%)
タダラフィル	23 (4.0%)	14 (2.4%)
バルデナフィル	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ERA＋PDE-5 阻害薬	179 (31.2%)	197 (33.8%)
アンブリセンタン+シルデナフィル	44 (7.7%)	40 (6.9%)
アンブリセンタン+タダラフィル	13 (2.3%)	12 (2.1%)
ボセンタン+シルデナフィル	101 (17.6%)	115 (19.8%)
ボセンタン+タダラフィル	17 (3.0%)	22 (3.8%)
ボセンタン+バルデナフィル	2 (0.3%)	4 (0.7%)
シタキセンタン+シルデナフィル	2 (0.3%)	4 (0.7%)

［5.3.5.1-2 p.196 Table 10-8 を引用］

表 2.7.6.13.3-5 ベースライン時における地域別のPAH治療薬の併用状況－FAS－

		北米	西欧/オーストラリア	東欧	アジア	中南米
解析対象例数	NS-304 群	95	161	149	115	54
	プラセボ群	98	160	155	113	56
PAH 治療薬の併用なし	NS-304 群	6 (6.3%)	0	66 (44.3%)	35 (30.4%)	5 (9.3%)
	プラセボ群	10 (10.2%)	5 (3.1%)	70 (45.2%)	34 (30.1%)	5 (8.9%)
PAH 治療薬の併用あり	NS-304 群	89 (93.7%)	161 (100%)	83 (55.7%)	80 (69.6%)	49 (90.7%)
	プラセボ群	88 (89.8%)	155 (96.9%)	85 (54.8%)	79 (69.9%)	51 (91.1%)
ERA のみ	NS-304 群	13 (13.7%)	39 (24.2%)	17 (11.4%)	23 (20.0%)	2 (3.7%)
	プラセボ群	20 (20.4%)	28 (17.5%)	14 (9.0%)	12 (10.6%)	2 (3.6%)
PDE-5 阻害薬のみ	NS-304 群	19 (20.0%)	30 (18.6%)	58 (38.9%)	45 (39.1%)	37 (68.5%)
	プラセボ群	18 (18.4%)	20 (12.5%)	60 (38.7%)	50 (44.2%)	37 (66.1%)
ERA＋PDE-5 阻害薬	NS-304 群	57 (60.0%)	92 (57.1%)	8 (5.4%)	12 (10.4%)	10 (18.5%)
	プラセボ群	50 (51.0%)	107 (66.9%)	11 (7.1%)	17 (15.0%)	12 (21.4%)

［5.3.5.1-2 p.564 Table 15-37 を改変］

2.7.6.13.4 有効性

2.7.6.13.4.1 主要評価項目

主解析（2011 年 8 月 16 日までに発現したイベントはイベントとしない）において、EOT+7 日後までに最初の MM イベントを発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13.4.1-1 に示す。

MM イベント発現におけるプラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.61（99%信頼区間：0.46～0.81）であり、NS-304 群はプラセボ群と比較して MM イベントの発現を有意に低下させた（P<0.0001、片側 log rank 検定）。NS-304 群はプラセボ群に対して MM イベントの発現リスクを 39%低下させた。

EOT+7 日後までに MM イベントを発現した被験者は、NS-304 群 140 例（24.4%）、プラセボ群 212 例（36.4%）であった（表 2.7.6.13.4.1-1）。そのうち、高頻度で発現したのは PAH 悪化による

入院であり、NS-304 群 12.4%、プラセボ群 16.5%であった。疾患進行は NS-304 群 5.6%及びプラセボ群 14.4%、死亡はそれぞれ 4.4%及び 2.7%であった。

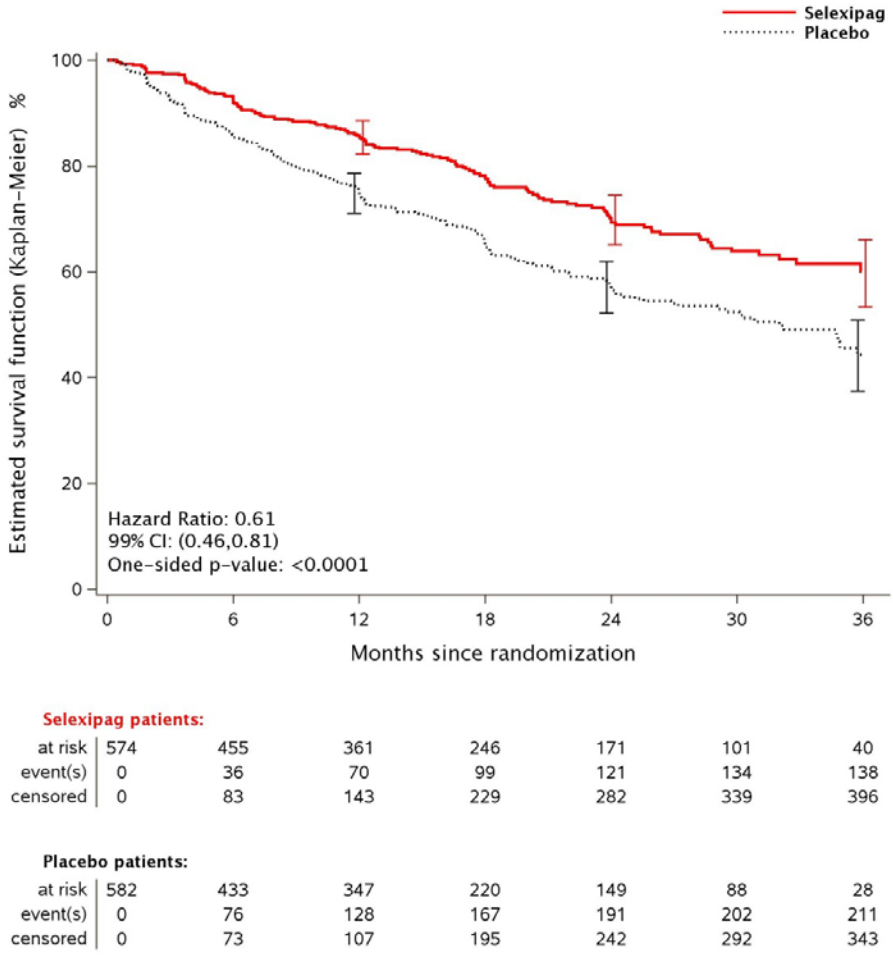


図 2.7.6.13.4.1-1 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間の Kaplan-Meier曲線－FAS－

2011 年 8 月 16 日までに発現したイベントは MM イベントに含まない
selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.200 Figure 11-1 を引用］

表 2.7.6.13.4.1-1 EOT+7 日後までに発現したMMイベントの内訳－FAS－

	NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)
M/M イベントを発現した被験者数	140 (24.4%)	212 (36.4%)
最初に起こった M/M イベント		
死亡	25 (4.4%)	16 (2.7%)
PAH 悪化による入院	71 (12.4%)	96 (16.5%)
肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH 悪化	1 (0.2%)	2 (0.3%)
PAH 悪化による非経口的プロスタノイド療法又は長期酸素療法の開始	11 (1.9%)	14 (2.4%)
疾患進行	32 (5.6%)	84 (14.4%)

2011 年 8 月 16 日までに発現したイベントは MM イベントに含まない

［5.3.5.1-2 p.201 Table 11-2 を引用］

前述の主要評価項目の主解析では、2011 年 8 月 16 日に FDA に提出した治験実施計画書（改訂第 4 版）における変更（推定ハザード比と症例数の変更）が評価に影響する可能性を考慮し、2011 年 8 月 16 日までにイベント評価委員会により確認されたイベントを MM イベントとせず、打ち切りとして解析した。

しかし、主解析の結果は、2011 年 8 月 16 日までにイベント評価委員会により確認されたイベントを MM イベントに含めた場合の解析結果（図 2.7.6.13.4.1-2）と、ほぼ同一であった。そのため、主要評価項目の感度分析及びサブグループ解析、並びにすべての副次的及び探索的解析は、イベント評価委員会により確認されたすべての MM イベントを用いて、評価することとした。

2011 年 8 月 16 日までに発現した MM イベントを含めた場合の、EOT+7 日後までに最初の MM イベントを発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13.4.1-2 に示す。

MM イベント発現におけるプラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.60（99%信頼区間：0.46～0.78）であり、NS-304 群はプラセボ群と比較して MM イベントの発現を有意に低下させた（P<0.0001、片側 log rank 検定）。NS-304 群はプラセボ群に対して MM イベントの発現リスクを 40%低下させた。

EOT+7 日後までに MM イベントを発現した被験者は、NS-304 群 155 例（27.0%）、プラセボ群 242 例（41.6%）であった（表 2.7.6.13.4.1-2）。最も高頻度で発現したのは PAH 悪化による入院であり、NS-304 群 13.6%、プラセボ群 18.7%であった。疾患進行は NS-304 群 6.6%、プラセボ群 17.2%、死亡はそれぞれ 4.9%及び 3.1%であった。

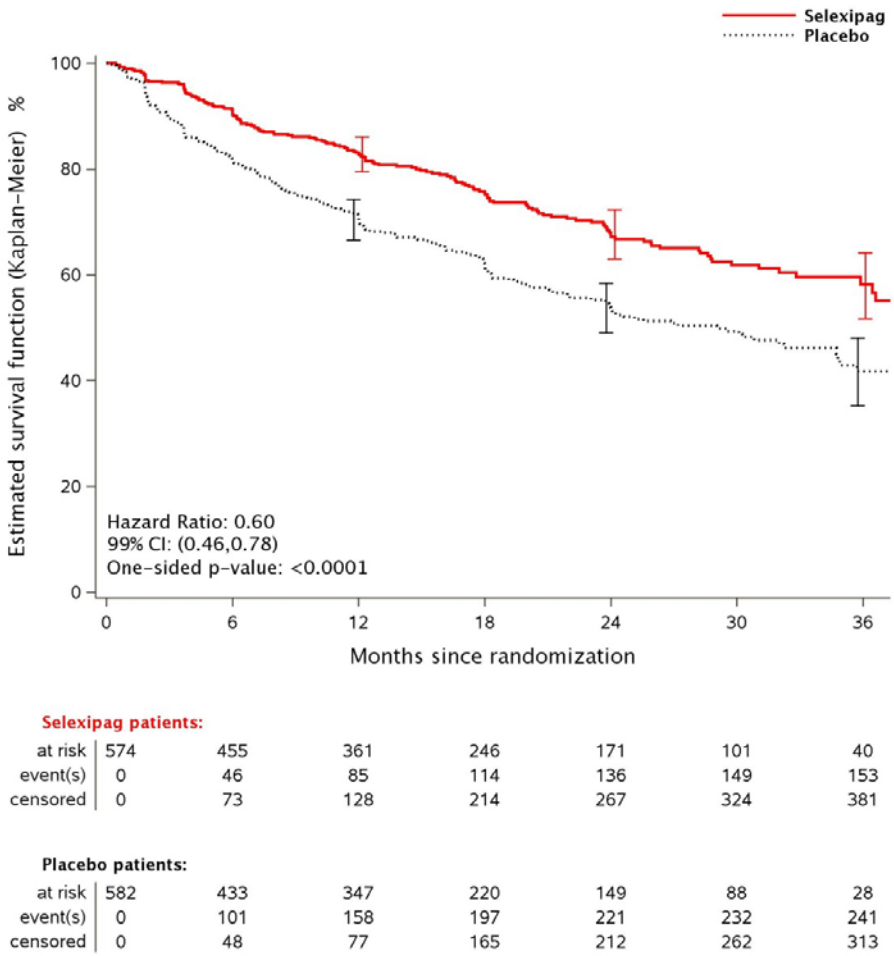


図 2.7.6.13.4.1-2 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間の Kaplan-Meier曲線－FAS－

2011 年 8 月 16 日までのイベントを含む

［5.3.5.1-2 p.205 Figure 11-3 を引用］

表 2.7.6.13.4.1-2 EOT+7 日後までに発現したMMイベントの内訳－FAS－

	NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)
M/M イベントを発現した被験者数	155 (27.0%)	242 (41.6%)
最初に起こった M/M イベント		
死亡	28 (4.9%)	18 (3.1%)
PAH 悪化による入院	78 (13.6%)	109 (18.7%)
肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH 悪化	1 (0.2%)	2 (0.3%)
PAH 悪化による非経口的プロスタノイド療法又は長期酸素療法の開始	10 (1.7%)	13 (2.2%)
疾患進行	38 (6.6%)	100 (17.2%)

2011 年 8 月 16 日までのイベントを含む

［5.3.5.1-2 p.206 Table 11-4 を引用］

ベースライン時の PAH 治療薬、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス、性別、人種、スクリーニング時の年齢カテゴリ、PAH の疾患分類及び地域別のサブグループに関して、MM イベント発現のプラセボに対する NS-304 によるハザード比のフォレストプロットを図 2.7.6.13.4.1-3

に、PAH 治療薬別及び NYHA/WHO 機能分類クラス別の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13.4.1-4～図 2.7.6.13.4.1-9 に示す。

交互作用検定に基づくと、全サブグループ間で、治療効果に統計的有意差は示唆されなかった。

結合組織病に伴う PAH のサブグループにおいて、プラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.59（99%信頼区間：0.37～0.96）であった。また、ベースラインにおいて 2 つの PAH 治療薬（ERA+PDE-5 阻害薬）を受けていた被験者のサブグループでは、プラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.63（99%信頼区間：0.39～1.01）であった。アジア人については、プラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.99（99%信頼区間：0.56～1.76）であった。アジア（地域）のサブグループでは、プラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.94（99%信頼区間：0.52～1.70）であった。

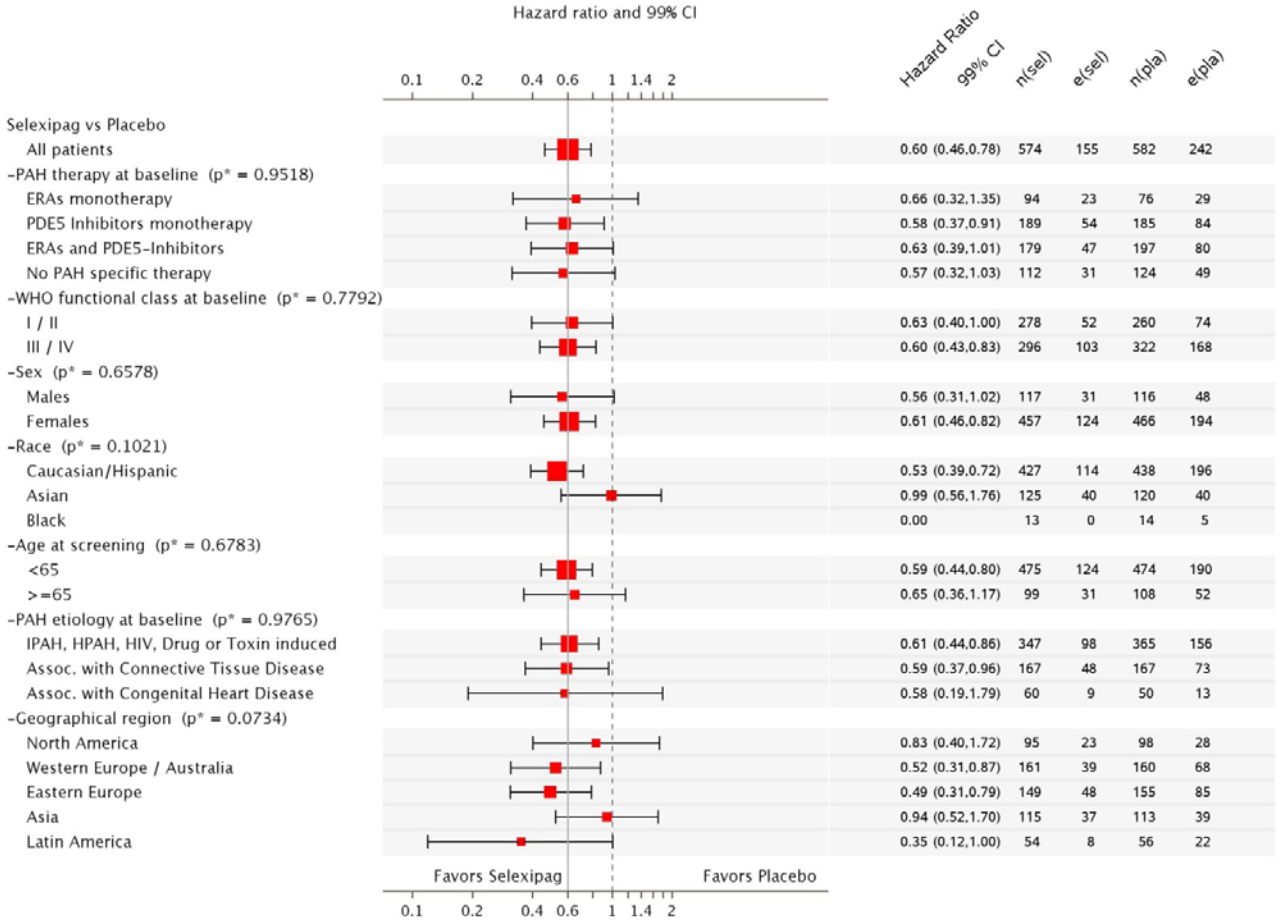


図 2.7.6.13.4.1-3 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のサブグループ解析－FAS－

99%CI：99%信頼区間、n(sel)：NS-304 群解析対象例数、e(sel)：NS-304 群イベント数、
n(pla)：プラセボ群解析対象例数、e(pla)：プラセボ群イベント数

［5.3.5.1-2 p.219 Figure 11-7 を引用］

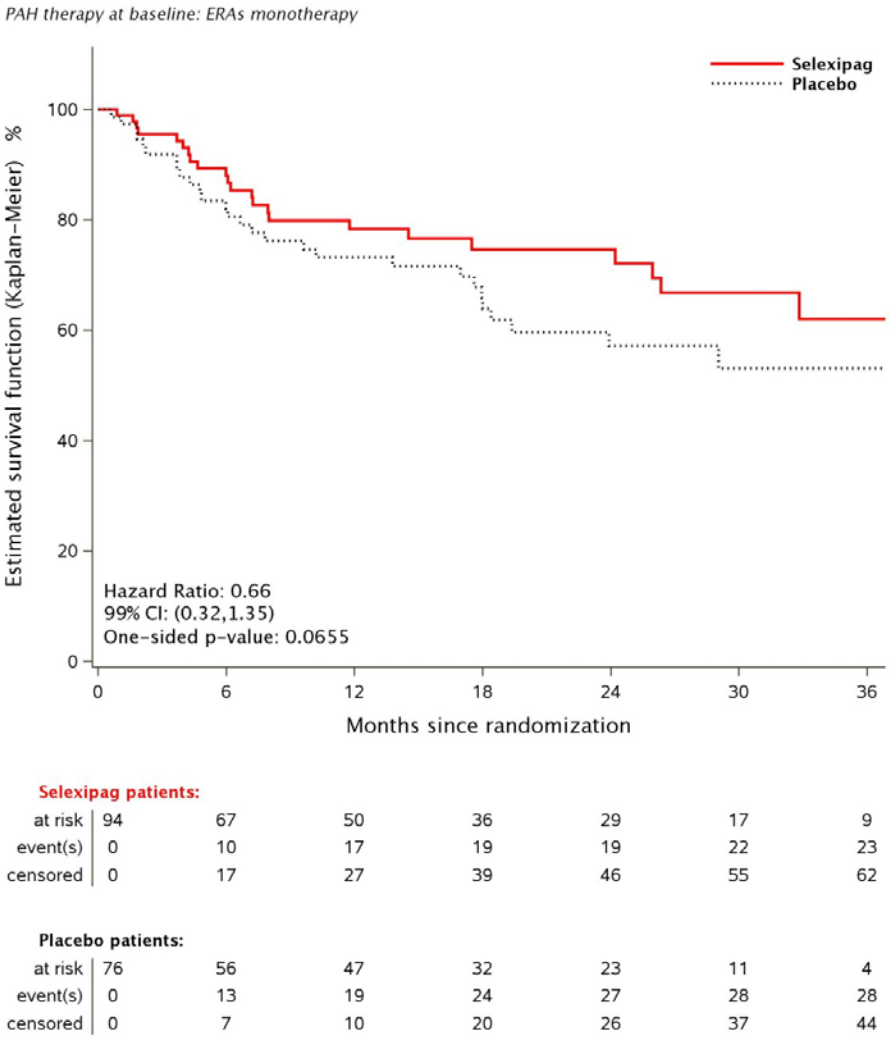
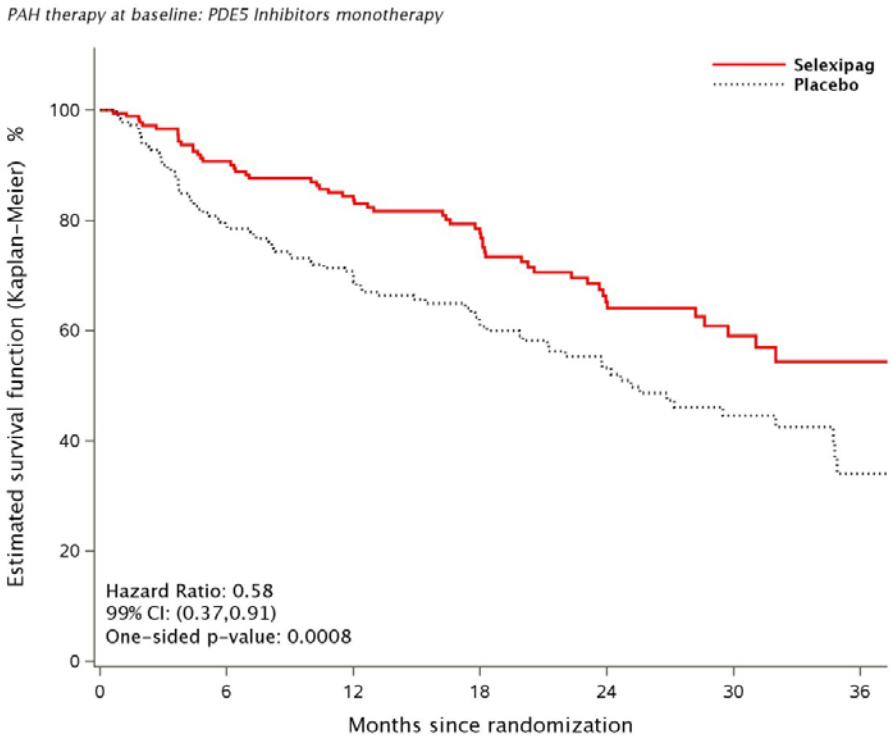


図 2.7.6.13.4.1-4　EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線－サブグループ解析（ERA単独併用）－FAS－

［5.3.5.1-2 p.638 Figure 15-25 を引用］

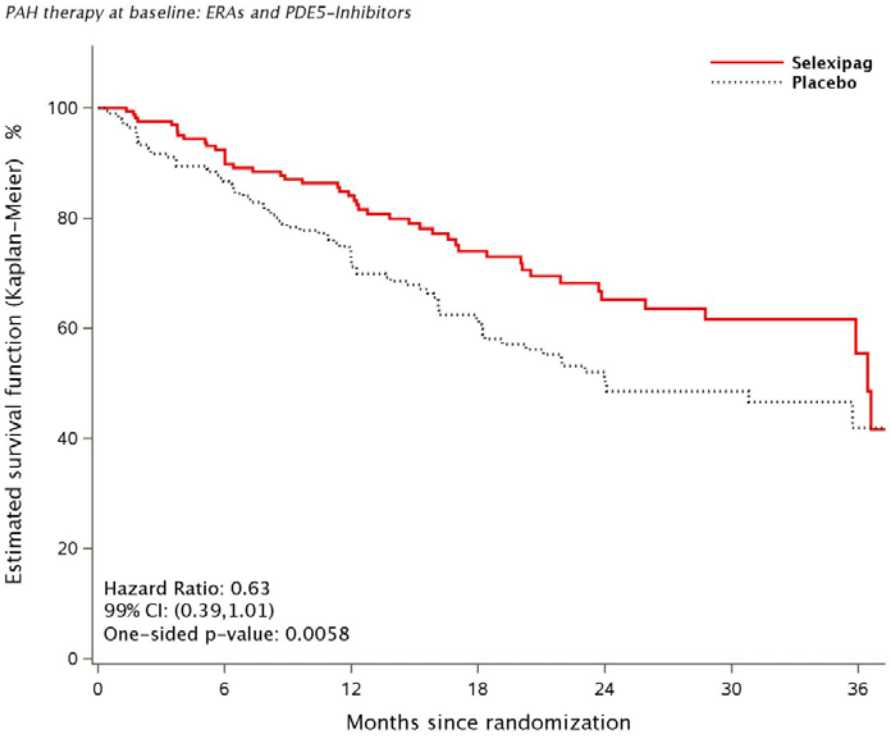


Selexipag patients:							
at risk	189	151	125	91	59	30	11
event(s)	0	16	26	35	48	52	54
censored	0	22	38	63	82	107	124

Placebo patients:							
at risk	185	135	114	73	49	27	9
event(s)	0	37	52	65	73	80	84
censored	0	13	19	47	63	78	92

図 2.7.6.13.4.1-5　EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier 曲線－サブグループ解析（PDE-5 阻害薬単独併用）－FAS－

［5.3.5.1-2 p.639 Figure 15-26 を引用］



Selexipag patients:							
at risk	179	140	105	70	43	31	8
event(s)	0	12	24	35	42	44	45
censored	0	27	50	74	94	104	126

Placebo patients:							
at risk	197	158	119	70	44	27	7
event(s)	0	25	50	65	76	78	80
censored	0	14	28	62	77	92	110

図 2.7.6.13.4.1-6　EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線－サブグループ解析（ERA+PDE-5 阻害薬併用）－FAS－

［5.3.5.1-2 p.640 Figure 15-27 を引用］

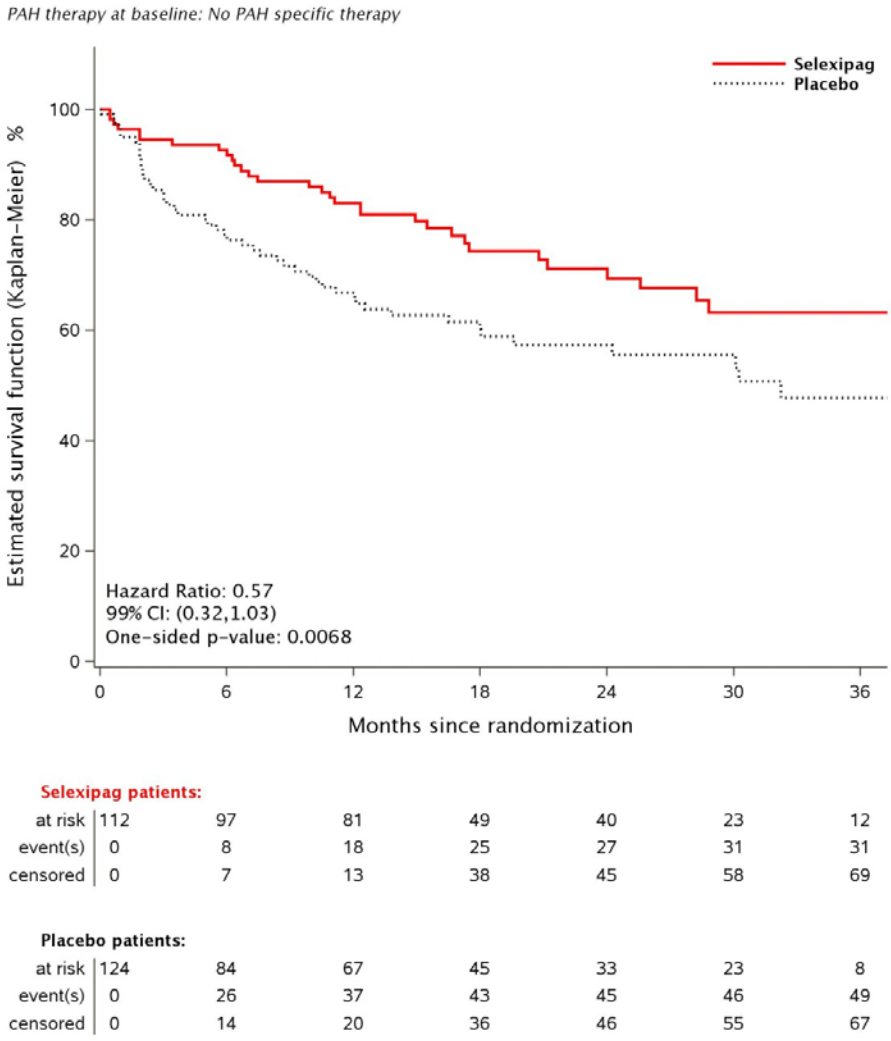


図 2.7.6.13.4.1-7　EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線－サブグループ解析（PAH治療薬の併用なし）－FAS－

［5.3.5.1-2 p.641 Figure 15-28 を引用］

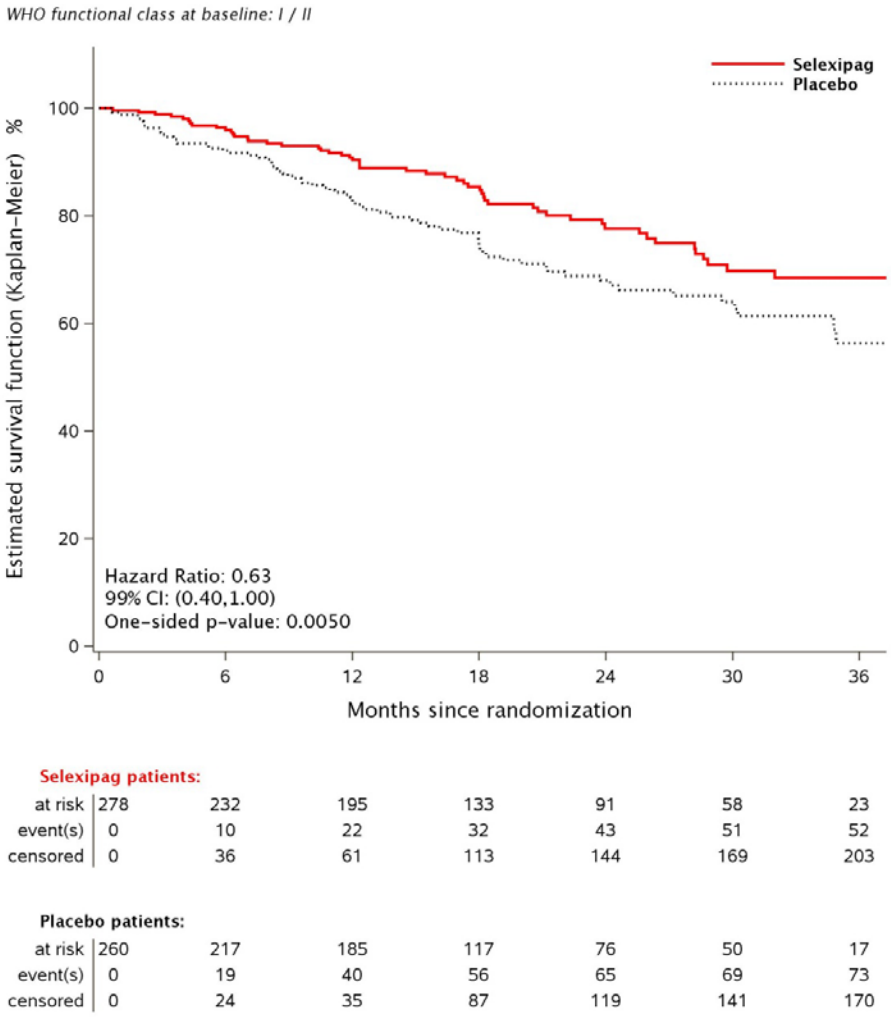


図 2.7.6.13.4.1-8　EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線－サブグループ解析（NYHA/WHO機能分類クラスI/II）－FAS－

［5.3.5.1-2 p.636 Figure 15-23 を引用］

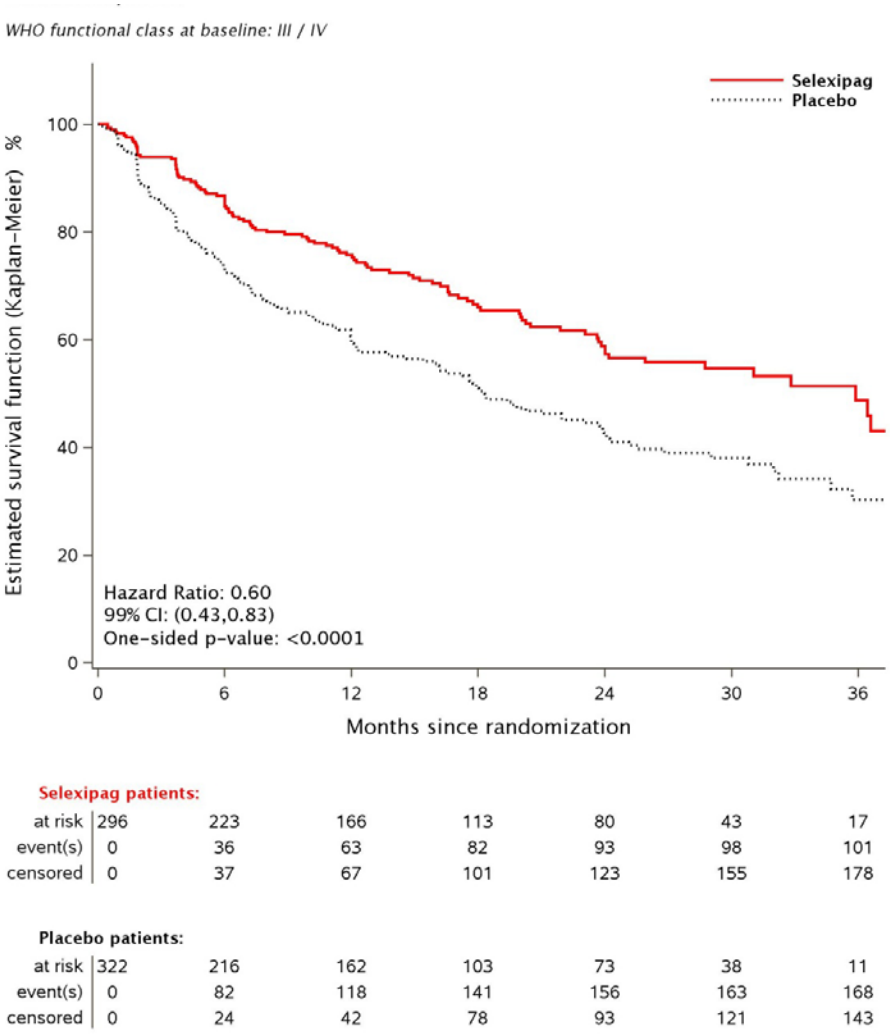


図 2.7.6.13.4.1-9　EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線－サブグループ解析（NYHA/WHO機能分類クラスIII/IV）－FAS－

［5.3.5.1-2 p.637 Figure 15-24 を引用］

主要評価項目の MM イベント毎における治療効果をよりよく理解するために、4 つのイベント：死亡、疾患進行、PAH 悪化による入院、及び PAH 悪化（肺移植又はバルーン心房中隔裂開術、非経口的プロスタノイド治療又は長期酸素療法の必要を含む）に関して、Gray 検定を用いて競合リスク解析を行った。EOT+7 日までに 1 つのイベントが発現すると他のイベントは発現しないため、治療期間中、4 つのイベントは互いに競合した。治療群別の各イベントの累積発生率関数を図 2.7.6.13.4.1-10 に示す。

Gray 検定の結果、NS-304 群の被験者において疾患進行（P<0.0001）及び PAH 悪化による入院（P=0.0402）のリスクはプラセボ群の被験者より低いことが認められた。NS-304 群とプラセボ群との間で、死亡のリスク（P=0.0827）及び PAH 悪化のリスク（P=0.5342）に有意差は認められなかった。

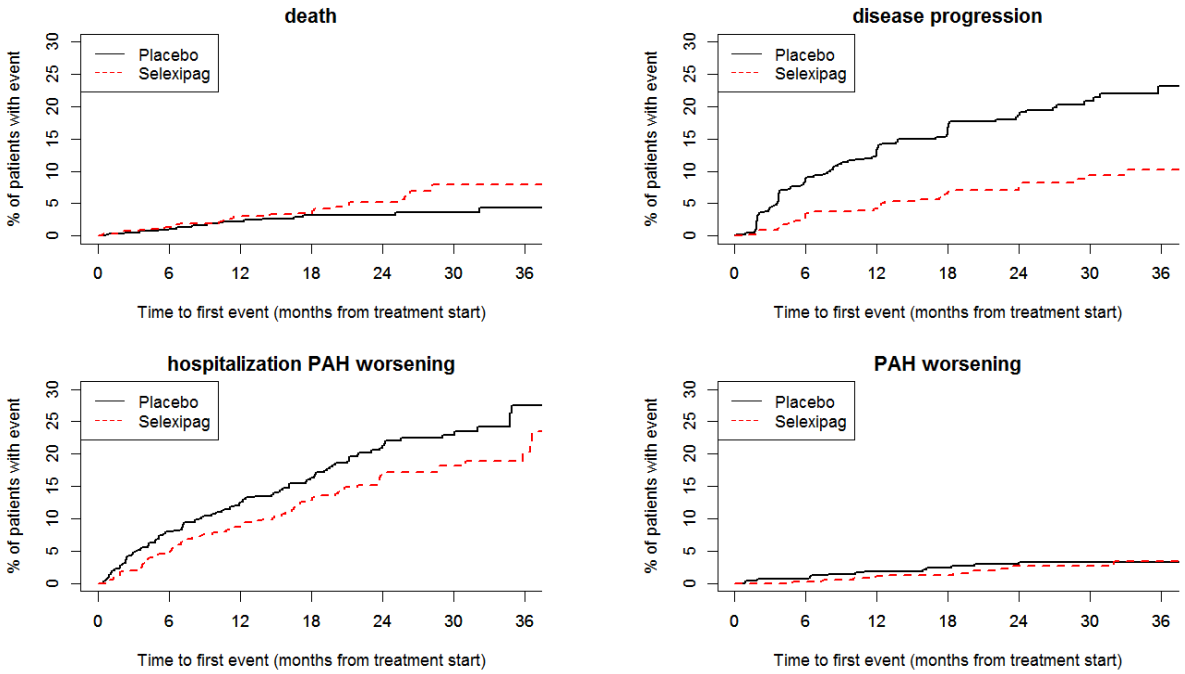


図 2.7.6.13.4.1-10 EOT+7 日後までに発現した最初の MM イベントの
イベントごとの累積発生率関数－FAS－

［5.3.5.1-2 p.221 Figure 11-8 を引用］

有効性の主要評価項目に関する探索的解析から、個々の維持用量カテゴリで同等の効果が認められた（図 2.7.6.13.4.1-11）。プラセボと比較したときの NS-304 の個々の維持用量カテゴリ 200～500 μg、600～1100 μg、及び 1200～1600 μg 1 日 2 回投与のハザード比（95%信頼区間、片側 log rank 検定）は、それぞれ、0.60（0.41～0.88、P=0.0038）、0.53（0.38～0.72、P<0.0001）、及び 0.64（0.49～0.82、P=0.0002）であった。この結果によって、被験者ごとの最大耐用量まで用量を漸増する投与方法の妥当性が裏付けられた。

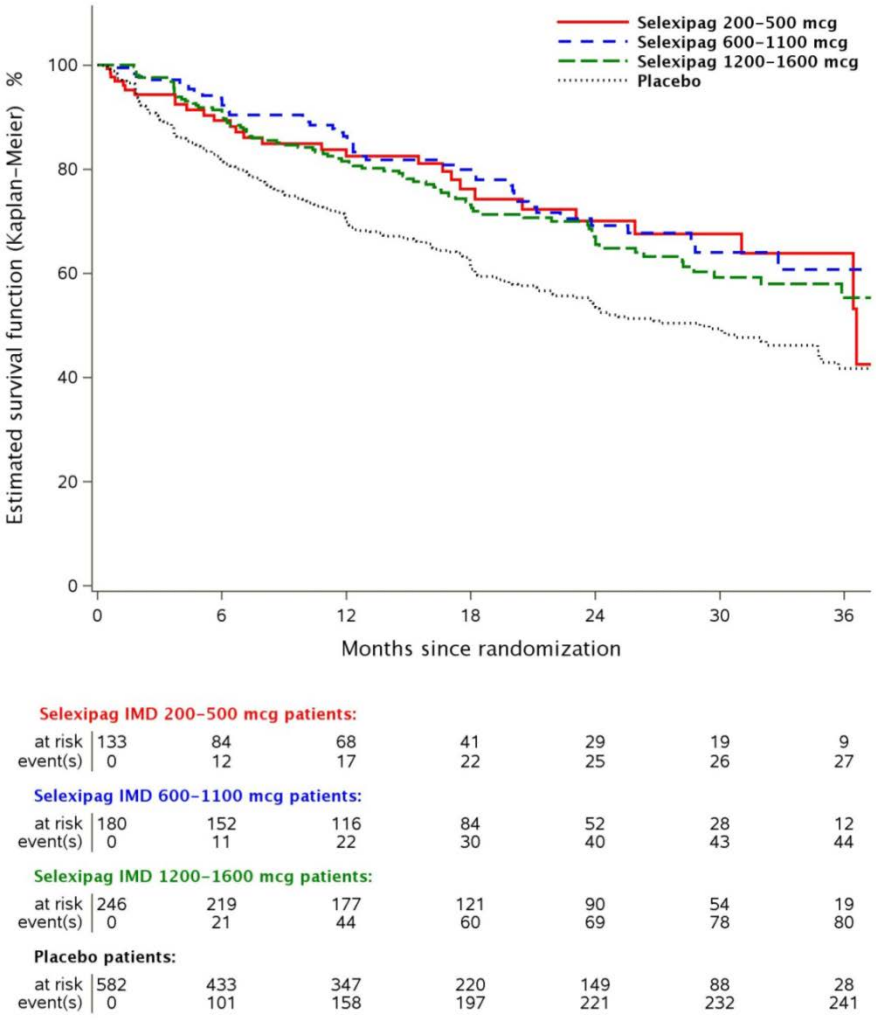


図 2.7.6.13.4.1-11 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線（NS-304 の個々の維持用量別）－FAS[a]－

a：個々の維持用量が 0 又は「その他」であった NS-304 をランダム割り付けされた被験者を除く

［5.3.5.1-2 p.250 Figure 11-16 を引用］

2.7.6.13.4.2 副次評価項目

（1） 投与 26 週後のトラフ時に測定した 6 分間歩行距離のベースラインからの変動

トラフ時に測定した 6 分間歩行距離における、ベースラインから投与 26 週目までの変化量の中央値は、NS-304 群で 4.0 m、プラセボ群で -9.0 m であった（表 2.7.6.13.4.2-1）。ベースライン時の 6 分間歩行距離を共変量としたノンパラメトリック ANCOVA を用いた主解析では、この差は統計的に有意であった（P=0.0027、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney）。プラセボ群に対する NS-304 群における治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は 12.0（99%信頼区間：1～24）m であった。

なお、NS-304 群 19.9%及びプラセボ群 23.4%で、投与 26 週目の 6 分間歩行距離の欠測値が補完されているが、感度分析において欠測データに対する感度補完アルゴリズム間で一貫して NS-304 の有効性が確認された。

表 2.7.6.13.4.2-1 トラフ時の 6 分間歩行距離におけるベースラインから投与 26 週目までの変化量－欠測データに対する主要補完アルゴリズム－FAS－

6 分間歩行距離（m）	NS-304 群（N=574）	プラセボ群（N=582）
ベースライン		
n	574	582
平均値	358.5	348.0
標準偏差	76.3	83.2
中央値	376.0	369.0
四分位点 Q1 , Q3	318, 418	299, 415
最小値 , 最大値	90, 482	50, 515
Week 26 評価時		
n	574	582
平均値	306.5	281.7
標準偏差	170.0	173.8
中央値	370.0	346.0
四分位点 Q1 , Q3	221, 432	131, 413
最小値 , 最大値	0, 617	0, 650
Week 26 トラフ時に歩行試験を行わなかった [a]	29 (5.1%)	-
Week 26 の欠測		
補完数	114 (19.9%)	136 (23.4%)
死亡による欠測*	25 (4.4%)	26 (4.5%)
死亡以外の理由による欠測:		
Week 26 来院		
PAH 関連以外の理由で 6 分間歩行の欠測**	11 (1.9%)	13 (2.2%)
PAH 関連の理由で 6 分間歩行の欠測*	0	0
Week 26 不来院**	78 (13.6%)	97 (16.7%)
変化量		
n	574	582
平均値	-52.00	-66.26
標準偏差	150.24	148.23
中央値	4.00	-9.00
四分位点 Q1 , Q3	-66.0, 35.0	-120.0, 25.0
最小値 , 最大値	-448.0, 260.0	-438.0, 262.0
Hodges-Lehmann 推定量の点推定値並びに 99%信頼区間	12.0 (1 , 24)	
ベースライン時の 6 分間歩行距離を共変量としたノンパラメトリック ANCOVA の統計量並びに P 値	2.786 0.0027	

a：トラフ時に 6 分間歩行試験を実施しなかった被験者では、トラフ時以外の値を使用した。
* 0 m で補完. ** Week 26 時点の測定結果のうち 2 番目の最悪値で補完
Week 26 に 6 分間歩行試験を実施しなかった被験者では症例報告書に 0 m が記載されている。

［5.3.5.1-2 p.224 Table 11-7 を引用］

投与 26 週目のトラフ時に測定した 6 分間歩行距離のベースラインから投与 26 週目までの変化量のサブグループ解析について、図 2.7.6.13.4.2-1 に示す。

投与 26 週目の 6 分間歩行距離に観察された治療効果は全サブグループ間で一致した。

ベースライン時に PAH 治療薬を投与していなかった（未治療）被験者のサブグループにおいて、トラフ時に測定した 6 分間歩行距離のベースラインから投与 26 週目までの変化量の中央値は NS-304 群で 11.0 m であったのに対して、プラセボ群では -16.5 m であった。プラセボと比べたときの NS-304 群における治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は 34.0 m（99%信頼区間：10～63 m、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney：P=0.0002）であった。また、アジア（地域）については、プラセボと比べたときの NS-304 群における治療効果（99%信頼区間）は、8.0（-18.0～38.0）m であった。

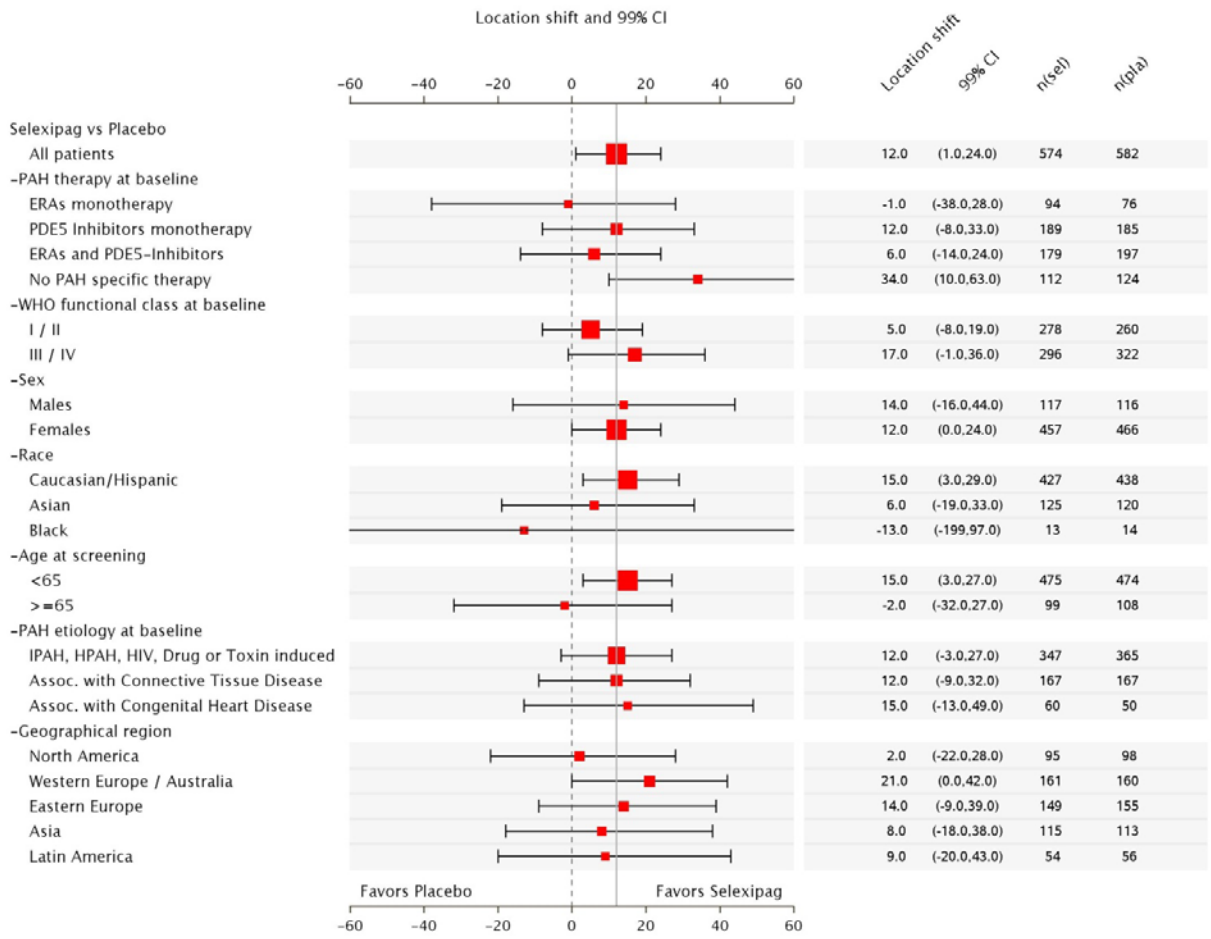


図 2.7.6.13.4.2-1 投与 26 週目のトラフ時の 6 分間歩行距離におけるベースラインから投与 26 週目までの変化量（サブグループ解析）－FAS－

Location shift：治療効果（推定量）、99%CI：99%信頼区間、n(sel)：NS-304 群解析対象例数、n(pla)：プラセボ群解析対象例数

［5.3.5.1-2 p.226 Figure 11-9 を引用］

探索的評価項目の 6 分間歩行距離におけるベースラインからの定期的来院までの変化量の中央値は、NS-304 群及びプラセボ群でそれぞれ、投与 8 週目で 8.0 及び 7.0 m、16 週目で 10.0 及び 4.0 m、26 週目で 16.0 及び 6.0 m、12 ヵ月目で 16.0 及び 5.0 m、18 ヵ月目で 18.0 及び 3.0 m、24 ヵ月目で 18.5 及び 5.0 m、30 ヵ月目で 26.0 及び 13.5 m、36 ヵ月目で 6.0 及び 15.0 m であった。また、EOS までの変化量の中央値は NS-304 群で 3.0 m であったのに対してプラセボ群では-12.0 m であった。

（2） 投与 26 週後の NYHA/WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動

投与 26 週目に NYHA/WHO 機能分類クラスがベースラインから改善及び不変であった被験者の割合は、NS-304 群 77.8%及びプラセボ群 74.9%であった（表 2.7.6.13.4.2-2）。なお、機能分類クラス IV の被験者は、それより悪いカテゴリに変化することがないため、解析から除外している。

ベースラインの NYHA/WHO 機能分類クラスによって層別した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた主解析では、P=0.2843 であった。プラセボと比べたときの NS-304 の効果に対する共通オッズ比は 1.161（99%信頼区間：0.811～1.664、両側 Breslow-Day 検定：P=0.1916）であった。

探索的評価項目の定期的来院時の NYHA/WHO 機能分類クラスにおけるベースラインからの変動では、ベースラインと比べて機能分類クラスが改善した被験者の割合は、いずれの時点においても、プラセボ群より NS-304 群の方が高かった。また、機能分類クラスが悪化した被験者の割合は、投与 8 週目以降、プラセボ群より NS-304 群の方が低かった（図 2.7.6.13.4.2-2）。

表 2.7.6.13.4.2-2 投与 26 週目のNYHA/WHO機能分類クラスにおけるベースラインからの変動（改善及び不変）－欠測データに対する主要補完アルゴリズム－FAS[a]－

	ベースライン	n	Week 26						
			I	II	III	IV	欠測[b]	改善/不変	悪化
NS-304 (N=571)	I	4	4 (100.0%)	0	0	0	0	4 (100.0%)	0
	II	274	7 (2.6%)	207 (75.5%)	21 (7.7%)	0	39 (14.2%)	214 (78.1%)	60 (21.9%)
	III	293	1 (0.3%)	67 (22.9%)	158 (53.9%)	10 (3.4%)	57 (19.5%)	226 (77.1%)	67 (22.9%)
	All	571	12 (2.1%)	274 (48.0%)	179 (31.3%)	10 (1.8%)	96 (16.8%)	444 (77.8%)	127 (22.2%)
Placebo (N=574)	I	5	4 (80.0%)	0	0	0	1 (20.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)
	II	255	7 (2.7%)	197 (77.3%)	16 (6.3%)	0	35 (13.7%)	204 (80.0%)	51 (20.0%)
	III	314	4 (1.3%)	37 (11.8%)	181 (57.6%)	14 (4.5%)	78 (24.8%)	222 (70.7%)	92 (29.3%)
	All	574	15 (2.6%)	234 (40.8%)	197 (34.3%)	14 (2.4%)	114 (19.9%)	430 (74.9%)	144 (25.1%)
ベースラインの NYHA/WHO 機能分類クラスによって層別した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定の統計量並びに P 値							1.147	0.2843	
両側 Breslow-Day 検定の統計量並びに P 値							3.304	0.1916	
共通オッズ比の統計量並びに 99%信頼区間							1.161 (0.811 , 1.664)		

a：ベースライン時にクラス IV に該当した被験者を除く
b：投与 26 週目の欠測は悪化として補完した。

［5.3.5.1-2 p.229 Table 11-8 を引用］

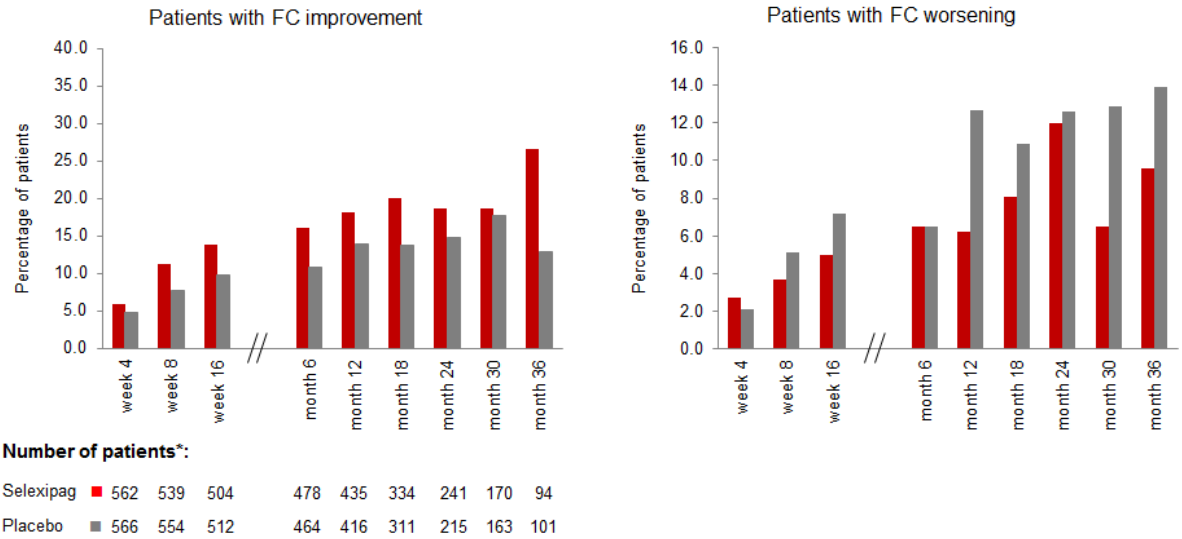


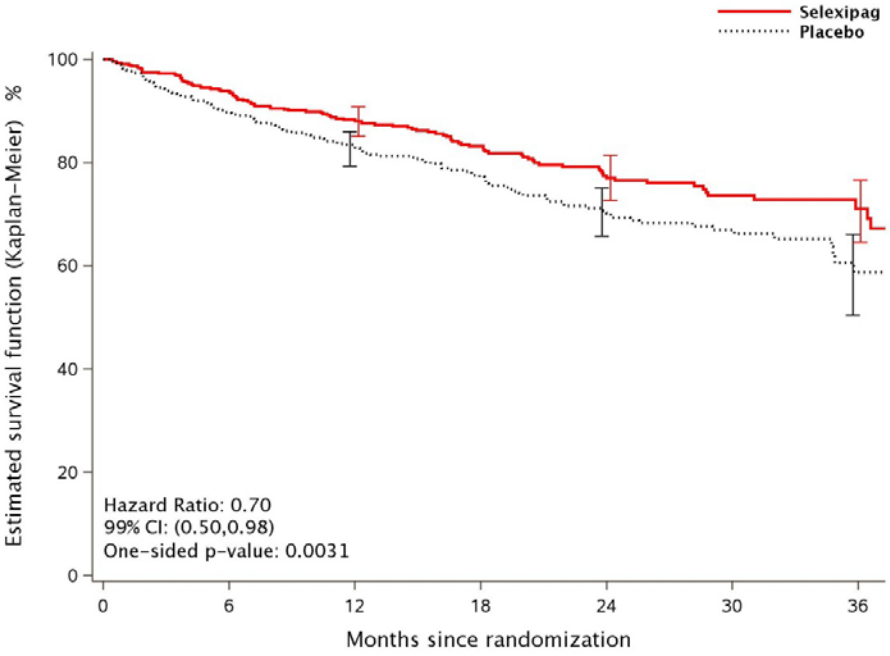
図 2.7.6.13.4.2-2 定期的来院時のNYHA/WHO機能分類クラスにおけるベースラインからの変動－FAS[a]－

NYHA/WHO 機能分類クラスが改善した被験者の割合（左図）、悪化した被験者の割合（右図）
a：ベースライン時にクラス IV に該当した被験者を除く
*：欠測した被験者は集計に含まれていない。

［5.3.5.1-2 p.231 Figure 11-10 を引用］

（3） EOT+7 日後までに最初の PAH による死亡又は PAH 悪化による入院が発現するまでの期間

NS-304 群の 102 例及びプラセボ群の 137 例が EOT+7 日後までに PAH によって死亡又は PAH 悪化によって入院した。EOT+7 日後までの最初の PAH による死亡又は PAH 悪化による入院に関して、プラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.70（99%信頼区間：0.50～0.98、片側 log rank：P=0.0031）であった（図 2.7.6.13.4.2-3）。プラセボに対して NS-304 は相対リスクを 30%低下させた。



Selexipag patients:

at risk	574	457	364	250	172	102	40
event(s)	0	32	58	76	91	98	100
censored	0	85	152	248	311	374	434

Placebo patients:

at risk	582	437	351	227	152	89	28
event(s)	0	56	86	106	123	130	136
censored	0	89	145	249	307	363	418

図 2.7.6.13.4.2-3 EOT+7 日後までに最初のPAHによる死亡又はPAH悪化による入院が発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線－FAS－

［5.3.5.1-2 p.233 Figure 11-11 を引用］

（4） ランダム化から試験終了時までのすべての原因による死亡までの期間

試験終了時までに NS-304 群 100 例及びプラセボ群 105 例が死亡した。FAS を対象とした解析において、試験終了時までのすべての原因による死亡までの期間に関して、プラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.97（99%信頼区間：0.68～1.39、片側 log rank：P=0.4214）であった（図 2.7.6.13.4.2-4）。

また、探索的評価項目である試験終了時までに PAH による死亡が発現するまでの期間に関して、プラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.86（95%信頼区間：0.63～1.18、片側 log rank 検定：P=0.1763）であった。

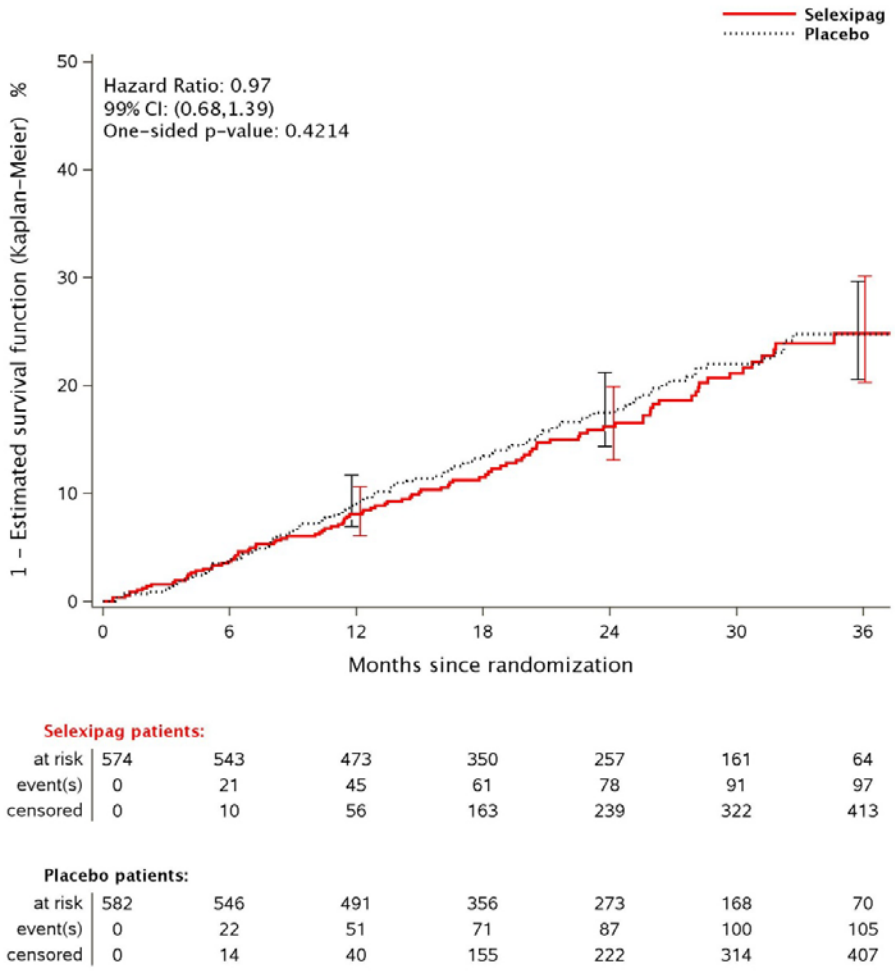


図 2.7.6.13.4.2-4 試験終了時までの全ての死亡が発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線
－FAS－

［5.3.5.1-2 p.237 Figure 11-13 を引用］

（5） CAMPHOR「症状」スコア及びサブスケール「息切れ」におけるベースラインから投与 26 週目までの変動

CAMPHOR 翻訳版の信頼性が担保されている国で質問票に回答した被験者において、CAMPHOR「症状」スコア及び CAMPHOR「症状」のサブスケール「息切れ」のスコアに関して、ベースラインから 26 週目までの変動に治療による影響は認められなかった。

2.7.6.13.4.3 探索的評価項目

（1） morbidity/mortality イベントに関連する探索的評価項目

試験終了時までに、最初の PAH による死亡又は PAH 悪化による入院が発現するまでの期間の探索的評価項目に関して、プラセボに対して NS-304 は相対リスクを 24%低下させ、ハザード比は 0.76（95%CI：0.60、0.95、片側 log rank 検定：P=0.0081）であった（図 2.7.6.13.4.3-1）。

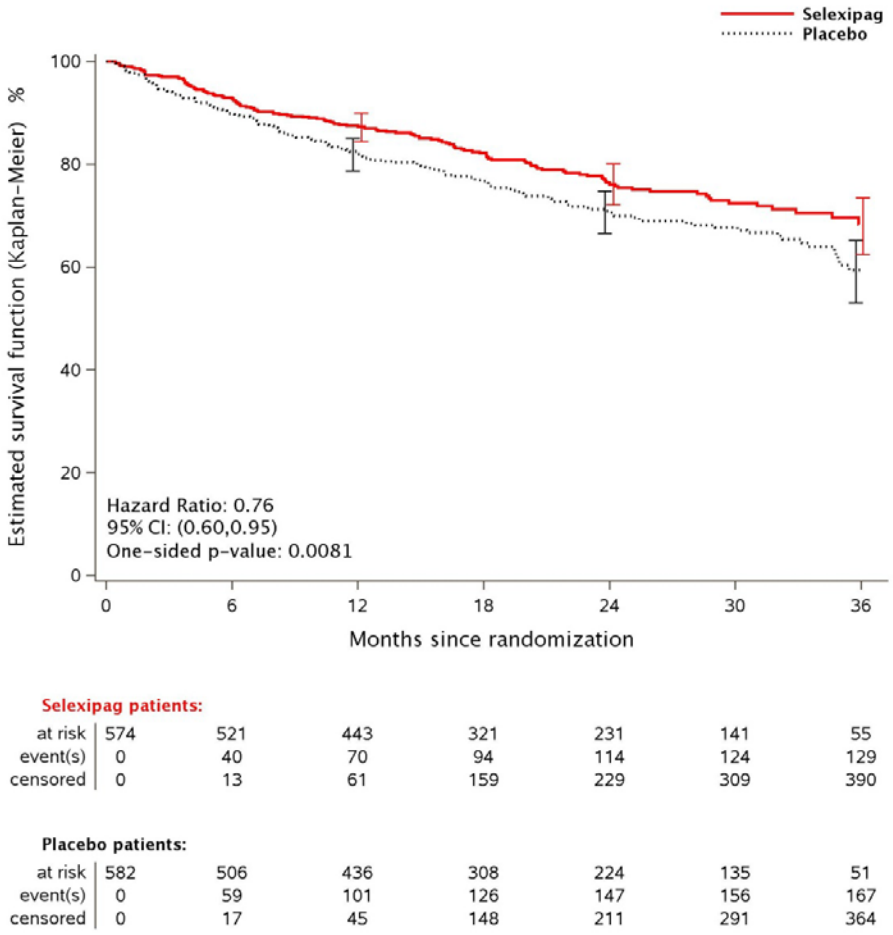


図 2.7.6.13.4.3-1 試験終了時までに最初のPAHによる死亡又はPAH悪化による入院が発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線－FAS－

［5.3.5.1-2 p.246 Figure 11-14 を引用］

（2） Borg 呼吸困難指数に関連する有効性の探索的評価項目

Borg 呼吸困難指数の重症度尺度の範囲は「0」（息切れなし）～「10」（非常に強い息切れ）であった。

ベースラインでのスコアの中央値はいずれの群も 3.0 であり、EOS でのスコアの中央値は NS-304 群で 3.0、プラセボ群で 4.0 であった。経時的変化は認められなかった。

（3） 血漿中 NT-proBNP 濃度に関連する有効性の探索的評価項目

血漿中 NT-proBNP 濃度（心臓への過負荷のバイオマーカー）のベースラインから定期的来院までの変動を図 2.7.6.13.4.3-2 に示す。血漿中 NT-proBNP 濃度の中央値は NS-304 群で増加しなかっ

たが、プラセボ群ではベースライン以降、来院のたびに一貫して増加する傾向が認められた。血漿中 NT-proBNP 濃度のベースラインから EOS までの変化量中央値（最小値、最大値）は、NS-304 群で 5.5（-4790、10873） ng/L であったのに対して、プラセボ群では 75.0（-7309、41586）ng/L であった。

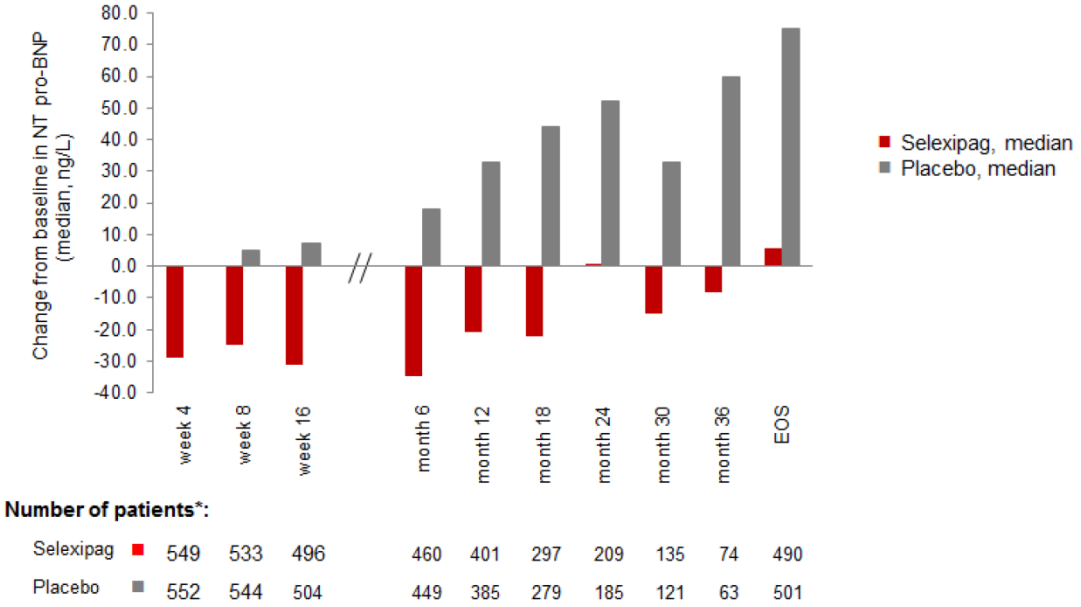


図 2.7.6.13.4.3-2 血漿中NT-proBNP濃度におけるベースラインから定期的来院までの変動 －FAS－

*：ベースライン及び来院時のいずれも欠測のない被験者のみ。

［5.3.5.1-2 p.248 Figure 11-15 を引用］

2.7.6.13.4.4 薬剤経済学的評価項目

すべての原因による入院又は PAH に関連する入院に関して、EOS までの年間入院件数又は年間入院日数に治療群間差は認められなかった。

2.7.6.13.4.5 薬物動態

1 来院及び単一用量（検体採取前の最終用量）当たりのセレキシパグ及び MRE-269 のトラフ血漿中濃度の解析の結果、投与量の増量によってトラフ血漿中濃度は上昇することが認められた。

投与 16 週目のセレキシパグの平均トラフ血漿中濃度（95%信頼区間）は、200 μg 1 日 2 回投与による 0.0（0.0～0.1）ng/mL から 1600 μg 1 日 2 回投与による 0.7（0.1～1.2）ng/mL であった。

投与 16 週目の MRE-269 の平均トラフ血漿中濃度（95%信頼区間）はセレキシパグの用量が高くなるに従って上昇し、200 μg 1 日 2 回投与による 1.4（0.9～1.8）ng/mL から 1600 μg 1 日 2 回投与による 8.4（6.8～10.0）ng/mL であった。Visit 4（16 週目）、Visit 5（6 ヵ月目）、Visit 6（12 ヵ月目）の間で、トラフ血漿中濃度において変化が認められなかったことから、濃度は用量維持期中に定常状態に達したことが示唆された。

2.7.6.13.5 安全性

2.7.6.13.5.1 治験薬の投与量及び投与期間

AC-065A302 試験における治験薬の投与期間の中央値は、NS-304 群で 70.7 週間（範囲：0.3～216.7 週間）であったのに対して、プラセボ群では 63.7 週間（範囲：0.7～192.0 週間）であり、1 年以上、治験薬が投与された被験者は、それぞれの群の 63.8%及び 62.6%であった。

AC-065A303 試験（データカットオフまで）における NS-304 の投与期間の中央値は 37.2 週間（範囲：0.9～160.0 週間）であり、1 年以上 NS-304 が投与された被験者は 34.4%であった。

表 2.7.6.13.5.1-1 治験薬の投与期間－安全性解析対象集団－

		AC-065A302 試験		AC-065A303 試験
		NS-304 群 (N=575)	プラセボ群 (N=577)	(N=218)
投与期間（週）	N	575	577	218
	平均値	76.4	71.2	47.0
	標準偏差	50.45	48.32	38.45
	中央値	70.7	63.7	37.2
	四分位点 Q1 , Q3	32.0, 117.1	28.6, 107.1	14.6, 71.3
	最小値 , 最大値	0.3, 216.7	0.7, 192.0	0.9, 160.0
累積投与期間別分布（n %）	N	575	577	218
	8 週以上	527 (91.7%)	545 (94.5%)	192 (88.1%)
	16 週以上	494 (85.9%)	494 (85.6%)	158 (72.5%)
	26 週以上	457 (79.5%)	444 (76.9%)	135 (61.9%)
	52 週以上	367 (63.8%)	361 (62.6%)	75 (34.4%)
	78 週以上	259 (45.0%)	235 (40.7%)	48 (22.0%)
	104 週以上	180 (31.3%)	158 (27.4%)	24 (11.0%)
	130 週以上	107 (18.6%)	94 (16.3%)	9 (4.1%)
	156 週以上	43 (7.5%)	31 (5.4%)	2 (0.9%)
	182 週以上	7 (1.2%)	4 (0.7%)	-
	208 週以上	1 (0.2%)	-	-

AC-065A303 試験は AC-065A303 試験の投与開始から最終投与（又はデータカットオフ）までの期間

［5.3.5.1-2 p.255 Table 12-1, p.881 Table 15-173 を改変］

表 2.7.6.13.5.1-2 NS-304 の個々の維持用量（IMD）分布－安全性解析対象集団－

	1 日 2 回投与の 1 回用量	AC-065A302 試験 (N=575)	AC-065A303 試験 (N=218)
投与量別分布（n %）	0 μg	15 (2.6%)	3 (1.4%)
	200 μg	68 (11.8%)	20 (9.2%)
	400 μg	65 (11.3%)	26 (11.9%)
	600 μg	62 (10.8%)	23 (10.6%)
	800 μg	82 (14.3%)	21 (9.6%)
	1000 μg	35 (6.1%)	21 (9.6%)
	1200 μg	42 (7.3%)	21 (9.6%)
	1400 μg	41 (7.1%)	23 (10.6%)
	1600 μg	163 (28.3%)	58 (26.6%)
	プロトコールの用量規定以外	2 (0.3%)	2 (0.9%)

個々の維持用量：AC-065A302 試験の用量維持期（投与後 12 週目から最終投与まで）又は AC-065A303 試験期間中で最も長く投与された用量。ただし、治験薬の最終投与が 12 週目より前の被験者は、投与中止又は漸増に至らなかった最高用量（200 μg 投与時に中止に至った場合は 0 μg）とした。

［5.3.5.1-2 p.256 Table 12-2, p.257 Table 12-3 を改変］

2.7.6.13.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.13.5.2-1 に示す。

AC-065A302 試験における有害事象の発現率は、NS-304 群 98.3%（565/575 例）、プラセボ群 96.9%（559/577 例）であり、NS-304 群でプラセボ群と比較して高頻度（発現率の差が 10%以上）に発現した有害事象は、頭痛、下痢、悪心、顎痛、筋肉痛であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は NS-304 群 89.6%（515/575 例）、プラセボ群 56.7%（327/577 例）であった。AC-065A302 試験の EOT+7 日後までに重篤な有害事象が NS-304 群 43.8%、プラセボ群 47.1%で発現し、致死的転帰に至った重篤な有害事象は NS-304 群 8.5%、プラセボ群 7.1%であった。高頻度に発現した重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症（NS-304 群 14.4%、プラセボ群 22.0%）、右室不全（5.9%、7.1%）であった。中止に至った有害事象は NS-304 群 31.7%、プラセボ群 37.1%に発現し、主にプロスタサイクリン関連の有害事象及び PAH に関連する重篤な有害事象（肺動脈性肺高血圧症、右室不全）であった。

AC-065A303 試験における有害事象の発現率は 95.9%（209/218 例）、因果関係が否定できない有害事象の発現率は 80.3%（175/218 例）であった。高頻度（10%以上）に発現した因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、下痢、顎痛、悪心であった。重篤な有害事象は 52.3%に発現し、致死的転帰に至った重篤な有害事象は 25.2%であった。中止に至った有害事象は 23.9%で発現した。主な重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、肺動脈性肺高血圧症及び右室不全であった。

表 2.7.6.13.5.2-1 有害事象の要約

		AC-065A302 試験		AC-065A303 試験
投与群		NS-304 群	プラセボ群	
安全性解析対象例数		575	577	218
有害事象発現例数（%）	有害事象	565 (98.3%)	559 (96.9%)	209 (95.9%)
	副作用	515 (89.6%)	327 (56.7%)	175 (80.3%)
程度別有害事象発現例数（%）	軽度	47 (8.2%)	51 (8.8%)	24 (11.0%)
	中等度	236 (41.0%)	247 (42.8%)	75 (34.4%)
	高度	282 (49.0%)	259 (44.9%)	110 (50.5%)
	不明	0	2 (0.3%)	0
致死的転帰に至った重篤な有害事象の発現例数（%）	全発現例数	49 (8.5%)	41 (7.1%)	55 (25.2%)
重篤な有害事象（致死的転帰を含む）発現例数（%）	全発現例数	252 (43.8%)	272 (47.1%)	114 (52.3%)
中止に至った有害事象の発現例数（%）	全発現例数	182 (31.7%)	214 (37.1%)	52 (23.9%)

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価された。
AC-065A302 試験の有害事象は、AC-065A302 試験の初回投与後から EOT+7 日後まで又は AC-065A303 試験初回投与前までに発現した有害事象
AC-065A303 試験の有害事象は、AC-065A303 試験の初回投与後からデータカットオフまでの EOT+3 日後までに発現した有害事象

（2） 有害事象の表示及び分析

AC-065A302 試験で発現した有害事象を表 2.7.6.13.5.2-2 に示す。

プラセボ群と比較して NS-304 群で高頻度に発現した有害事象は、主に IP 受容体作動薬に特異的な有害事象であった。NS-304 群で 10%以上発現率が高かったプロスタサイクリン関連有害事象は、頭痛（NS-304 群 65.2%、プラセボ群 32.8%）、下痢（42.4%、19.1%）、悪心（33.6%、18.5%）、顎痛（25.7%、6.2%）、筋肉痛（16.0%、5.9%）であった。有害事象の程度別発現率は、NS-304 群では軽度 8.2%、中等度 41.0%、高度 49.0%、プラセボ群では軽度 8.8%、中等度 42.8%、高度 44.9%であった。最も高頻度で報告された高度の有害事象は肺動脈性肺高血圧症（NS-304 群 14.4%、プラセボ群 21.0%）であった。

AC-065A303 試験で発現した有害事象を表 2.7.6.13.5.2-3 に示す。

AC-065A303 試験においても、プロスタサイクリン関連有害事象（頭痛、下痢、顎痛、悪心、嘔吐、四肢痛、筋肉痛、関節痛、潮紅、浮動性めまい）が高頻度で発現した。有害事象の程度別発現率は、軽度 11.0%、中等度 34.4%、高度 50.5%であり、高頻度で報告された高度の有害事象は肺動脈性肺高血圧症 22.0%及び右室不全 13.8%であった。

AC-065A303 試験において NS-304 が投与された被験者 218 例中、63 例（28.9%）が AC-065A302 試験において NS-304 を投与され、155 例（71.1%）がプラセボを投与されていた。AC-065A302 試験における NS-304 の投与期間の中央値は約 70 週間であったのに対して、AC-065A303 試験では 37 週間であった。AC-065A303 試験に移行した被験者 218 例の各試験でのプロスタサイクリン関連有害事象発現率を比較した結果、AC-065A302 試験で NS-304 を投与された被験者群（NS-304/NS-304 群）の方が低かった（表 2.7.6.13.5.2-4）。AC-065A302 試験でプラセボを投与された被験者群（プラセボ/NS-304 群）では、NS-304 治療に切り替えた後にプロスタサイクリン関連有害事象（浮動性めまいを除く）の発現率が高く、AC-065A302 試験において NS-304 群にランダム割り付けされた被験者と同様の発現率であった。

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（1/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
発現例数	565		559		515		327	
発現率	98.3%		96.9%		89.6%		56.7%	
発現件数	4607		3937		1853		815	
SOC　PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
血液およびリンパ系障害	70	(12.2)	63	(10.9)	5	(0.9)	4	(0.7)
貧血	48	(8.3)	31	(5.4)	3	(0.5)	1	(0.2)
血小板減少症	6	(1.0)	9	(1.6)				
鉄欠乏性貧血	5	(0.9)	15	(2.6)				
白血球減少症	5	(0.9)	5	(0.9)			2	(0.3)
白血球増加症	3	(0.5)	3	(0.5)				
リンパ節症	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
好中球減少症	1	(0.2)	2	(0.3)				
汎血球減少症	1	(0.2)	1	(0.2)				
脾腫	1	(0.2)	1	(0.2)				
血液濃縮	1	(0.2)						
出血性貧血	1	(0.2)						
脾機能亢進	1	(0.2)						
低色素性貧血	1	(0.2)						
凝固低下状態	1	(0.2)						
特発性血小板減少性紫斑病	1	(0.2)			1	(0.2)		
小球性貧血	1	(0.2)						
単球減少症	1	(0.2)						
正色素性正球性貧血	1	(0.2)						
好酸球増加症			1	(0.2)				
内出血発生の増加傾向			1	(0.2)			1	(0.2)
リンパ節炎			1	(0.2)				
赤血球増加症			1	(0.2)				
特発性血腫			1	(0.2)				
心臓障害	142	(24.7)	160	(27.7)	19	(3.3)	12	(2.1)
右室不全	46	(8.0)	58	(10.1)	1	(0.2)	2	(0.3)
動悸	34	(5.9)	32	(5.5)	12	(2.1)	7	(1.2)
心房細動	12	(2.1)	11	(1.9)	1	(0.2)	1	(0.2)
心房粗動	9	(1.6)	7	(1.2)	1	(0.2)		
頻脈	7	(1.2)	9	(1.6)	1	(0.2)		
上室性頻脈	5	(0.9)	5	(0.9)				
徐脈	5	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.2)		
洞性頻脈	5	(0.9)	2	(0.3)				
心室性期外収縮	4	(0.7)	5	(0.9)				
狭心症	3	(0.5)	6	(1.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
急性右室不全	3	(0.5)	5	(0.9)				
心不全	3	(0.5)	2	(0.3)				
心肺不全	3	(0.5)	1	(0.2)				
心室細動	3	(0.5)						
心停止	2	(0.3)	4	(0.7)				
不整脈	2	(0.3)	3	(0.5)				
心房頻脈	2	(0.3)	3	(0.5)				
第一度房室ブロック	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)		
心肺停止	2	(0.3)	2	(0.3)				
慢性右室不全	2	(0.3)	2	(0.3)				
うっ血性心不全	2	(0.3)	1	(0.2)				
慢性肺性心	2	(0.3)						
チアノーゼ	1	(0.2)	6	(1.0)			1	(0.2)
右脚ブロック	1	(0.2)	3	(0.5)				
心原性ショック	1	(0.2)	2	(0.3)				
心嚢液貯留	1	(0.2)	2	(0.3)			1	(0.2)
洞性徐脈	1	(0.2)	2	(0.3)				

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（2/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC　PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
上室性期外収縮	1	(0.2)	2	(0.3)				
急性心筋梗塞	1	(0.2)	1	(0.2)				
冠動脈閉塞	1	(0.2)	1	(0.2)				
心筋梗塞	1	(0.2)	1	(0.2)				
心房血栓症	1	(0.2)						
完全房室ブロック	1	(0.2)						
第二度房室ブロック	1	(0.2)						
徐脈性不整脈	1	(0.2)						
左脚ブロック	1	(0.2)						
心筋症	1	(0.2)						
うっ血性心筋症	1	(0.2)						
肺性心	1	(0.2)						
冠動脈不全	1	(0.2)						
期外収縮	1	(0.2)						
三尖弁閉鎖不全症	1	(0.2)						
心室性不整脈	1	(0.2)						
心室性頻脈	1	(0.2)						
右室機能不全			3	(0.5)			1	(0.2)
冠動脈疾患			2	(0.3)				
急性冠動脈症候群			1	(0.2)				
大動脈弁狭窄			1	(0.2)				
急性肺性心			1	(0.2)				
冠動脈狭窄			1	(0.2)				
拡張機能障害			1	(0.2)				
心室拡張			1	(0.2)				
心筋虚血			1	(0.2)				
心膜炎			1	(0.2)				
右室肥大			1	(0.2)				
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.2)	4	(0.7)				
大腸腺腫性ポリポーシス	1	(0.2)						
心房中隔欠損症			2	(0.3)				
第 VII 因子欠乏症			1	(0.2)				
陰嚢水瘤			1	(0.2)				
耳および迷路障害	28	(4.9)	19	(3.3)	12	(2.1)	9	(1.6)
回転性めまい	15	(2.6)	11	(1.9)	10	(1.7)	6	(1.0)
耳鳴	6	(1.0)	6	(1.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
耳痛	4	(0.7)	1	(0.2)				
聴力低下	3	(0.5)						
頭位性回転性めまい	1	(0.2)	1	(0.2)			1	(0.2)
耳閉	1	(0.2)						
外耳痛	1	(0.2)						
前庭障害			1	(0.2)				
内分泌障害	18	(3.1)	12	(2.1)	5	(0.9)	2	(0.3)
甲状腺機能低下症	8	(1.4)	11	(1.9)	1	(0.2)	2	(0.3)
甲状腺機能亢進症	8	(1.4)			3	(0.5)		
自己免疫性甲状腺炎	2	(0.3)			1	(0.2)		
バセドウ病	1	(0.2)			1	(0.2)		
原発性甲状腺機能低下症	1	(0.2)						
甲状腺腫			1	(0.2)				
眼障害	63	(11.0)	46	(8.0)	22	(3.8)	8	(1.4)
眼痛	9	(1.6)	2	(0.3)	7	(1.2)		
白内障	8	(1.4)	6	(1.0)			1	(0.2)
霧視	5	(0.9)	5	(0.9)	3	(0.5)	1	(0.2)
眼乾燥	4	(0.7)	8	(1.4)	1	(0.2)	2	(0.3)
視力低下	4	(0.7)	4	(0.7)				

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（3/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
結膜炎	4	(0.7)	3	(0.5)				
流涙増加	4	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.3)		
羞明	4	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
眼部腫脹	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)		
緑内障	3	(0.5)	2	(0.3)				
眼刺激	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)		
アレルギー性結膜炎	2	(0.3)	1	(0.2)				
結膜充血	2	(0.3)						
後天性涙道狭窄	2	(0.3)						
眼そう痒症	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)		
眼充血	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
眼瞼浮腫	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
閉塞隅角緑内障	1	(0.2)	1	(0.2)				
結膜出血	1	(0.2)	1	(0.2)				
眼球突出症	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
眼脂	1	(0.2)	1	(0.2)				
眼部不快感	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
眼の異常感	1	(0.2)						
加齢黄斑変性	1	(0.2)						
動脈硬化性網膜症	1	(0.2)						
脈絡膜炎	1	(0.2)						
角膜びらん	1	(0.2)						
複視	1	(0.2)						
眼の障害	1	(0.2)						
眼出血	1	(0.2)			1	(0.2)		
眼瞼出血	1	(0.2)						
眼瞼下垂	1	(0.2)						
角膜炎	1	(0.2)						
黄斑変性	1	(0.2)						
黄斑浮腫	1	(0.2)						
黄斑症	1	(0.2)			1	(0.2)		
近視	1	(0.2)						
眼窩周囲浮腫	1	(0.2)			1	(0.2)		
網膜動脈攣縮	1	(0.2)						
網膜変性	1	(0.2)						
一過性視力低下	1	(0.2)						
視力障害	1	(0.2)						
一過性黒内障			2	(0.3)				
乱視			1	(0.2)				
眼瞼痙攣			1	(0.2)				
糖尿病性眼病変			1	(0.2)				
虹彩癒着			1	(0.2)				
視神経症			1	(0.2)				
光視症			1	(0.2)				
老視			1	(0.2)				
網膜血管障害			1	(0.2)				
網膜症			1	(0.2)				
硝子体出血			1	(0.2)				
胃腸障害	376	(65.4)	282	(48.9)	315	(54.8)	149	(25.8)
下痢	244	(42.4)	110	(19.1)	207	(36.0)	59	(10.2)
悪心	193	(33.6)	107	(18.5)	155	(27.0)	66	(11.4)
嘔吐	104	(18.1)	49	(8.5)	78	(13.6)	19	(3.3)
腹痛	48	(8.3)	33	(5.7)	25	(4.3)	9	(1.6)
上腹部痛	34	(5.9)	32	(5.5)	17	(3.0)	10	(1.7)
消化不良	25	(4.3)	14	(2.4)	13	(2.3)	9	(1.6)

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（4/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
腹部不快感	21	(3.7)	14	(2.4)	17	(3.0)	8	(1.4)
腹部膨満	18	(3.1)	23	(4.0)	4	(0.7)	10	(1.7)
胃食道逆流性疾患	14	(2.4)	15	(2.6)	8	(1.4)	6	(1.0)
便秘	13	(2.3)	19	(3.3)	2	(0.3)	3	(0.5)
胃炎	13	(2.3)	15	(2.6)	5	(0.9)	5	(0.9)
腹水	7	(1.2)	2	(0.3)				
口内乾燥	5	(0.9)	12	(2.1)	2	(0.3)	3	(0.5)
胃腸出血	5	(0.9)	4	(0.7)	1	(0.2)	2	(0.3)
排便回数増加	5	(0.9)	2	(0.3)	5	(0.9)	2	(0.3)
歯痛	4	(0.7)	7	(1.2)			1	(0.2)
吐血	4	(0.7)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
痔核	4	(0.7)	3	(0.5)				
鼓腸	4	(0.7)	2	(0.3)	2	(0.3)		
血便排泄	4	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)		
大腸ポリープ	3	(0.5)	3	(0.5)				
直腸出血	3	(0.5)	3	(0.5)				
吐き戻し	3	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
下腹部痛	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)		
嚥下障害	2	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)		
消化性潰瘍	2	(0.3)	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)
心窩部不快感	2	(0.3)	2	(0.3)			2	(0.3)
肛門括約筋無緊張症	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
胃拡張	2	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.3)		
上部消化管出血	2	(0.3)	1	(0.2)			1	(0.2)
腹部圧痛	2	(0.3)			1	(0.2)		
裂肛	2	(0.3)						
憩室	2	(0.3)						
十二指腸胃逆流	2	(0.3)						
便失禁	2	(0.3)			1	(0.2)		
痔出血	2	(0.3)						
直腸しぶり	2	(0.3)			1	(0.2)		
歯肉出血	1	(0.2)	5	(0.9)				
過敏性腸症候群	1	(0.2)	3	(0.5)				
口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	3	(0.5)			1	(0.2)
大腸炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
小腸炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
おくび	1	(0.2)	1	(0.2)			1	(0.2)
胃十二指腸炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
出血性胃腸管血管異形成	1	(0.2)	1	(0.2)				
舌痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
裂孔ヘルニア	1	(0.2)	1	(0.2)				
口腔内痛	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
口の錯感覚	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
舌乾燥	1	(0.2)	1	(0.2)				
アフタ性口内炎	1	(0.2)						
口唇炎	1	(0.2)						
便意切迫	1	(0.2)			1	(0.2)		
齲歯	1	(0.2)						
横隔膜ヘルニア	1	(0.2)						
十二指腸潰瘍	1	(0.2)						
変色便	1	(0.2)						
食中毒	1	(0.2)						
びらん性胃炎	1	(0.2)						
消化管びらん	1	(0.2)						
消化管運動過剰	1	(0.2)			1	(0.2)		

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（5/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
イレウス	1	(0.2)						
口唇腫脹	1	(0.2)						
粘液便	1	(0.2)						
食道拡張	1	(0.2)						
食道閉塞症	1	(0.2)						
食道静脈瘤出血	1	(0.2)						
膵嚢胞	1	(0.2)						
膵腫瘤	1	(0.2)						
膵炎	1	(0.2)						
急性膵炎	1	(0.2)						
直腸病変	1	(0.2)						
逆流性胃炎	1	(0.2)						
流涎過多	1	(0.2)						
歯の知覚過敏	1	(0.2)			1	(0.2)		
腹部ヘルニア			1	(0.2)				
肛門出血			1	(0.2)				
肛門の炎症			1	(0.2)				
バレット食道			1	(0.2)				
虚血性大腸炎			1	(0.2)				
腸ヘルニア			1	(0.2)				
胃潰瘍			1	(0.2)				
胃腸管血管異形成			1	(0.2)				
口の感覚鈍麻			1	(0.2)				
鼠径ヘルニア			1	(0.2)				
腸閉塞			1	(0.2)				
口唇乾燥			1	(0.2)			1	(0.2)
メレナ			1	(0.2)			1	(0.2)
壊死性大腸炎			1	(0.2)				
嚥下痛			1	(0.2)				
食道障害			1	(0.2)				
食道炎			1	(0.2)				
口蓋浮腫			1	(0.2)				
耳下腺腫大			1	(0.2)				
門脈圧亢進性胃障害			1	(0.2)				
直腸ポリープ			1	(0.2)				
S 状結腸炎			1	(0.2)				
口内炎			1	(0.2)				
舌腫脹			1	(0.2)				
食道静脈瘤			1	(0.2)				
一般・全身障害および投与部位の状態	226	(39.3)	237	(41.1)	75	(13.0)	51	(8.8)
末梢性浮腫	80	(13.9)	104	(18.0)	12	(2.1)	24	(4.2)
疲労	46	(8.0)	59	(10.2)	16	(2.8)	8	(1.4)
胸痛	39	(6.8)	42	(7.3)	5	(0.9)	5	(0.9)
無力症	31	(5.4)	24	(4.2)	16	(2.8)	6	(1.0)
発熱	23	(4.0)	17	(2.9)	1	(0.2)		
胸部不快感	21	(3.7)	22	(3.8)	5	(0.9)	3	(0.5)
疼痛	18	(3.1)	3	(0.5)	14	(2.4)	3	(0.5)
顔面浮腫	8	(1.4)	4	(0.7)	6	(1.0)	1	(0.2)
運動耐性低下	7	(1.2)	4	(0.7)	1	(0.2)		
突然死	5	(0.9)	4	(0.7)				
インフルエンザ様疾患	4	(0.7)	7	(1.2)	2	(0.3)		
非心臓性胸痛	3	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)		
倦怠感	3	(0.5)	2	(0.3)	3	(0.5)		
異常感	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
脊椎痛	2	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)		
温度変化不耐症	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（6/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC　PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
冷感	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
石灰沈着症	2	(0.3)						
薬物不耐性	2	(0.3)			1	(0.2)		
歩行障害	2	(0.3)						
易刺激性	2	(0.3)			1	(0.2)		
口渇	2	(0.3)			1	(0.2)		
熱感	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.3)
高熱	1	(0.2)	3	(0.5)				
死亡	1	(0.2)	2	(0.3)				
多臓器不全	1	(0.2)	2	(0.3)				
カテーテル留置部位出血	1	(0.2)						
肉芽腫	1	(0.2)						
注射部位炎症	1	(0.2)						
粘膜乾燥	1	(0.2)						
製品の異味	1	(0.2)			1	(0.2)		
心突然死	1	(0.2)						
悪寒			3	(0.5)				
カテーテル留置部位疼痛			2	(0.3)				
薬物相互作用			2	(0.3)				
軟部組織の炎症			2	(0.3)				
不快感			1	(0.2)				
顔面痛			1	(0.2)				
全身健康状態低下			1	(0.2)				
全身性浮腫			1	(0.2)				
治癒不良			1	(0.2)				
炎症			1	(0.2)				
注入部位疼痛			1	(0.2)				
注射部位疼痛			1	(0.2)				
腫瘤			1	(0.2)				
治療効果なし			1	(0.2)				
浮腫			1	(0.2)			1	(0.2)
リバウンド効果			1	(0.2)				
苦悶感			1	(0.2)				
外科手術不成功			1	(0.2)				
ワクチン接種部位疼痛			1	(0.2)				
血管穿刺部位内出血			1	(0.2)				
肝胆道系障害	29	(5.0)	20	(3.5)	3	(0.5)	1	(0.2)
高ビリルビン血症	4	(0.7)	1	(0.2)				
胆石症	3	(0.5)	4	(0.7)				
肝腫大	3	(0.5)	3	(0.5)				
肝硬変	3	(0.5)						
胆嚢炎	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)		
心臓性肝硬変	2	(0.3)	1	(0.2)				
慢性胆嚢炎	2	(0.3)	1	(0.2)				
肝機能異常	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
脂肪肝	2	(0.3)						
薬物性肝障害	1	(0.2)	2	(0.3)			1	(0.2)
肝嚢胞	1	(0.2)	1	(0.2)				
胆道仙痛	1	(0.2)						
胆管炎	1	(0.2)						
急性胆嚢炎	1	(0.2)						
胆嚢痛	1	(0.2)						
肝病変	1	(0.2)						
肝腫瘤	1	(0.2)						
肝臓痛	1	(0.2)						
肝細胞損傷	1	(0.2)			1	(0.2)		

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（7/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
結節性再生性過形成	1	(0.2)						
門脈圧亢進症	1	(0.2)						
門脈血栓症	1	(0.2)						
急性肝不全			1	(0.2)				
胆嚢ポリープ			1	(0.2)				
肝臓うっ血			1	(0.2)				
胆汁うっ滞性肝炎			1	(0.2)				
肝腎症候群			1	(0.2)				
門脈拡張			1	(0.2)				
免疫系障害	11	(1.9)	22	(3.8)			4	(0.7)
季節性アレルギー	3	(0.5)	7	(1.2)				
薬物過敏症	3	(0.5)	4	(0.7)				
過敏症	1	(0.2)	9	(1.6)			4	(0.7)
アレルギー性浮腫	1	(0.2)						
金属アレルギー	1	(0.2)						
サルコイドーシス	1	(0.2)						
続発性免疫不全症	1	(0.2)						
食物アレルギー			1	(0.2)				
肺移植拒絶反応			1	(0.2)				
感染症および寄生虫症	294	(51.1)	294	(51.0)	7	(1.2)	6	(1.0)
上気道感染	75	(13.0)	80	(13.9)			1	(0.2)
鼻咽頭炎	75	(13.0)	63	(10.9)	1	(0.2)	1	(0.2)
気管支炎	47	(8.2)	43	(7.5)				
肺炎	30	(5.2)	33	(5.7)				
尿路感染	26	(4.5)	30	(5.2)				
気道感染	21	(3.7)	28	(4.9)				
インフルエンザ	20	(3.5)	14	(2.4)				
副鼻腔炎	17	(3.0)	19	(3.3)	2	(0.3)		
胃腸炎	15	(2.6)	10	(1.7)	2	(0.3)		
下気道感染	14	(2.4)	10	(1.7)			1	(0.2)
咽頭炎	11	(1.9)	10	(1.7)				
蜂巣炎	8	(1.4)	10	(1.7)				
歯膿瘍	8	(1.4)	5	(0.9)				
帯状疱疹	7	(1.2)	9	(1.6)				
鼻炎	6	(1.0)	15	(2.6)				
ウイルス感染	6	(1.0)	11	(1.9)				
ウイルス性気道感染	5	(0.9)	12	(2.1)				
耳感染	5	(0.9)	4	(0.7)				
口腔ヘルペス	5	(0.9)	4	(0.7)				
肺感染	5	(0.9)	3	(0.5)				
歯感染	5	(0.9)	3	(0.5)				
膀胱炎	4	(0.7)	8	(1.4)				
外陰腟真菌感染	4	(0.7)	3	(0.5)				
急性副鼻腔炎	3	(0.5)	4	(0.7)				
憩室炎	3	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)		
気管気管支炎	3	(0.5)	3	(0.5)				
感染性皮膚潰瘍	3	(0.5)	1	(0.2)				
敗血症	3	(0.5)	1	(0.2)				
敗血症性ショック	3	(0.5)	1	(0.2)				
急性腎盂腎炎	3	(0.5)						
口腔カンジダ症	2	(0.3)	5	(0.9)				
皮膚感染	2	(0.3)	3	(0.5)				
丹毒	2	(0.3)	1	(0.2)				
眼感染	2	(0.3)	1	(0.2)				
歯肉炎	2	(0.3)	1	(0.2)				
中耳炎	2	(0.3)	1	(0.2)				
腎盂腎炎	2	(0.3)	1	(0.2)				
真菌感染	2	(0.3)						
食道カンジダ症	2	(0.3)						
細菌性肺炎	2	(0.3)						

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（8/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
足部白癬	2	(0.3)						
外耳炎	1	(0.2)	4	(0.7)				
ウイルス性上気道感染	1	(0.2)	4	(0.7)				
喉頭炎	1	(0.2)	3	(0.5)			1	(0.2)
爪真菌症	1	(0.2)	3	(0.5)				
ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	2	(0.3)				
耳下腺炎	1	(0.2)	2	(0.3)				
扁桃炎	1	(0.2)	2	(0.3)				
口腔膿瘍	1	(0.2)	1	(0.2)				
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
ウイルス性消化管感染	1	(0.2)	1	(0.2)				
C 型肝炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
感染	1	(0.2)	1	(0.2)				
限局性感染	1	(0.2)	1	(0.2)				
リンパ管炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
口腔真菌感染	1	(0.2)	1	(0.2)				
爪囲炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
骨盤内炎症性疾患	1	(0.2)	1	(0.2)				
慢性腎盂腎炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
創傷感染	1	(0.2)	1	(0.2)				
腹部感染	1	(0.2)						
腸管膿瘍	1	(0.2)						
細菌性下痢	1	(0.2)						
ボレリア感染	1	(0.2)						
気管支肺炎	1	(0.2)						
慢性 C 型肝炎	1	(0.2)						
慢性副鼻腔炎	1	(0.2)						
慢性扁桃炎	1	(0.2)						
大腸菌性膀胱炎	1	(0.2)						
糖尿病性壊疽	1	(0.2)						
耳垂感染	1	(0.2)						
大腸菌性尿路感染	1	(0.2)						
細菌性眼感染	1	(0.2)						
毛包炎	1	(0.2)						
真菌性性器感染	1	(0.2)						
歯肉感染	1	(0.2)						
ヘルペスウイルス感染	1	(0.2)						
咬傷感染	1	(0.2)						
感染性皮膚嚢腫	1	(0.2)						
迷路炎	1	(0.2)						
膵炎	1	(0.2)						
パラインフルエンザウイルス感染	1	(0.2)						
毛巣嚢胞	1	(0.2)						
処置後敗血症	1	(0.2)						
膿疱性皮疹	1	(0.2)						
鼻気管炎	1	(0.2)						
皮膚細菌感染	1	(0.2)						
発汗熱	1	(0.2)			1	(0.2)		
ウレアプラズマ感染	1	(0.2)						
ウイルス性咽頭炎	1	(0.2)						
カテーテル留置部位感染			3	(0.5)				
せつ			3	(0.5)			1	(0.2)
眼帯状疱疹			3	(0.5)				
ウイルス性気管支炎			2	(0.3)				
クロストリジウム・ディフィシレ感染			2	(0.3)				
大葉性肺炎			2	(0.3)				
腹膜炎			2	(0.3)				
咽頭扁桃炎			2	(0.3)				
気管炎			2	(0.3)			1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症			2	(0.3)				

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（9/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
四肢膿瘍			1	(0.2)				
アメーバ症			1	(0.2)				
穿孔性虫垂炎			1	(0.2)				
細菌性関節炎			1	(0.2)				
異型肺炎			1	(0.2)				
乳房蜂巣炎			1	(0.2)				
子宮頚管炎			1	(0.2)				
ウイルス性結膜炎			1	(0.2)				
ウイルス性腸炎			1	(0.2)				
消化管感染			1	(0.2)				
性器カンジダ症			1	(0.2)				
陰部ヘルペス			1	(0.2)				
ヘリコバクター性胃炎			1	(0.2)				
ヘリコバクター感染			1	(0.2)				
麦粒腫			1	(0.2)				
ウイルス性下気道感染			1	(0.2)				
肺膿瘍			1	(0.2)				
鼻膿瘍			1	(0.2)				
骨髄炎			1	(0.2)				
急性中耳炎			1	(0.2)				
歯周炎			1	(0.2)				
処置後感染			1	(0.2)				
歯髄炎			1	(0.2)				
ブドウ球菌性敗血症			1	(0.2)				
皮下組織膿瘍			1	(0.2)				
細菌性上気道感染			1	(0.2)				
真菌性尿路感染			1	(0.2)				
尿路性敗血症			1	(0.2)				
腟感染			1	(0.2)				
外陰部腟炎			1	(0.2)				
傷害、中毒および処置合併症	55	(9.6)	73	(12.7)	5	(0.9)	1	(0.2)
転倒	13	(2.3)	21	(3.6)	2	(0.3)	1	(0.2)
挫傷	7	(1.2)	7	(1.2)			1	(0.2)
靱帯捻挫	7	(1.2)	5	(0.9)				
裂傷	5	(0.9)	6	(1.0)	1	(0.2)		
交通事故	4	(0.7)	5	(0.9)				
四肢損傷	3	(0.5)	4	(0.7)				
眼窩周囲血腫	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)		
処置による疼痛	2	(0.3)	3	(0.5)				
歯牙破折	2	(0.3)	2	(0.3)				
頭部損傷	2	(0.3)	1	(0.2)				
皮下血腫	2	(0.3)	1	(0.2)				
節足動物刺傷	2	(0.3)						
脳振盪	2	(0.3)						
肋骨骨折	2	(0.3)						
硬膜下血腫	2	(0.3)						
動物咬傷	1	(0.2)	3	(0.5)				
足骨折	1	(0.2)	3	(0.5)				
事故	1	(0.2)	2	(0.3)				
腰椎骨折	1	(0.2)	2	(0.3)				
上肢骨折	1	(0.2)	2	(0.3)				
ワクチン接種合併症	1	(0.2)	2	(0.3)				
偶発的過量投与	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
足関節部骨折	1	(0.2)	1	(0.2)				
手骨折	1	(0.2)	1	(0.2)				
関節脱臼	1	(0.2)	1	(0.2)				
骨盤骨折	1	(0.2)	1	(0.2)				
脊椎圧迫骨折	1	(0.2)	1	(0.2)				
各種物質毒性	1	(0.2)	1	(0.2)				

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（10/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
動物による引っかき傷	1	(0.2)						
脳ヘルニア	1	(0.2)						
低温による損傷	1	(0.2)			1	(0.2)		
頭蓋脳損傷	1	(0.2)						
眼外傷	1	(0.2)						
大腿骨骨折	1	(0.2)						
腓骨骨折	1	(0.2)						
切開部位痛	1	(0.2)						
関節損傷	1	(0.2)						
下肢骨折	1	(0.2)						
半月板損傷	1	(0.2)						
多発性外傷	1	(0.2)						
処置後合併症	1	(0.2)						
処置後血腫	1	(0.2)						
処置後出血	1	(0.2)						
血管偽動脈瘤	1	(0.2)						
手首関節骨折	1	(0.2)						
創傷			4	(0.7)				
節足動物咬傷			3	(0.5)				
肉離れ			3	(0.5)				
橈骨骨折			3	(0.5)				
寛骨臼骨折			1	(0.2)				
背部損傷			1	(0.2)				
胸部損傷			1	(0.2)				
大腿骨頚部骨折			1	(0.2)				
前腕骨折			1	(0.2)				
異物誤嚥			1	(0.2)				
歯肉損傷			1	(0.2)				
熱射病			1	(0.2)				
損傷			1	(0.2)				
顎の骨折			1	(0.2)				
靭帯損傷			1	(0.2)				
口唇損傷			1	(0.2)				
外傷後疼痛			1	(0.2)				
処置による出血			1	(0.2)				
処置による悪心			1	(0.2)				
処置後局所反応			1	(0.2)				
恥骨骨折			1	(0.2)				
フューム吸引性呼吸障害			1	(0.2)				
瘢痕			1	(0.2)				
外傷性骨折			1	(0.2)				
外傷性血腫			1	(0.2)				
血管処置合併症			1	(0.2)				
臨床検査	115	(20.0)	130	(22.5)	20	(3.5)	12	(2.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	18	(3.1)	27	(4.7)	1	(0.2)	1	(0.2)
体重減少	17	(3.0)	8	(1.4)	6	(1.0)		
歩行距離テスト異常	9	(1.6)	13	(2.3)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(1.4)	11	(1.9)	2	(0.3)	2	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(1.4)	10	(1.7)	2	(0.3)	2	(0.3)
国際標準比増加	7	(1.2)	7	(1.2)	1	(0.2)		
血中クレアチニン増加	7	(1.2)	5	(0.9)	1	(0.2)		
体重増加	5	(0.9)	12	(2.1)	1	(0.2)	2	(0.3)
血中ビリルビン増加	5	(0.9)	8	(1.4)	2	(0.3)	1	(0.2)
血中ブドウ糖増加	4	(0.7)	2	(0.3)				
血中カリウム減少	4	(0.7)	2	(0.3)				
白血球数減少	4	(0.7)	2	(0.3)				
心カテーテル	4	(0.7)	1	(0.2)				

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（11/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
肝酵素上昇	3	(0.5)	6	(1.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
肝機能検査異常	3	(0.5)	6	(1.0)	1	(0.2)	2	(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	(0.5)	5	(0.9)				
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.5)	3	(0.5)				
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3	(0.5)	3	(0.5)				
ヘモグロビン減少	3	(0.5)	2	(0.3)				
血中尿素増加	3	(0.5)	1	(0.2)				
ヘマトクリット減少	3	(0.5)	1	(0.2)				
酸素飽和度低下	2	(0.3)	2	(0.3)				
C-反応性蛋白増加	2	(0.3)	1	(0.2)				
検査	2	(0.3)	1	(0.2)				
血小板数減少	2	(0.3)	1	(0.2)				
血中ブドウ糖減少	2	(0.3)						
血中鉄減少	2	(0.3)						
国際標準比減少	2	(0.3)						
心指数減少	1	(0.2)	2	(0.3)				
抱合ビリルビン増加	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
心電図異常T波	1	(0.2)	1	(0.2)			1	(0.2)
心拍数増加	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.2)	1	(0.2)				
尿量減少	1	(0.2)	1	(0.2)				
抗凝固薬濃度治療量以下	1	(0.2)						
血中カルシウム減少	1	(0.2)						
血中マグネシウム減少	1	(0.2)						
血中カリウム増加	1	(0.2)						
吸気時収縮期血圧低下	1	(0.2)						
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.2)						
呼吸音異常	1	(0.2)						
心拍出量低下	1	(0.2)						
強心剤濃度増加	1	(0.2)						
心カテーテル異常	1	(0.2)						
中心静脈圧上昇	1	(0.2)						
凝固時間延長	1	(0.2)						
細胞診異常	1	(0.2)						
心電図 PR 延長	1	(0.2)			1	(0.2)		
心電図 ST 部分下降	1	(0.2)						
フィブリン D ダイマー増加	1	(0.2)						
ヘモフィルス検査陽性	1	(0.2)						
心拍数不整	1	(0.2)						
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1	(0.2)						
眼圧上昇	1	(0.2)			1	(0.2)		
便潜血陽性	1	(0.2)						
QOL 低下	1	(0.2)						
赤血球数増加	1	(0.2)						
右室収縮期圧上昇	1	(0.2)						
喀痰異常	1	(0.2)						
移植適応の評価	1	(0.2)						
頚静脈圧上昇	1	(0.2)						
ビタミン D 減少	1	(0.2)						
C-テロペプチド増加			4	(0.7)				
心雑音			4	(0.7)				
心電図 QT 延長			3	(0.5)			1	(0.2)
肺動脈圧上昇			3	(0.5)				
血圧上昇			2	(0.3)				
甲状腺生検			1	(0.2)				
血中アルブミン減少			1	(0.2)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	(0.2)			1	(0.2)
血中ブドウ糖変動			1	(0.2)			1	(0.2)
血圧低下			1	(0.2)			1	(0.2)

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（12/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
血中プロラクチン増加			1	(0.2)				
血中ナトリウム減少			1	(0.2)				
血中トリグリセリド増加			1	(0.2)				
コンピュータ断層撮影異常			1	(0.2)				
腎クレアチニン・クリアランス増加			1	(0.2)				
心電図再分極異常			1	(0.2)				
心電図 ST-T 部分異常			1	(0.2)				
心電図 T 波逆転			1	(0.2)				
好酸球数増加			1	(0.2)			1	(0.2)
結核菌検査偽陽性			1	(0.2)				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(0.2)				
ヘモグロビン増加			1	(0.2)				
リンパ球数減少			1	(0.2)				
プロトロンビン時間延長			1	(0.2)				
肺動脈楔入圧上昇			1	(0.2)				
サイロキシン増加			1	(0.2)			1	(0.2)
トリヨードチロニン増加			1	(0.2)			1	(0.2)
代謝および栄養障害	100	(17.4)	97	(16.8)	27	(4.7)	16	(2.8)
食欲減退	34	(5.9)	19	(3.3)	20	(3.5)	8	(1.4)
低カリウム血症	25	(4.3)	28	(4.9)	1	(0.2)	1	(0.2)
体液貯留	7	(1.2)	10	(1.7)	3	(0.5)	5	(0.9)
高尿酸血症	7	(1.2)	8	(1.4)				
脱水	5	(0.9)	3	(0.5)				
高血糖	4	(0.7)	3	(0.5)				
低ナトリウム血症	4	(0.7)	3	(0.5)				
鉄欠乏	3	(0.5)	4	(0.7)				
ビタミン D 欠乏	3	(0.5)	2	(0.3)				
痛風	2	(0.3)	13	(2.3)			1	(0.2)
高カリウム血症	2	(0.3)	5	(0.9)				
低血糖症	2	(0.3)	5	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.2)
糖尿病	2	(0.3)	2	(0.3)				
電解質失調	2	(0.3)	1	(0.2)				
低蛋白血症	2	(0.3)						
栄養障害	2	(0.3)						
水分過負荷	1	(0.2)	6	(1.0)				
高コレステロール血症	1	(0.2)	3	(0.5)				
2 型糖尿病	1	(0.2)	2	(0.3)				
食欲亢進	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
脂質異常症	1	(0.2)						
葉酸欠乏	1	(0.2)						
高脂血症	1	(0.2)						
血液量増加症	1	(0.2)						
低カルシウム血症	1	(0.2)						
低ナトリウム血症候群	1	(0.2)			1	(0.2)		
ビタミン B12 欠乏	1	(0.2)						
高トリグリセリド血症			2	(0.3)				
低マグネシウム血症			2	(0.3)				
異常体重減少			1	(0.2)				
コントロール不良の糖尿病			1	(0.2)				
筋骨格系および結合組織障害	332	(57.7)	213	(36.9)	271	(47.1)	88	(15.3)
顎痛	148	(25.7)	36	(6.2)	143	(24.9)	29	(5.0)
四肢痛	97	(16.9)	46	(8.0)	77	(13.4)	23	(4.0)
筋肉痛	92	(16.0)	34	(5.9)	80	(13.9)	22	(3.8)
関節痛	62	(10.8)	44	(7.6)	40	(7.0)	18	(3.1)
背部痛	35	(6.1)	35	(6.1)	9	(1.6)	4	(0.7)
筋骨格痛	18	(3.1)	12	(2.1)	12	(2.1)	3	(0.5)
頚部痛	15	(2.6)	6	(1.0)	9	(1.6)	3	(0.5)
筋痙縮	14	(2.4)	14	(2.4)	9	(1.6)	4	(0.7)
骨痛	9	(1.6)	2	(0.3)	7	(1.2)	2	(0.3)

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（13/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
全身性エリテマトーデス	7	(1.2)	5	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.2)
関節腫脹	7	(1.2)	2	(0.3)	4	(0.7)		
筋力低下	5	(0.9)	7	(1.2)	2	(0.3)		
変形性関節症	5	(0.9)	5	(0.9)				
筋骨格硬直	5	(0.9)	1	(0.2)	2	(0.3)		
顎関節症候群	4	(0.7)	2	(0.3)	4	(0.7)	2	(0.3)
四肢不快感	4	(0.7)			4	(0.7)		
骨粗鬆症	4	(0.7)						
筋骨格系胸痛	3	(0.5)	8	(1.4)	1	(0.2)		
関節リウマチ	3	(0.5)	6	(1.0)				
肋軟骨炎	3	(0.5)						
椎間板突出	3	(0.5)						
関節炎	2	(0.3)	6	(1.0)				
重感	2	(0.3)	4	(0.7)	2	(0.3)	2	(0.3)
側腹部痛	2	(0.3)	3	(0.5)				
関節硬直	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)		
筋拘縮	2	(0.3)	1	(0.2)				
混合性結合組織病	2	(0.3)						
筋肉疲労	2	(0.3)			2	(0.3)		
開口障害	2	(0.3)			2	(0.3)		
全身性硬化症	1	(0.2)	4	(0.7)				
骨減少症	1	(0.2)	2	(0.3)				
変形性脊椎症	1	(0.2)	2	(0.3)				
線維筋痛	1	(0.2)	1	(0.2)				
肩径部痛	1	(0.2)	1	(0.2)				
筋攣縮	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
骨粗鬆症性骨折	1	(0.2)	1	(0.2)				
多発性筋炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
腱痛	1	(0.2)	1	(0.2)				
腱炎	1	(0.2)	1	(0.2)				
ばち状指	1	(0.2)						
痛風性関節炎	1	(0.2)			1	(0.2)		
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)						
筋萎縮	1	(0.2)						
筋炎	1	(0.2)						
骨硬化症	1	(0.2)						
多発性関節炎	1	(0.2)						
リウマチ熱	1	(0.2)						
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.2)						
強皮症	1	(0.2)						
成人発症スチル病	1	(0.2)						
滑液包炎			2	(0.3)				
外骨腫			2	(0.3)				
滑液嚢腫			2	(0.3)				
関節障害			1	(0.2)				
腋窩腫瘤			1	(0.2)				
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症			1	(0.2)				
尾骨痛			1	(0.2)				
結合組織障害			1	(0.2)				
クレスト症候群			1	(0.2)				
結晶性関節障害			1	(0.2)				
足変形			1	(0.2)				
出血性関節症			1	(0.2)				
顎障害			1	(0.2)			1	(0.2)
関節摩擦音			1	(0.2)				
関節滲出液			1	(0.2)				
筋緊張			1	(0.2)			1	(0.2)
筋骨格不快感			1	(0.2)				
骨端症			1	(0.2)				

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（14/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC　PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
骨溶解			1	(0.2)				
骨壊死			1	(0.2)				
膝蓋大腿関節痛症候群			1	(0.2)				
足底筋膜炎			1	(0.2)				
軟部組織腫瘤			1	(0.2)				
脊椎炎			1	(0.2)				
腱障害			1	(0.2)				
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）	19	(3.3)	17	(2.9)				
基底細胞癌	4	(0.7)						
子宮平滑筋腫	2	(0.3)	1	(0.2)				
大腸腺腫	2	(0.3)						
乳癌	1	(0.2)	3	(0.5)				
甲状腺新生物	1	(0.2)	1	(0.2)				
遠隔転移を伴う乳癌	1	(0.2)						
再発乳癌	1	(0.2)						
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	1	(0.2)						
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1	(0.2)						
肝新生物	1	(0.2)						
ケラトアカントーマ	1	(0.2)						
肺腺癌	1	(0.2)						
癌性リンパ管症	1	(0.2)						
メラノサイト性母斑	1	(0.2)						
骨髄異形成症候群	1	(0.2)						
リンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫	1	(0.2)						
皮膚嚢腫			2	(0.3)				
副腎腺腫			1	(0.2)				
甲状腺の良性新生物			1	(0.2)				
脳血管腫			1	(0.2)				
脂肪腫			1	(0.2)				
乳房脂肪腫			1	(0.2)				
肺新生物			1	(0.2)				
悪性黒色腫			1	(0.2)				
良性髄膜腫			1	(0.2)				
口腔の良性新生物			1	(0.2)				
皮膚乳頭腫			1	(0.2)				
胸腺腫			1	(0.2)				
神経系障害	424	(73.7)	283	(49.0)	381	(66.3)	181	(31.4)
頭痛	375	(65.2)	189	(32.8)	353	(61.4)	151	(26.2)
浮動性めまい	86	(15.0)	85	(14.7)	48	(8.3)	36	(6.2)
失神	37	(6.4)	51	(8.8)	10	(1.7)	6	(1.0)
失神寸前の状態	10	(1.7)	12	(2.1)	3	(0.5)		
傾眠	8	(1.4)	4	(0.7)	4	(0.7)	1	(0.2)
感覚鈍麻	6	(1.0)	7	(1.2)				
灼熱感	6	(1.0)			5	(0.9)		
嗜眠	5	(0.9)	4	(0.7)	3	(0.5)	2	(0.3)
錯感覚	5	(0.9)	4	(0.7)	3	(0.5)	2	(0.3)
体位性めまい	4	(0.7)	5	(0.9)	4	(0.7)	1	(0.2)
下肢静止不能症候群	4	(0.7)	4	(0.7)	1	(0.2)		
睡眠の質低下	4	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)		
味覚異常	3	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.5)
振戦	3	(0.5)	2	(0.3)				
味覚消失	3	(0.5)			2	(0.3)		
一過性脳虚血発作	3	(0.5)			1	(0.2)		
片頭痛	2	(0.3)	4	(0.7)	2	(0.3)		
意識消失	2	(0.3)	2	(0.3)			1	(0.2)
坐骨神経痛	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)		
手根管症候群	2	(0.3)	1	(0.2)				
第 7 脳神経麻痺	2	(0.3)	1	(0.2)				
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.2)	3	(0.5)			1	(0.2)

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（15/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
声帯麻痺	1	(0.2)	2	(0.3)				
異常感覚	1	(0.2)	1	(0.2)				
記憶障害	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
無嗅覚	1	(0.2)						
運動失調	1	(0.2)			1	(0.2)		
軸索型ニューロパチー	1	(0.2)			1	(0.2)		
平衡障害	1	(0.2)						
運動緩慢	1	(0.2)						
脳梗塞	1	(0.2)						
脳血管発作	1	(0.2)			1	(0.2)		
痙攣	1	(0.2)						
局在性痙攣	1	(0.2)			1	(0.2)		
脱髄	1	(0.2)						
大発作痙攣	1	(0.2)						
頭蓋内出血	1	(0.2)						
頭部不快感	1	(0.2)			1	(0.2)		
不全片麻痺	1	(0.2)						
虚血性脳卒中	1	(0.2)						
精神的機能障害	1	(0.2)						
不全単麻痺	1	(0.2)						
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)			1	(0.2)		
パーキンソン病	1	(0.2)						
ヘルペス後神経痛	1	(0.2)						
会話障害	1	(0.2)			1	(0.2)		
くも膜下出血	1	(0.2)						
神経圧迫			2	(0.3)				
失語症			1	(0.2)				
自律神経失調			1	(0.2)				
粘膜の灼熱感			1	(0.2)				
小脳症候群			1	(0.2)			1	(0.2)
肘部管症候群			1	(0.2)				
労作性めまい			1	(0.2)				
構語障害			1	(0.2)				
過眠症			1	(0.2)				
低血糖性意識消失			1	(0.2)				
嗅覚減退			1	(0.2)				
前兆を伴う片頭痛			1	(0.2)				
神経痛			1	(0.2)				
眼振			1	(0.2)				
嗅覚錯誤			1	(0.2)				
外傷後頭痛			1	(0.2)				
安静時振戦			1	(0.2)				
視床梗塞			1	(0.2)				
舌の麻痺			1	(0.2)				
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.2)	2	(0.3)				
妊娠	1	(0.2)	2	(0.3)				
異所性妊娠破裂			1	(0.2)				
精神障害	48	(8.3)	61	(10.6)	9	(1.6)	6	(1.0)
不眠症	23	(4.0)	28	(4.9)	7	(1.2)	4	(0.7)
うつ病	5	(0.9)	12	(2.1)			1	(0.2)
不安	5	(0.9)	11	(1.9)			1	(0.2)
睡眠障害	3	(0.5)	3	(0.5)			1	(0.2)
錯乱状態	3	(0.5)			1	(0.2)		
不安障害	2	(0.3)	1	(0.2)				
パニック発作	2	(0.3)	1	(0.2)				
ストレス	2	(0.3)	1	(0.2)				
神経過敏	2	(0.3)						
異常な夢	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
気分動揺	1	(0.2)	1	(0.2)				
タバコ離脱症状	1	(0.2)	1	(0.2)				

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（16/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
激越	1	(0.2)			1	(0.2)		
怒り	1	(0.2)						
譫妄	1	(0.2)						
被害妄想	1	(0.2)						
落ち着きのなさ	1	(0.2)						
アルコール症			1	(0.2)				
活動性低下			1	(0.2)				
幻視			1	(0.2)				
大うつ病			1	(0.2)				
精神状態変化			1	(0.2)				
中期不眠症			1	(0.2)				
統合失調感情障害			1	(0.2)				
夢遊症			1	(0.2)				
自殺念慮			1	(0.2)				
自殺企図			1	(0.2)				
緊張			1	(0.2)				
腎および尿路障害	46	(8.0)	29	(5.0)	2	(0.3)	1	(0.2)
急性腎不全	14	(2.4)	7	(1.2)			1	(0.2)
腎機能障害	4	(0.7)			1	(0.2)		
腎不全	3	(0.5)	4	(0.7)				
尿失禁	3	(0.5)	2	(0.3)				
排尿困難	3	(0.5)	1	(0.2)				
血尿	3	(0.5)	1	(0.2)				
腎結石症	2	(0.3)	2	(0.3)				
慢性腎不全	2	(0.3)	1	(0.2)				
ループス腎炎	2	(0.3)			1	(0.2)		
高窒素血症	1	(0.2)	1	(0.2)				
失禁	1	(0.2)	1	(0.2)				
腎嚢胞	1	(0.2)	1	(0.2)				
急性腎前性腎不全	1	(0.2)						
膀胱括約筋無緊張症	1	(0.2)						
着色尿	1	(0.2)						
尿路出血	1	(0.2)						
中毒性ネフロパシー	1	(0.2)						
夜間頻尿	1	(0.2)						
乏尿	1	(0.2)						
頻尿	1	(0.2)						
多尿	1	(0.2)						
腎腫瘤	1	(0.2)						
尿道痛	1	(0.2)						
尿道狭窄	1	(0.2)						
排尿躊躇	1	(0.2)						
尿閉			2	(0.3)				
無尿			1	(0.2)				
非感染性膀胱炎			1	(0.2)				
糖尿病性腎症			1	(0.2)				
白血球尿			1	(0.2)				
腎炎			1	(0.2)				
ネフローゼ症候群			1	(0.2)				
切迫性尿失禁			1	(0.2)				
尿路の炎症			1	(0.2)				
生殖系および乳房障害	26	(4.5)	27	(4.7)	3	(0.5)	1	(0.2)
月経過多	5	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.2)		
卵巣嚢胞	3	(0.5)	3	(0.5)				
女性化乳房	2	(0.3)	2	(0.3)				
子宮頚部上皮異形成	2	(0.3)	1	(0.2)				
月経困難症	2	(0.3)	1	(0.2)				
子宮出血	2	(0.3)	1	(0.2)				
不規則月経	2	(0.3)						
腟出血	1	(0.2)	7	(1.2)	1	(0.2)	1	(0.2)

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（17/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
機能性子宮出血	1	(0.2)	2	(0.3)				
月経障害	1	(0.2)	2	(0.3)				
乳房圧痛	1	(0.2)			1	(0.2)		
性交困難	1	(0.2)						
子宮内膜症	1	(0.2)						
線維嚢胞性乳腺疾患	1	(0.2)						
性器分泌物	1	(0.2)						
閉経期症状	1	(0.2)						
腟分泌物	1	(0.2)						
腟脱	1	(0.2)						
不正子宮出血			2	(0.3)				
卵巣嚢胞破裂			2	(0.3)				
無月経			1	(0.2)				
子宮頚管ポリープ			1	(0.2)				
膀胱瘤			1	(0.2)				
精巣上体嚢胞			1	(0.2)				
傍卵巣嚢胞			1	(0.2)				
骨盤痛			1	(0.2)				
頻発月経			1	(0.2)				
陰嚢痛			1	(0.2)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	266	(46.3)	345	(59.8)	42	(7.3)	37	(6.4)
肺動脈性肺高血圧症	126	(21.9)	206	(35.7)	5	(0.9)	10	(1.7)
呼吸困難	92	(16.0)	121	(21.0)	9	(1.6)	7	(1.2)
咳嗽	56	(9.7)	67	(11.6)	6	(1.0)	10	(1.7)
鼻出血	30	(5.2)	29	(5.0)	8	(1.4)	5	(0.9)
鼻閉	17	(3.0)	11	(1.9)	6	(1.0)	5	(0.9)
喀血	14	(2.4)	18	(3.1)			1	(0.2)
労作性呼吸困難	10	(1.7)	10	(1.7)	2	(0.3)		
口腔咽頭痛	9	(1.6)	13	(2.3)			1	(0.2)
低酸素症	7	(1.2)	10	(1.7)			3	(0.5)
鼻漏	7	(1.2)	5	(0.9)	1	(0.2)		
湿性咳嗽	6	(1.0)	3	(0.5)				
肺塞栓症	4	(0.7)	4	(0.7)				
アレルギー性鼻炎	4	(0.7)	4	(0.7)				
副鼻腔うっ血	4	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)		
慢性閉塞性肺疾患	3	(0.5)	4	(0.7)				
喘息	3	(0.5)	3	(0.5)				
胸水	3	(0.5)	3	(0.5)				
肺水腫	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)		
咽喉刺激感	2	(0.3)	2	(0.3)				
喘鳴	2	(0.3)	2	(0.3)				
肺静脈閉塞性疾患	2	(0.3)	1	(0.2)				
ラ音	2	(0.3)	1	(0.2)				
無気肺	2	(0.3)						
しゃっくり	2	(0.3)			1	(0.2)		
鼻閉塞	2	(0.3)			1	(0.2)		
呼吸時疼痛	2	(0.3)						
間質性肺疾患	1	(0.2)	3	(0.5)				
気管支痙攣	1	(0.2)	2	(0.3)				
発声障害	1	(0.2)	2	(0.3)				
胸膜痛	1	(0.2)	2	(0.3)				
肺腫瘤	1	(0.2)	2	(0.3)				
気管支反応性亢進	1	(0.2)	1	(0.2)				
咽頭浮腫	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)		
肺動脈拡張	1	(0.2)	1	(0.2)				
上気道咳症候群	1	(0.2)	1	(0.2)				
急性呼吸不全	1	(0.2)						
慢性呼吸不全	1	(0.2)						
横隔膜筋力低下	1	(0.2)						
安静時呼吸困難	1	(0.2)			1	(0.2)		

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（18/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
上気道分泌増加	1	(0.2)						
鼻乾燥	1	(0.2)						
鼻中隔穿孔	1	(0.2)						
器質化肺炎	1	(0.2)			1	(0.2)		
起坐呼吸	1	(0.2)			1	(0.2)		
咽頭出血	1	(0.2)			1	(0.2)		
胸膜炎	1	(0.2)						
肺高血圧症	1	(0.2)						
呼吸系ガス交換障害	1	(0.2)						
気道刺激症状	1	(0.2)						
拘束性肺疾患	1	(0.2)						
くしゃみ	1	(0.2)						
痰貯留	1	(0.2)						
扁桃肥大	1	(0.2)						
上気道の炎症	1	(0.2)						
声帯肥厚	1	(0.2)						
呼吸不全			4	(0.7)				
季節性鼻炎			3	(0.5)				
睡眠時無呼吸症候群			3	(0.5)				
気管支拡張症			2	(0.3)				
肺うっ血			2	(0.3)				
肺線維症			2	(0.3)				
急性肺損傷			1	(0.2)				
息詰まり感			1	(0.2)			1	(0.2)
発作性夜間呼吸困難			1	(0.2)				
肺気腫			1	(0.2)				
高炭酸ガス血症			1	(0.2)				
喉頭痙攣			1	(0.2)				
閉塞性気道障害			1	(0.2)				
口腔咽頭水疱形成			1	(0.2)				
咽頭紅斑			1	(0.2)				
気胸			1	(0.2)				
肺出血			1	(0.2)				
肺梗塞			1	(0.2)				
肺サルコイドーシス			1	(0.2)				
気道うっ血			1	(0.2)				
鼻痛			1	(0.2)			1	(0.2)
膿瘻穿孔			1	(0.2)				
変色痰			1	(0.2)				
全身性硬化症肺			1	(0.2)				
頻呼吸			1	(0.2)				
皮膚および皮下組織障害	113	(19.7)	91	(15.8)	40	(7.0)	30	(5.2)
発疹	26	(4.5)	16	(2.8)	8	(1.4)	8	(1.4)
紅斑	13	(2.3)	8	(1.4)	11	(1.9)	4	(0.7)
そう痒症	11	(1.9)	16	(2.8)	5	(0.9)	7	(1.2)
皮膚潰瘍	9	(1.6)	7	(1.2)				
脱毛症	8	(1.4)	3	(0.5)	2	(0.3)		
蕁麻疹	6	(1.0)	2	(0.3)			2	(0.3)
多汗症	4	(0.7)	8	(1.4)	2	(0.3)	1	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	3	(0.5)	2	(0.3)				
斑状出血	3	(0.5)	2	(0.3)				
寝汗	3	(0.5)	2	(0.3)			1	(0.2)
全身性そう痒症	3	(0.5)	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
点状出血	3	(0.5)	1	(0.2)				
光線過敏性反応	3	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	1	(0.2)
斑状皮疹	3	(0.5)	1	(0.2)			1	(0.2)
そう痒性皮疹	3	(0.5)	1	(0.2)				
皮膚腫瘤	3	(0.5)			1	(0.2)		
ざ瘡	2	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)		
湿疹	2	(0.3)	2	(0.3)			2	(0.3)

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（19/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
皮膚症	2	(0.3)	1	(0.2)				
皮膚乾燥	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
皮膚疼痛	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
アレルギー性そう痒症	2	(0.3)	1	(0.2)				
紅斑性皮疹	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
斑状丘疹状皮疹	2	(0.3)	1	(0.2)			1	(0.2)
過角化	2	(0.3)						
嵌入爪	2	(0.3)						
痒疹	2	(0.3)						
接触性皮膚炎	1	(0.2)	4	(0.7)				
皮膚炎	1	(0.2)	3	(0.5)				
顔面腫脹	1	(0.2)	3	(0.5)			2	(0.3)
皮膚エリテマトーデス	1	(0.2)	2	(0.3)	1	(0.2)		
皮膚病変	1	(0.2)	2	(0.3)				
毛細血管拡張症	1	(0.2)	2	(0.3)			1	(0.2)
間擦疹	1	(0.2)	1	(0.2)				
丘疹性皮疹	1	(0.2)	1	(0.2)			1	(0.2)
強皮症関連指潰瘍	1	(0.2)	1	(0.2)				
皮膚灼熱感	1	(0.2)	1	(0.2)			1	(0.2)
皮膚刺激	1	(0.2)	1	(0.2)				
血管浮腫	1	(0.2)						
水疱	1	(0.2)						
血性水疱	1	(0.2)						
糖尿病性足病変	1	(0.2)						
多形紅斑	1	(0.2)			1	(0.2)		
環状肉芽腫	1	(0.2)						
男性型多毛症	1	(0.2)			1	(0.2)		
間質性肉芽腫性皮膚炎	1	(0.2)			1	(0.2)		
稗粒腫	1	(0.2)						
全身性皮疹	1	(0.2)						
酒さ	1	(0.2)			1	(0.2)		
皮膚剥脱	1	(0.2)			1	(0.2)		
皮膚色素過剰	1	(0.2)			1	(0.2)		
蝶形皮疹			2	(0.3)			1	(0.2)
皮膚血管炎			1	(0.2)				
皮膚筋炎			1	(0.2)				
薬疹			1	(0.2)				
網状皮斑			1	(0.2)				
斑			1	(0.2)				
爪変色			1	(0.2)			1	(0.2)
神経皮膚炎			1	(0.2)				
丘疹			1	(0.2)				
小水疱性皮疹			1	(0.2)				
脂漏性皮膚炎			1	(0.2)				
皮膚出血			1	(0.2)			1	(0.2)
皮膚軟化			1	(0.2)				
社会環境			1	(0.2)				
閉経			1	(0.2)				
外科および内科処置	21	(3.7)	14	(2.4)				
皮膚新生物切除	3	(0.5)	1	(0.2)				
抜歯	2	(0.3)	3	(0.5)				
肺移植	2	(0.3)	1	(0.2)				
白内障手術	1	(0.2)	1	(0.2)				
薬物療法変更	1	(0.2)	1	(0.2)				
動静脈瘻手術	1	(0.2)						
肥満症に対する胃内バルーン挿入	1	(0.2)						
心臓ペースメーカー挿入	1	(0.2)						
心臓除細動	1	(0.2)						
子宮頚部円錐切除	1	(0.2)						

表 2.7.6.13.5.2-2 AC-065A302 試験における有害事象一覧（因果関係別）（20/20）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577		NS304 群 N=575		プラセボ群 N=577	
SOC PT	例数(%)		例数(%)		例数(%)		例数(%)	
結腸ポリープ切除	1	(0.2)						
歯科インプラント埋込み	1	(0.2)						
歯科手術	1	(0.2)						
血液透析	1	(0.2)						
椎間板手術	1	(0.2)						
子宮内避妊具挿入	1	(0.2)						
乳房切除	1	(0.2)						
内固定除去	1	(0.2)						
幹細胞移植	1	(0.2)						
ステロイド療法	1	(0.2)						
尿道手術	1	(0.2)						
静脈瘤手術	1	(0.2)						
膀胱頚部吊り上げ術			1	(0.2)				
手根管除圧			1	(0.2)				
胆嚢切除			1	(0.2)				
デンタルケア			1	(0.2)				
利尿療法			1	(0.2)				
緑内障手術			1	(0.2)				
腹腔鏡下手術			1	(0.2)				
鼻中隔手術			1	(0.2)				
卵管摘除			1	(0.2)				
鼻甲介切除			1	(0.2)				
血管障害	138	(24.0)	88	(15.3)	94	(16.3)	37	(6.4)
潮紅	70	(12.2)	29	(5.0)	67	(11.7)	25	(4.3)
低血圧	29	(5.0)	18	(3.1)	10	(1.7)	6	(1.0)
ほてり	14	(2.4)	8	(1.4)	11	(1.9)	3	(0.5)
起立性低血圧	5	(0.9)	3	(0.5)	5	(0.9)		
血腫	5	(0.9)	1	(0.2)				
表在性血栓性静脈炎	4	(0.7)						
高血圧	3	(0.5)	13	(2.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
レイノー現象	3	(0.5)	5	(0.9)				
循環虚脱	3	(0.5)	2	(0.3)			1	(0.2)
深部静脈血栓症	2	(0.3)	3	(0.5)				
血管炎	2	(0.3)	2	(0.3)			2	(0.3)
高血圧クリーゼ	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
末梢冷感	2	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
血栓性静脈炎	2	(0.3)	1	(0.2)				
紅痛症	2	(0.3)			2	(0.3)		
静脈不全	1	(0.2)	2	(0.3)				
間欠性跛行	1	(0.2)	1	(0.2)				
四肢壊死	1	(0.2)						
出血	1	(0.2)						
リンパうっ滞	1	(0.2)						
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)						
静脈周囲炎	1	(0.2)						
血栓後症候群	1	(0.2)						
大静脈血栓症	1	(0.2)						
四肢静脈血栓症	1	(0.2)						
静脈瘤			2	(0.3)				
動脈硬化症			1	(0.2)				
血行動態不安定			1	(0.2)				
血液量減少性ショック			1	(0.2)				
頚静脈拡張			1	(0.2)				
リンパ浮腫			1	(0.2)				
末梢動脈血栓症			1	(0.2)				
くも状静脈			1	(0.2)				
血管痙攣			1	(0.2)				

［5.3.5.1-2 p.958 Table 15-182, p.1419 Table 15-192 を改変］

表 2.7.6.13.5.2-3 AC-065A303 試験における有害事象一覧（因果関係別）（1/7）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
評価例数	218			
発現例数	209		175	
発現率	95.9%		80.3%	
発現件数	1218		449	
SOC　PT	例数(%)		例数(%)	
血液およびリンパ系障害	24	(11.0)	2	(0.9)
貧血	12	(5.5)	1	(0.5)
鉄欠乏性貧血	2	(0.9)		
白血球減少症	2	(0.9)	1	(0.5)
リンパ節症	2	(0.9)		
血小板減少症	2	(0.9)		
骨髄浮腫	1	(0.5)		
播種性血管内凝固	1	(0.5)		
内出血発生の増加傾向	1	(0.5)		
白血球増加症	1	(0.5)		
縦隔リンパ節腫脹	1	(0.5)		
汎血球減少症	1	(0.5)		
心臓障害	71	(32.6)	3	(1.4)
右室不全	36	(16.5)	1	(0.5)
動悸	7	(3.2)	1	(0.5)
急性右室不全	5	(2.3)		
心肺不全	4	(1.8)		
左室不全	4	(1.8)		
心房細動	3	(1.4)		
心停止	3	(1.4)		
狭心症	2	(0.9)		
心房頻脈	2	(0.9)		
完全房室ブロック	2	(0.9)		
心不全	2	(0.9)		
うっ血性心不全	2	(0.9)		
心原性ショック	2	(0.9)		
洞性頻脈	2	(0.9)		
上室性頻脈	2	(0.9)		
三尖弁閉鎖不全症	2	(0.9)		
不整脈	1	(0.5)		
心房粗動	1	(0.5)		
徐脈	1	(0.5)		
急性心不全	1	(0.5)		
心腎症候群	1	(0.5)		
心血管不全	1	(0.5)		
慢性右室不全	1	(0.5)		
急性肺性心	1	(0.5)		
チアノーゼ	1	(0.5)		
心室拡張	1	(0.5)		
右房拡張	1	(0.5)		
洞性不整脈	1	(0.5)		
頻脈	1	(0.5)	1	(0.5)
耳および迷路障害	8	(3.7)	3	(1.4)
回転性めまい	4	(1.8)	2	(0.9)
耳鳴	3	(1.4)	1	(0.5)
自声強聴	1	(0.5)		
中耳滲出液	1	(0.5)		
内分泌障害	4	(1.8)		
甲状腺腫	1	(0.5)		
甲状腺機能亢進症	1	(0.5)		
甲状腺機能低下症	1	(0.5)		
慢性甲状腺炎	1	(0.5)		

表 2.7.6.13.5.2-3 AC-065A303 試験における有害事象一覧（因果関係別）（2/7）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
評価例数	218			
SOC　PT	例数(%)		例数(%)	
眼障害	9	(4.1)	3	(1.4)
眼出血	2	(0.9)		
眼痛	2	(0.9)	1	(0.5)
霧視	2	(0.9)	1	(0.5)
白内障	1	(0.5)		
結膜炎	1	(0.5)		
角膜びらん	1	(0.5)		
眼乾燥	1	(0.5)		
眼瞼紅斑	1	(0.5)	1	(0.5)
高眼圧症	1	(0.5)		
開放隅角緑内障	1	(0.5)		
胃腸障害	125	(57.3)	94	(43.1)
下痢	78	(35.8)	62	(28.4)
悪心	44	(20.2)	35	(16.1)
嘔吐	31	(14.2)	21	(9.6)
上腹部痛	9	(4.1)	5	(2.3)
腹水	8	(3.7)	1	(0.5)
腹痛	7	(3.2)	3	(1.4)
便秘	7	(3.2)	1	(0.5)
腹部不快感	6	(2.8)	3	(1.4)
胃炎	5	(2.3)	1	(0.5)
消化不良	4	(1.8)	1	(0.5)
胃腸出血	3	(1.4)		
胃食道逆流性疾患	3	(1.4)	1	(0.5)
食道炎	3	(1.4)		
腹部膨満	2	(0.9)	1	(0.5)
胃十二指腸炎	2	(0.9)		
直腸出血	2	(0.9)		
上部消化管出血	2	(0.9)	1	(0.5)
セリアック病	1	(0.5)		
口内乾燥	1	(0.5)		
嚥下障害	1	(0.5)		
腸炎	1	(0.5)		
おくび	1	(0.5)	1	(0.5)
便失禁	1	(0.5)		
鼓腸	1	(0.5)		
排便回数増加	1	(0.5)	1	(0.5)
胃ポリープ	1	(0.5)		
胃潰瘍	1	(0.5)		
胃腸管血管異形成	1	(0.5)		
消化管運動障害	1	(0.5)		
舌痛	1	(0.5)		
食道出血	1	(0.5)		
慢性膵炎	1	(0.5)		
吐き戻し	1	(0.5)		
歯痛	1	(0.5)		
食道静脈瘤	1	(0.5)		
一般・全身障害および投与部位の状態	58	(26.6)	15	(6.9)
末梢性浮腫	25	(11.5)	4	(1.8)
疲労	10	(4.6)	2	(0.9)
発熱	7	(3.2)	1	(0.5)
胸痛	5	(2.3)	1	(0.5)
無力症	3	(1.4)	2	(0.9)
胸部不快感	3	(1.4)	1	(0.5)
疼痛	2	(0.9)	2	(0.9)

表 2.7.6.13.5.2-3 AC-065A303 試験における有害事象一覧（因果関係別）（3/7）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
評価例数	218			
SOC　PT	例数(%)		例数(%)	
突然死	2	(0.9)		
悪寒	1	(0.5)	1	(0.5)
死亡	1	(0.5)		
早期満腹	1	(0.5)		
安楽死	1	(0.5)		
運動耐性低下	1	(0.5)		
顔面痛	1	(0.5)	1	(0.5)
熱感	1	(0.5)	1	(0.5)
ヘルニア痛	1	(0.5)		
インフルエンザ様疾患	1	(0.5)	1	(0.5)
倦怠感	1	(0.5)		
多臓器不全	1	(0.5)		
臓器不全	1	(0.5)		
心突然死	1	(0.5)		
肝胆道系障害	11	(5.0)	2	(0.9)
肝腫大	3	(1.4)		
心臓性肝硬変	2	(0.9)		
慢性胆嚢炎	1	(0.5)		
胆石症	1	(0.5)		
胆汁うっ滞	1	(0.5)	1	(0.5)
肝硬変	1	(0.5)		
胆汁うっ滞性肝炎	1	(0.5)		
肝脾腫大	1	(0.5)		
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	(0.5)
免疫系障害	2	(0.9)		
薬物過敏症	1	(0.5)		
食物アレルギー	1	(0.5)		
感染症および寄生虫症	78	(35.8)		
上気道感染	14	(6.4)		
鼻咽頭炎	13	(6.0)		
気管支炎	12	(5.5)		
肺炎	8	(3.7)		
尿路感染	8	(3.7)		
胃腸炎	5	(2.3)		
気道感染	5	(2.3)		
敗血症	4	(1.8)		
蜂巣炎	3	(1.4)		
帯状疱疹	3	(1.4)		
下気道感染	3	(1.4)		
肺感染	3	(1.4)		
副鼻腔炎	3	(1.4)		
インフルエンザ	2	(0.9)		
口腔カンジダ症	2	(0.9)		
細菌性肺炎	2	(0.9)		
急性副鼻腔炎	1	(0.5)		
急性扁桃炎	1	(0.5)		
虫垂炎	1	(0.5)		
気管支肺炎	1	(0.5)		
カンジダ症	1	(0.5)		
癰	1	(0.5)		
慢性 C 型肝炎	1	(0.5)		
膀胱炎	1	(0.5)		
サイトメガロウイルス感染	1	(0.5)		
丹毒	1	(0.5)		
歯肉炎	1	(0.5)		

表 2.7.6.13.5.2-3 AC-065A303 試験における有害事象一覧（因果関係別）（4/7）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
評価例数	218			
SOC　PT	例数(%)		例数(%)	
単純ヘルペス	1	(0.5)		
感染性皮膚潰瘍	1	(0.5)		
大葉性肺炎	1	(0.5)		
骨髄炎	1	(0.5)		
骨盤内炎症性疾患	1	(0.5)		
咽頭炎	1	(0.5)		
ウイルス性肺炎	1	(0.5)		
膿皮症	1	(0.5)		
ウイルス性気道感染	1	(0.5)		
鼻炎	1	(0.5)		
扁桃炎	1	(0.5)		
歯膿瘍	1	(0.5)		
気管炎	1	(0.5)		
腟感染	1	(0.5)		
傷害、中毒および処置合併症	11	(5.0)		
処置後出血	2	(0.9)		
動物咬傷	1	(0.5)		
脳挫傷	1	(0.5)		
転倒	1	(0.5)		
足骨折	1	(0.5)		
顎の骨折	1	(0.5)		
靭帯捻挫	1	(0.5)		
処置後合併症	1	(0.5)		
外傷後疼痛	1	(0.5)		
脛骨骨折	1	(0.5)		
外傷性関節炎	1	(0.5)		
創傷	1	(0.5)		
臨床検査	35	(16.1)	1	(0.5)
体重減少	5	(2.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)		
血中ビリルビン増加	3	(1.4)		
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	3	(1.4)		
血小板数減少	3	(1.4)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.9)		
血中尿酸増加	2	(0.9)		
国際標準比増加	2	(0.9)		
体重増加	2	(0.9)	1	(0.5)
白血球数減少	2	(0.9)		
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.5)		
腎生検	1	(0.5)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)		
血中クレアチニン増加	1	(0.5)		
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)		
血中鉄減少	1	(0.5)		
血中カリウム減少	1	(0.5)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.5)		
血中尿素増加	1	(0.5)		
C-反応性蛋白増加	1	(0.5)		
C-テロペプチド増加	1	(0.5)		
心カテーテル異常	1	(0.5)		
中心静脈圧上昇	1	(0.5)		
好酸球数増加	1	(0.5)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)		

表 2.7.6.13.5.2-3 AC-065A303 試験における有害事象一覧（因果関係別）（5/7）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
評価例数	218			
SOC　PT	例数(%)		例数(%)	
耐糖能上昇	1	(0.5)		
ヘモグロビン減少	1	(0.5)		
心拍数減少	1	(0.5)		
肝酵素上昇	1	(0.5)		
高比重リポ蛋白減少	1	(0.5)		
肝機能検査異常	1	(0.5)		
後骨髄球数増加	1	(0.5)		
プロトロンビン時間延長	1	(0.5)		
肺動脈圧上昇	1	(0.5)		
代謝および栄養障害	29	(13.3)	8	(3.7)
食欲減退	9	(4.1)	6	(2.8)
低カリウム血症	7	(3.2)		
高尿酸血症	6	(2.8)		
水分過負荷	3	(1.4)		
体液貯留	2	(0.9)	1	(0.5)
高カリウム血症	2	(0.9)		
低蛋白血症	2	(0.9)	1	(0.5)
糖尿病	1	(0.5)		
電解質失調	1	(0.5)		
低アルブミン血症	1	(0.5)		
低血糖症	1	(0.5)		
インスリン抵抗性症候群	1	(0.5)		
2 型糖尿病	1	(0.5)		
筋骨格系および結合組織障害	95	(43.6)	76	(34.9)
顎痛	46	(21.1)	45	(20.6)
四肢痛	25	(11.5)	19	(8.7)
筋肉痛	22	(10.1)	18	(8.3)
関節痛	21	(9.6)	12	(5.5)
背部痛	6	(2.8)	2	(0.9)
骨痛	3	(1.4)	3	(1.4)
開口障害	3	(1.4)	3	(1.4)
関節腫脹	2	(0.9)		
筋骨格系胸痛	2	(0.9)		
関節障害	1	(0.5)		
クレスト症候群	1	(0.5)		
四肢不快感	1	(0.5)	1	(0.5)
混合性結合組織病	1	(0.5)		
筋腫瘤	1	(0.5)		
骨粗鬆症	1	(0.5)		
骨粗鬆症性骨折	1	(0.5)		
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.5)		
交感神経性後頚部症候群	1	(0.5)		
全身性エリテマトーデス	1	(0.5)		
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）	4	(1.8)		
子宮平滑筋腫	3	(1.4)		
節外周辺帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	(0.5)		
神経系障害	132	(60.6)	120	(55.0)
頭痛	119	(54.6)	115	(52.8)
浮動性めまい	18	(8.3)	9	(4.1)
失神	9	(4.1)	2	(0.9)
失神寸前の状態	4	(1.8)		
感覚鈍麻	2	(0.9)		
傾眠	2	(0.9)	1	(0.5)
手根管症候群	1	(0.5)		

表 2.7.6.13.5.2-3 AC-065A303 試験における有害事象一覧（因果関係別）（6/7）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
評価例数	218			
SOC　PT	例数(%)		例数(%)	
脳梗塞	1	(0.5)		
間代性痙攣	1	(0.5)		
脱髄性多発ニューロパチー	1	(0.5)		
片頭痛	1	(0.5)		
不全単麻痺	1	(0.5)		
神経痛	1	(0.5)		
下肢静止不能症候群	1	(0.5)		
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.5)	1	(0.5)
振戦	1	(0.5)		
精神障害	8	(3.7)	1	(0.5)
不眠症	6	(2.8)	1	(0.5)
不安	1	(0.5)		
悲嘆反応	1	(0.5)		
精神障害	1	(0.5)		
腎および尿路障害	14	(6.4)	1	(0.5)
急性腎不全	3	(1.4)		
高窒素血症	2	(0.9)		
血尿	2	(0.9)		
慢性腎不全	2	(0.9)		
膀胱痛	1	(0.5)		
虚血性腎症	1	(0.5)		
腎不全	1	(0.5)		
腎機能障害	1	(0.5)		
尿細管間質性腎炎	1	(0.5)	1	(0.5)
尿失禁	1	(0.5)		
生殖系および乳房障害	11	(5.0)	1	(0.5)
無月経	2	(0.9)		
乳房痛	2	(0.9)		
月経過多	2	(0.9)		
腟出血	2	(0.9)	1	(0.5)
月経困難症	1	(0.5)		
子宮内膜障害	1	(0.5)		
月経障害	1	(0.5)		
卵巣嚢胞	1	(0.5)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93	(42.7)	9	(4.1)
肺動脈性肺高血圧症	56	(25.7)	2	(0.9)
呼吸困難	18	(8.3)	3	(1.4)
咳嗽	14	(6.4)		
鼻出血	7	(3.2)	2	(0.9)
喀血	7	(3.2)		
肺塞栓症	3	(1.4)		
鼻閉	2	(0.9)	2	(0.9)
急性呼吸不全	1	(0.5)		
気管支痙攣	1	(0.5)		
慢性呼吸不全	1	(0.5)		
発声障害	1	(0.5)		
労作性呼吸困難	1	(0.5)		
鼻部不快感	1	(0.5)		
胸水	1	(0.5)		
湿性咳嗽	1	(0.5)		
肺水腫	1	(0.5)		
ラ音	1	(0.5)		
呼吸不全	1	(0.5)		
副鼻腔うっ血	1	(0.5)		
声帯肥厚	1	(0.5)		

表 2.7.6.13.5.2-3 AC-065A303 試験における有害事象一覧（因果関係別）（7/7）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
評価例数	218			
SOC　PT	例数(%)		例数(%)	
喘鳴	1	(0.5)		
あくび	1	(0.5)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	26	(11.9)	7	(3.2)
発疹	5	(2.3)	2	(0.9)
そう痒症	4	(1.8)		
皮膚潰瘍	4	(1.8)		
脱毛症	3	(1.4)	1	(0.5)
顔面腫脹	2	(0.9)	2	(0.9)
皮膚炎	1	(0.5)		
皮膚乾燥	1	(0.5)		
斑状出血	1	(0.5)		
多汗症	1	(0.5)		
寝汗	1	(0.5)	1	(0.5)
脂肪織炎	1	(0.5)		
全身性そう痒症	1	(0.5)		
紅斑性皮疹	1	(0.5)		
全身性皮疹	1	(0.5)		
酒さ	1	(0.5)		
皮膚亀裂	1	(0.5)		
皮膚腫脹	1	(0.5)		
蕁麻疹	1	(0.5)	1	(0.5)
外科および内科処置	5	(2.3)		
バルーン心房中隔裂開術	1	(0.5)		
利尿療法	1	(0.5)		
肺移植	1	(0.5)		
腎摘除	1	(0.5)		
血管手術	1	(0.5)		
血管障害	33	(15.1)	21	(9.6)
潮紅	18	(8.3)	15	(6.9)
低血圧	10	(4.6)	4	(1.8)
循環虚脱	1	(0.5)		
深部静脈血栓症	1	(0.5)		
ほてり	1	(0.5)	1	(0.5)
高血圧クリーゼ	1	(0.5)		
血液量減少性ショック	1	(0.5)	1	(0.5)
末梢性虚血	1	(0.5)		
レイノー現象	1	(0.5)		
表在性血栓性静脈炎	1	(0.5)		
血管炎	1	(0.5)		

［5.3.5.1-2 p.1060 Table 15-186, p.1430 Table 15-193 を改変］

表 2.7.6.13.5.2-4 AC-065A302 試験及び AC-065A303 試験のプロスタサイクリン関連有害事象の発現率（AC-065A303 試験に移行した被験者集団）

	NS-304／NS-304 群（N=63）		プラセボ／NS-304 群（N=155）	
	AC-065A302 試験	AC-065A303 試験	AC-065A302 試験	AC-065A303 試験
頭痛	38 (60.3%)	24 (38.1%)	45 (29.0%)	95 (61.3%)
下痢	27 (42.9%)	15 (23.8%)	33 (21.3%)	63 (40.6%)
悪心	25 (39.7%)	9 (14.3%)	33 (21.3%)	35 (22.6%)
嘔吐	21 (33.3%)	7 (11.1%)	15 (9.7%)	24 (15.5%)
顎痛	12 (19.0%)	9 (14.3%)	4 (2.6%)	37 (23.9%)
浮動性めまい	10 (15.9%)	4 (6.3%)	20 (12.9%)	14 (9.0%)
筋肉痛	11 (17.5%)	0	7 (4.5%)	22 (14.2%)
四肢痛	7 (11.1%)	2 (3.2%)	6 (3.9%)	23 (14.8%)
関節痛	7 (11.1%)	7 (11.1%)	6 (3.9%)	14 (9.0%)
潮紅	4 (6.3%)	3 (4.8%)	5 (3.2%)	15 (9.7%)
筋骨格痛	1 (1.6%)	0	2 (1.3%)	0
顎関節症候群	0	0	1 (0.6%)	0

AC-065A303 試験で投与された被験者 218 例を解析対象とし、そのうち AC-065A302 試験での投与群が NS-304 群だった被験者 63 例を NS-304／NS-304 群、プラセボ群だった被験者 155 例をプラセボ／NS-304 群とした。
一人の被験者で同一事象が複数回発現した場合は、同一治療群及び同一試験内の有害事象カテゴリ内で 1 回だけカウントした。

［5.3.5.1-2 p.264 Table 12-6 を引用］

2.7.6.13.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

FAS において、AC-065A302 試験終了時までに、NS-304 群 100 例、プラセボ群 105 例が死亡した。そのうち、イベント評価委員会が PAH による死亡と確認したのは、NS-304 群 70 例、プラセボ群 83 例であった（表 2.7.6.13.5.3-1）。

安全性解析対象集団において、AC-065A302 試験の EOT+7 日までに、致死的転帰に至った重篤な有害事象として報告されたのは、NS-304 群 8.5%（49/575 例）、プラセボ群 7.1%（41/577 例）であった。0.5%以上発現したのは、肺動脈性肺高血圧症（NS-304 群 3.3%、プラセボ群 2.8%）、右室不全（1.2%、1.0%）、突然死（0.9%、0.7%）、心肺不全（0.5%、0.2%）、急性右室不全（0.3%、0.5%）、急性腎不全（0.3%、0.5%）であった（表 2.7.6.13.5.3-2）。また、EOT+30 日までに報告された致死的転帰に至った重篤な有害事象は NS-304 群 55 例（9.6%）、プラセボ群 43 例（7.5%）であった。各群内で観察された死亡原因の分布は類似していた。因果関係が否定できない致死的転帰に至った重篤な有害事象は、NS-304 群で敗血症性ショック 1 例、プラセボ群で肺動脈性肺高血圧症・右室不全、急性腎不全が各 1 例であった。

AC-065A303 試験では、EOT+3 日までに致死的転帰に至った重篤な有害事象が 25.2%（55/218 例）発現した（表 2.7.6.13.5.3-3）。このうち、19 例が NS-304/NS-304 群、36 例がプラセボ/NS-304 群であった。因果関係が否定できない致死的転帰に至った重篤な有害事象は、血液量減少性ショック・肺動脈性肺高血圧症 1 例であった。

AC-065A302 試験及び AC-065A303 試験で、致死的転帰に至った重篤な有害事象一覧を 5.3.5.1-2 付録 16.2.7.3 項に、発現症例（死亡例）の詳細を 2.7.6 付録 2.7.6.17.4.1 項に示す。

表 2.7.6.13.5.3-1 A-065A302 試験における死亡

FAS における死亡の要約		
	NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)
EOT+7 日後までに発現した最初のイベントとしての死亡（2011 年 8 月 16 日までの死亡を含まない）	25 (4.4%)	16 (2.7%)
EOT+7 日後までに発現した最初のイベントとしての死亡（2011 年 8 月 16 日までの死亡を含む）	28 (4.9%)	18 (3.1%)
EOT+7 日後までの全ての死亡	46 (8.0%)	37 (6.4%)
PAH による死亡 [a]	33 (71.7%)	27 (73.0%)
PAH に関連しない死亡 [a]	13 (28.3%)	10 (27.0%)
PAH に関連しない死亡の理由：治験責任医師による報告		
原因不明の死亡（突然死、死亡）	3 (0.5%)	1 (0.2%)
心血管関連（心筋梗塞、冠血管閉塞／機能不全）	3 (0.5%)	1 (0.2%)
敗血症	2 (0.4%)	0
呼吸不全（心肺不全／肺炎）	2 (0.4%)	3 (0.5%)
その他 [b]	3 (0.5%)	5 (0.9%)
EOT+30 日後までの全ての死亡	53 (9.2%)	42 (7.2%)
試験終了時までの全ての死亡	100 (17.4%)	105 (18.0%)
PAH による死亡 [a]	70 (12.2%)	83 (14.3%)
PAH に関連しない死亡 [a]	30 (5.2%)	22 (3.8%)
PAH に関連しない死亡の理由：治験責任医師による報告		
原因不明の死亡（突然死、死亡）	4 (0.7%)	2 (0.3%)
心血管関連（心筋梗塞、冠血管閉塞／機能不全）	3 (0.5%)	1 (0.2%)
血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症）	2 (0.3%)	1 (0.2%)
出血関連（硬膜下血腫、脳出血、出血性卒中、腎生検後出血）	4 (0.7%)	0
敗血症	5 (0.9%)	4 (0.7%)
呼吸不全（心肺不全／肺炎／肺感染症）	4 (0.7%)	5 (0.8%)
癌関連（転移性原発性肺癌、小細胞肺癌、転移性結腸直腸癌）	3 (0.5%)	0
その他 [c]	5 (0.9%)	9 (1.5%)

安全性解析対象集団における死亡の要約		
	NS-304 群 (N=575)	プラセボ群 (N=577)
EOT+7 日後までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象 [d]	49 (8.5%)	41 (7.1%)
致死的転帰に至った重篤な有害事象 [e]	55 (9.6%)	43 (7.5%)

a：イベント評価委員会による確認
b：血液量減少性ショック、急性右室不全、深部静脈血栓症、交通事故、急性腎不全、全身性硬化症、硬膜下血腫
c：血液量減少性ショック、急性右室不全、貧血／心不全、交通事故、急性腎不全、全身性硬化症、自殺、肺新生物、肺移植拒絶反応、安楽死、胆管炎（胆石症）、多臓器機能障害
d：AC-065A302 試験の EOT+7 日後まで又は AC-065A303 試験に移行した被験者では AC-065A303 試験の初回投与までに発現した重篤な有害事象
e：AC-065A302 試験の EOT+30 日後までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象

．［5.3.5.1-2 p.266 Table 12-7 を引用］

表 2.7.6.13.5.3-2 AC-065A302 試験でEOT+7 日後までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群（N=575）		プラセボ群（N=577）	
致死的転帰に至った重篤な有害事象発現例数	49	8.5%	41	7.1%
肺動脈性肺高血圧症	19	3.3%	16	2.8%
右室不全	7	1.2%	6	1.0%
突然死	5	0.9%	4	0.7%
心肺不全	3	0.5%	1	0.2%
急性右室不全	2	0.3%	3	0.5%
急性腎不全	2	0.3%	3	0.5%
心肺停止	2	0.3%	2	0.3%
肺炎	2	0.3%	2	0.3%
心停止	2	0.3%	1	0.2%
交通事故	2	0.3%	1	0.2%
心室細動	2	0.3%	0	
死亡	1	0.2%	2	0.3%
多臓器不全	1	0.2%	2	0.3%
心原性ショック	1	0.2%	1	0.2%
呼吸困難	1	0.2%	1	0.2%
心筋梗塞	1	0.2%	1	0.2%
敗血症	1	0.2%	1	0.2%
徐脈	1	0.2%	0	
脳ヘルニア	1	0.2%	0	
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	1	0.2%	0	
冠動脈不全	1	0.2%	0	
冠動脈閉塞	1	0.2%	0	
頭蓋脳損傷	1	0.2%	0	
深部静脈血栓症	1	0.2%	0	
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1	0.2%	0	
頭蓋内出血	1	0.2%	0	
低血糖症	1	0.2%	0	
低血圧	1	0.2%	0	
低酸素症	1	0.2%	0	
多発性外傷	1	0.2%	0	
処置後敗血症	1	0.2%	0	
敗血症性ショック	1	0.2%	0	
幹細胞移植	1	0.2%	0	
硬膜下血腫	1	0.2%	0	
心突然死	1	0.2%	0	
心室性頻脈	1	0.2%	0	
呼吸不全	0		2	0.3%
慢性右室不全	0		1	0.2%
虚血性大腸炎	0		1	0.2%
脱水	0		1	0.2%
下痢	0		1	0.2%
電解質失調	0		1	0.2%
血行動態不安定	0		1	0.2%
喀血	0		1	0.2%
血液量減少性ショック	0		1	0.2%
間質性肺疾患	0		1	0.2%
肺膿瘍	0		1	0.2%
肺移植	0		1	0.2%
肺移植拒絶反応	0		1	0.2%
壊死性大腸炎	0		1	0.2%
全身性硬化症	0		1	0.2%
嘔吐	0		1	0.2%

［5.3.5.1-2 p.1467 Table 15-199 を引用］

表 2.7.6.13.5.3-3 AC-065A303 試験で発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群（N=218）	
致死的転帰に至った重篤な有害事象発現例数	55	25.2%
肺動脈性肺高血圧症	24	11.0%
右室不全	19	8.7%
急性右室不全	5	2.3%
心肺不全	4	1.8%
心停止	3	1.4%
肺塞栓症	3	1.4%
敗血症	3	1.4%
心原性ショック	2	0.9%
突然死	2	0.9%
急性呼吸不全	1	0.5%
腎生検	1	0.5%
脳挫傷	1	0.5%
心臓性肝硬変	1	0.5%
心血管不全	1	0.5%
胸部不快感	1	0.5%
慢性呼吸不全	1	0.5%
慢性右室不全	1	0.5%
死亡	1	0.5%
播種性血管内凝固	1	0.5%
安楽死	1	0.5%
転倒	1	0.5%
胃腸出血	1	0.5%
血液量減少性ショック	1	0.5%
左室不全	1	0.5%
肺感染	1	0.5%
多臓器不全	1	0.5%
肺炎	1	0.5%
細菌性肺炎	1	0.5%
処置後出血	1	0.5%
肺水腫	1	0.5%
膿皮症	1	0.5%
心突然死	1	0.5%
上部消化管出血	1	0.5%

データカットオフまでの EOT+3 日後までに発現した重篤な有害事象

［5.3.5.1-2 p.1471 Table 15-201 を引用］

（2） 重篤な有害事象

AC-065A302 試験において発現した重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は、NS-304 群 43.8%（252/575 例）、プラセボ群 47.1%（272/577 例）で認められ、1.0%以上発現したのは、肺動脈性肺高血圧症、右室不全、肺炎、呼吸困難、失神、心房細動、胸痛、急性腎不全、気管支炎及び転倒であった（表 2.7.6.13.5.3-4）。そのうち 3 例以上で認められた因果関係が否定できない重篤な有害事象は、失神（NS-304 群 4 例、プラセボ群 3 例）であった。

AC-065A303 試験において発現した重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は、52.3%（114/218 例：NS-304/NS-304 群 36 例及びプラセボ/NS-304 群 78 例）認められた。10%以上の高頻度で発現した重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症 23.4%（51 例：15 例及び 36 例）及び右室不全 15.1%（33 例：10 例及び 23 例）であった（表 2.7.6.13.5.3-5）。そのうち複数例で認められた因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢 3 例であった。

重篤な有害事象一覧を 5.3.5.1-2 付録 16.2.7.4 項に、死亡例以外の発現症例の重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 付録　2.7.6.17.4.2 項に示す。

表 2.7.6.13.5.3-4 AC-065A302 試験中の重篤な有害事象
（致死的転帰を含む、NS-304 群で 2 例以上発現）（1/2）

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)	
重篤な有害事象発現例数	252	43.8%	272	47.1%
肺動脈性肺高血圧症	83	14.4%	127	22.0%
右室不全	34	5.9%	41	7.1%
肺炎	17	3.0%	25	4.3%
呼吸困難	17	3.0%	13	2.3%
失神	10	1.7%	20	3.5%
心房細動	7	1.2%	4	0.7%
胸痛	6	1.0%	6	1.0%
急性腎不全	6	1.0%	6	1.0%
気管支炎	6	1.0%	4	0.7%
喀血	5	0.9%	5	0.9%
腹痛	5	0.9%	4	0.7%
突然死	5	0.9%	4	0.7%
貧血	5	0.9%	3	0.5%
全身性エリテマトーデス	5	0.9%	1	0.2%
鼻出血	4	0.7%	4	0.7%
下気道感染	4	0.7%	4	0.7%
肺塞栓症	4	0.7%	3	0.5%
気道感染	4	0.7%	3	0.5%
上気道感染	4	0.7%	3	0.5%
肺感染	4	0.7%	2	0.3%
交通事故	4	0.7%	2	0.3%
転倒	3	0.5%	6	1.0%
心房粗動	3	0.5%	5	0.9%
末梢性浮腫	3	0.5%	4	0.7%
蜂巣炎	3	0.5%	3	0.5%
下痢	3	0.5%	3	0.5%
胃腸出血	3	0.5%	3	0.5%
低血圧	3	0.5%	3	0.5%
心肺不全	3	0.5%	1	0.2%
心カテーテル	3	0.5%	1	0.2%
胃炎	3	0.5%	1	0.2%
敗血症	3	0.5%	1	0.2%
敗血症性ショック	3	0.5%	1	0.2%
急性腎盂腎炎	3	0.5%	0	
心室細動	3	0.5%	0	
急性右室不全	2	0.3%	5	0.9%
心停止	2	0.3%	4	0.7%
心肺停止	2	0.3%	2	0.3%
慢性右室不全	2	0.3%	2	0.3%
脱水	2	0.3%	2	0.3%
嘔吐	2	0.3%	2	0.3%
うっ血性心不全	2	0.3%	1	0.2%
循環虚脱	2	0.3%	1	0.2%
深部静脈血栓症	2	0.3%	1	0.2%
電解質失調	2	0.3%	1	0.2%
検査	2	0.3%	1	0.2%
肺移植	2	0.3%	1	0.2%
動悸	2	0.3%	1	0.2%
失神寸前の状態	2	0.3%	1	0.2%
肺静脈閉塞性疾患	2	0.3%	1	0.2%
腎盂腎炎	2	0.3%	1	0.2%
上部消化管出血	2	0.3%	1	0.2%

表 2.7.6.13.5.3-4 AC-065A302 試験中の重篤な有害事象
（致死的転帰を含む、NS-304 群で 2 例以上発現）（2/2）

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)	
尿路感染	2	0.3%	1	0.2%
腹水	2	0.3%	0	
無力症	2	0.3%	0	
背部痛	2	0.3%	0	
白内障	2	0.3%	0	
子宮頚部上皮異形成	2	0.3%	0	
丹毒	2	0.3%	0	
頭痛	2	0.3%	0	
インフルエンザ	2	0.3%	0	
混合性結合組織病	2	0.3%	0	
筋肉痛	2	0.3%	0	
四肢痛	2	0.3%	0	
硬膜下血腫	2	0.3%	0	
一過性脳虚血発作	2	0.3%	0	
血管炎	2	0.3%	0	

EOT+7 日後までに発現した重篤な有害事象

［5.3.5.1-2 p.269 Table 12-8 を引用］

表 2.7.6.13.5.3-5 AC-065A303 試験中の重篤な有害事象（致死的転帰を含む、2 例以上発現）

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304/NS-304 群 (N=63)		プラセボ/NS-304 群 (N=155)		合計 (N=218)	
重篤な有害事象発現例数	36	57.1%	78	50.3%	114	52.3%
肺動脈性肺高血圧症	15	23.8%	36	23.2%	51	23.4%
右室不全	10	15.9%	23	14.8%	33	15.1%
肺炎	2	3.2%	5	3.2%	7	3.2%
急性右室不全	1	1.6%	4	2.6%	5	2.3%
失神	1	1.6%	4	2.6%	5	2.3%
気管支炎	1	1.6%	3	1.9%	4	1.8%
心肺不全	2	3.2%	2	1.3%	4	1.8%
下痢	1	1.6%	3	1.9%	4	1.8%
敗血症	2	3.2%	2	1.3%	4	1.8%
心房細動	1	1.6%	2	1.3%	3	1.4%
心停止	3	4.8%	0		3	1.4%
胃腸出血	2	3.2%	1	0.6%	3	1.4%
喀血	0		3	1.9%	3	1.4%
左室不全	1	1.6%	2	1.3%	3	1.4%
下気道感染	0		3	1.9%	3	1.4%
肺感染	2	3.2%	1	0.6%	3	1.4%
肺塞栓症	1	1.6%	2	1.3%	3	1.4%
発熱	1	1.6%	2	1.3%	3	1.4%
腹痛	1	1.6%	1	0.6%	2	0.9%
心房頻脈	0		2	1.3%	2	0.9%
うっ血性心不全	0		2	1.3%	2	0.9%
心原性ショック	1	1.6%	1	0.6%	2	0.9%
呼吸困難	1	1.6%	1	0.6%	2	0.9%
細菌性肺炎	0		2	1.3%	2	0.9%
慢性腎不全	1	1.6%	1	0.6%	2	0.9%
突然死	0		2	1.3%	2	0.9%
尿路感染	1	1.6%	1	0.6%	2	0.9%

［5.3.5.1-2 p.271 Table 12-9 を引用］

（3） 中止に至った有害事象

AC-065A302 試験において、中止に至った有害事象は NS-304 群 31.7%（182/575 例）、プラセボ群 37.1%（214/577 例）に発現した（表 2.7.6.13.5.3-6）。主にプロスタサイクリン関連有害事象及び基礎疾患の PAH に関連する重篤な有害事象（肺動脈性肺高血圧症、右室不全）であった。プロスタサイクリン関連有害事象は頭痛（NS-304 群 3.3%、プラセボ群 0.7%）、下痢（2.3%、0%）、悪心（1.7%、0.5%）、四肢痛（1.0%、0.3%）、筋肉痛（0.9%、0%）、浮動性めまい（0.7%、0.2%）、及び嘔吐（0.3%、0.2%）であり、プラセボ群よりも NS-304 群で発現率が高かった。

AC-065A303 試験において、中止に至った有害事象は 23.9%（52/218 例）で発現した（表 2.7.6.13.5.3-7）。このうち、14 例が NS-304/NS-304 群、38 例がプラセボ/NS-304 群であった。主な事象は肺動脈性肺高血圧症 8.7%（19 例： NS-304/NS-304 群 5 例及びプラセボ/NS-304 群 14 例）及び右室不全 4.6%（10 例：2 例及び 8 例）であった。

中止に至った有害事象一覧表を 5.3.5.1-2 付録 16.2.7.5 項に示す。

表 2.7.6.13.5.3-6 AC-065A302 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象（NS-304 群で 2 例以上発現）

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)	
投与中止に至った有害事象発現例数	182	31.7%	214	37.1%
肺動脈性肺高血圧症	78	13.6%	135	23.4%
頭痛	19	3.3%	4	0.7%
右室不全	14	2.4%	23	4.0%
下痢	13	2.3%	0	
悪心	10	1.7%	3	0.5%
呼吸困難	7	1.2%	10	1.7%
四肢痛	6	1.0%	2	0.3%
突然死	5	0.9%	1	0.2%
筋肉痛	5	0.9%	0	
腹痛	4	0.7%	1	0.2%
浮動性めまい	4	0.7%	1	0.2%
肺炎	3	0.5%	3	0.5%
無力症	3	0.5%	1	0.2%
全身性エリテマトーデス	3	0.5%	1	0.2%
背部痛	2	0.3%	2	0.3%
労作性呼吸困難	2	0.3%	2	0.3%
潮紅	2	0.3%	2	0.3%
急性腎不全	2	0.3%	2	0.3%
肺移植	2	0.3%	1	0.2%
嘔吐	2	0.3%	1	0.2%
肺静脈閉塞性疾患	2	0.3%	0	
交通事故	2	0.3%	0	
心室細動	2	0.3%	0	

中止に至った重篤な有害事象も含む

［5.3.5.1-2 p.273 Table 12-10 を引用］

表 2.7.6.13.5.3-7 AC-065A303 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304/NS-304 群 (N=63)		プラセボ/NS-304 群 (N=155)		合計 (N=218)	
投与中止に至った有害事象発現例数	14	22.2%	38	24.5%	52	23.9%
肺動脈性肺高血圧症	5	7.9%	14	9.0%	19	8.7%
右室不全	2	3.2%	8	5.2%	10	4.6%
敗血症	2	3.2%	1	0.6%	3	1.4%
急性右室不全	1	1.6%	2	1.3%	3	1.4%
急性呼吸不全	1	1.6%	0		1	0.5%
腎生検	1	1.6%	0		1	0.5%
心肺不全	1	1.6%	0		1	0.5%
胸部不快感	1	1.6%	0		1	0.5%
播種性血管内凝固	1	1.6%	0		1	0.5%
安楽死	1	1.6%	0		1	0.5%
胃腸出血	1	1.6%	0		1	0.5%
臓器不全	1	1.6%	0		1	0.5%
処置後出血	1	1.6%	0		1	0.5%
上部消化管出血	1	1.6%	0		1	0.5%
下痢	0		3	1.9%	3	1.4%
頭痛	0		3	1.9%	3	1.4%
呼吸困難	0		2	1.3%	2	0.9%
末梢性浮腫	0		2	1.3%	2	0.9%
四肢痛	0		2	1.3%	2	0.9%
失神	0		2	1.3%	2	0.9%
気管支肺炎	0		1	0.6%	1	0.5%
浮動性めまい	0		1	0.6%	1	0.5%
肺移植	0		1	0.6%	1	0.5%
多臓器不全	0		1	0.6%	1	0.5%
悪心	0		1	0.6%	1	0.5%
顎痛	0		1	0.6%	1	0.5%
細菌性肺炎	0		1	0.6%	1	0.5%
肺塞栓症	0		1	0.6%	1	0.5%
突然死	0		1	0.6%	1	0.5%
嘔吐	0		1	0.6%	1	0.5%

中止に至った重篤な有害事象も含む

［5.3.5.1-2 p.274 Table 12-11 を引用］

（4） 注目すべき有害事象（AC-065A302 試験）

1） 出血

「出血」に関連する有害事象[i)]の発現率は、NS-304 群 15.7%、プラセボ群 15.8%であり、高頻度に発現した有害事象は、鼻出血（NS-304 群 5.2%、プラセボ群 5.0%）及び喀血（2.4%、3.1%）であった。出血に関連する高度な有害事象は両群で 2.3%、重篤な有害事象はNS-304 群 3.8%、プラセボ群 3.5%で認められた。

被験者が抗血小板薬、NSAIDs、及び全身性コルチコステロイドのような交絡因子となる薬剤を併用／併用していなかった期間に従って、出血に関連する有害事象を解析した結果、交絡因子となる薬剤を併用していなかった期間中の出血に関連する有害事象の発現率は NS-304 群及びプラセボ群でそれぞれ 7.1%及び 10.7%であった。プラセボと比べて、NS-304 を経口抗凝固薬又は血小

[i)] MedDRA/SMQ「出血（臨床検査用語を除く）」又はMedDRA/SMQ「消化管の出血」に該当する有害事象

板凝集阻止薬と併用投与した場合に、NS-304 による出血イベントの全体発生率が上昇することは示唆されなかった。

2） 低血圧

「低血圧」に関連する有害事象 [ii]の発現率はNS-304 群 5.9%、プラセボ群 3.8%であった。MedDRA/PTの低血圧はNS-304 群 5.0%、プラセボ群 3.1%、起立性低血圧はNS-304 群 0.9%、プラセボ群 0.5%で発現した。高度の低血圧はNS-304 群 0.9%、プラセボ群 0.2%で報告された。両群において 4 例（0.7%）ずつに低血圧に関連する重篤な有害事象が発現した。

ベースライン時の併用薬又は新規併用薬として、PDE-5 阻害薬、ERA、リオシグアト、降圧薬及び利尿薬のような交絡因子となる薬剤を併用／併用していない被験者ごとに低血圧に関連する有害事象を解析した結果、NS-304 群、プラセボ群のいずれも、低血圧に関連する有害事象を発現したすべての被験者が交絡因子となる薬剤を併用していた。

3） 眼障害

「眼障害」に関連する有害事象 [iii]の発現率はNS-304 群 11.0%、プラセボ群 8.0%であった。この差は主に眼痛の有害事象（NS-304 群 1.6%、プラセボ群 0.3%）によって生じたものであった。網膜血管障害に関連する眼障害の有害事象の発現率はNS-304 群とプラセボ群で同等であり、NS-304 群で、動脈硬化性網膜症、網膜動脈攣縮、及び網膜変性が各 1 例（0.2%）、プラセボ群で、網膜血管障害及び網膜症が各 1 例（0.2%）であった。視力障害に関連する有害事象の発現率はNS-304 群とプラセボ群で同等であり、霧視（両群とも 0.9%）、視力低下（両群とも 0.7%）、及び一過性視力低下（0.2%、0%）が報告された。いずれの治療群においても、眼障害の有害事象の大半が軽度又は中等度であった。NS-304 群の 2 例（0.3%）で高度の眼痛が認められた。重篤であった眼障害の有害事象はNS-304 群でのみ 3 例（0.5%）に認められた。そのうち 1 例（黄斑症・霧視）は治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定されなかった。

眼科サブスタディにおいて、NS-304 群では、ベースライン後に新たな眼底検査所見は報告されず、既存の網膜動脈の蛇行の悪化も報告されなかった。眼科サブスタディの結果から、眼科安全性評価委員会は、NS-304 群で眼に関連する有害な作用がプラセボ群より増加するというエビデンスは認められなかったと評価した。

4） プロスタサイクリン関連有害事象

「プロスタサイクリン関連有害事象」[iv]の発現率は、NS-304 群では用量調節期 86.6%（441/509 例）及び用量維持期 72.1%（367/509 例）、プラセボ群では 51.8%（263/508 例）及び 46.9%（238/508 例）であり、いずれの治療群においても期間の短い用量調節期（12 週）の方が期間の長い用量維持期（約 58 週）より発現率が高かった（表 2.7.6.13.5.3-8）。

---

ii) MedDRA/PTの外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、平均動脈圧低下、起立性低血圧、処置による低血圧

iii) MedDRA/SOC「眼障害」又はMedDRA/SMQ「網膜障害」に該当する有害事象

iv) MedDRA/PTの顎痛、顎関節症候群、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛、潮紅、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、浮動性めまい

重篤として報告されたプロスタサイクリン関連有害事象の発現率は、いずれの治療群においても低く、下痢（各群 0.5%）、嘔吐（各群 0.3%）、頭痛、筋肉痛、及び四肢痛（NS-304 群で各 0.3%、プラセボ群で各 0%）が報告された。NS-304 群において、致死的転帰に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は認められなかった。

用量調節期中（投与 12 週目まで）に発現した治験薬の用量減量又は投与中止に至った有害事象を NS-304 用量別に解析したところ、800 μg 1 日 2 回投与までの用量で、頭痛、下痢、顎痛及び悪心の発現率に用量依存性が認められたが、800 μg を超える用量では発現率は安定化すると思われた。

表 2.7.6.13.5.3-8　AC-065A302 試験の用量調節期と用量維持期別のプロスタサイクリン関連有害事象

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群		プラセボ群	
	用量調節期（N=509）	用量維持期（N=509）	用量調節期（N=508）	用量維持期（N=508）
プロスタサイクリン関連有害事象の発現例数	441 (86.6%)	367 (72.1%)	263 (51.8%)	238 (46.9%)
頭痛	328 (64.4%)	203 (39.9%)	144 (28.3%)	99 (19.5%)
下痢	182 (35.8%)	151 (29.7%)	62 (12.2%)	67 (13.2%)
悪心	148 (29.1%)	100 (19.6%)	65 (12.8%)	51 (10.0%)
顎痛	134 (26.3%)	105 (20.6%)	20 (3.9%)	20 (3.9%)
筋肉痛	76 (14.9%)	48 (9.4%)	24 (4.7%)	16 (3.1%)
四肢痛	73 (14.3%)	66 (13.0%)	26 (5.1%)	31 (6.1%)
嘔吐	72 (14.1%)	39 (7.7%)	21 (4.1%)	28 (5.5%)
潮紅	57 (11.2%)	52 (10.2%)	19 (3.7%)	16 (3.1%)
浮動性めまい	50 (9.8%)	53 (10.4%)	42 (8.3%)	58 (11.4%)
関節痛	37 (7.3%)	47 (9.2%)	25 (4.9%)	27 (5.3%)
筋骨格痛	14 (2.8%)	11 (2.2%)	3 (0.6%)	10 (2.0%)
顎関節症候群	3 (0.6%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)

用量調節期と用量維持期のいずれにおいても投与された被験者を対象とした。
用量調節期：投与開始から投与後 87 日目（又は中止日）まで、用量維持期：投与後 88 日目から最終投与日まで

［5.3.5.1-2 p.286 Table 12-16 を引用］

5）　その他

a)　貧血及びヘモグロビン減少

「貧血及びヘモグロビン減少」に関連する有害事象[v)]の発現率はNS-304 群 10.4%、プラセボ群 8.0%であった。

重篤な貧血は NS-304 群 1.0%、プラセボ群 0.5%に認められた。NS-304 群の重篤な貧血 6 例のうち、3 例は出血の状況下で報告され、2 例ではベースラインにおいてヘモグロビン値が低かった。貧血により投与を中止した被験者はいなかった。輸血は両群ともに 14 例に報告された。

交絡因子となる薬剤（ERA 及び／又は抗血栓薬）を投与していない期間中の被験者における貧血の発現率は NS-304 群 6.1%、プラセボ群 4.3%、交絡因子となる薬剤を投与中の被験者における貧血の発現率は NS-304 群 10.6%、プラセボ群 8.3%であった。ベースライン後のいずれかの時点において<100 g/L の著しいヘモグロビン減少が、NS-304 群 8.8%、プラセボ群 5.0%で認められた。<80 g/L のより重度の減少は NS-304 群 1.3%、プラセボ群 0.7%で認められた（表 2.7.6.13.5.4-1）。

v) MedDRA/PTの貧血、鉄欠乏性貧血、汎血球減少症、出血性貧血、小球性貧血、正色素性正球性貧血、低色素性貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、骨髄異形成症候群

ベースラインにおいて、NS-304 群 11.3%及びプラセボ群 11.1%で貧血に関連する事象が既往歴又は合併症として報告されていた。ヘモグロビン濃度に対する NS-304 の影響は否定できないが、貧血に関連する有害事象によって治験薬の投与が中止された被験者はいなかったことから、その影響は臨床上許容できると考えられた。

b) 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症（MedDRA/PT）及びバセドウ病（MedDRA/PT）は、NS-304 群でのみ 9 例（1.6%）認められた。そのうち 7 例（1.2%）は軽度であり、2 例（0.4%）は中等度であった。NS-304 群では多くの来院時に、ベースラインと比べて甲状腺刺激ホルモン（TSH）の軽度低下（ベースライン中央値 2.5 MU/L から最大 0.3 MU/L 低下）が観察されたが、プラセボ群ではほとんど変化しなかった。トリヨードサイロニン（T_3）及びサイロキシン（T_4）の変動は認められなかった。ベースラインにおいて既往歴として、甲状腺機能低下症が NS-304 群 11.8%及びプラセボ群 11.7%、甲状腺腫が 2.4%及び 1.9%、甲状腺機能亢進症が 1.9%及び 1.2%、バセドウ病が 0.4%及び 0.2%で認められた。

c) 悪性腫瘍

悪性腫瘍の有害事象は NS-304 群 1.9%（11 例 14 件）、プラセボ群 0.7%（4 例 4 件）に報告された。いずれの事象も治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。NS-304 群において、悪性腫瘍の有害事象に関して、悪性腫瘍の細胞株又は腫瘍タイプ、発現時期について特異的パターンは認められなかった。

d) 腎障害

MedDRA/SOC「腎および尿路障害」は NS-304 群 8.0%、プラセボ群 5.0%に報告された。NS-304 群で高頻度に報告されたのは急性腎不全 2.4%、腎機能障害 0.7%及び腎不全 0.5%であった。プラセボ群ではそれぞれ、1.2%、0%及び 0.7%であった。重篤な急性腎不全は各群 1.0%、重篤な腎不全は各群 0.2%に報告された。いずれの治療群においても、ベースラインから定期的来院までにクレアチニンクリアランスの平均値の低下が観察され、プラセボ群の方が影響は著明であった。クレアチニンの著しい増加［>1.5×基準値上限（ULN）又は 1.5×ベースライン値（BL）］は NS-304 群 5.4%、プラセボ群 6.0%に報告され、各群のそれぞれ 1 例でクレアチニンは>3×ULN 又は 3×BL まで増加した（表 2.7.6.13.5.4-2）。ベースラインにおいて、NS-304 群 10.3%及びプラセボ群 13.1%で既往歴又は合併症として腎及び尿路障害が報告されていたことは重要であり、これは PAH や関連する結合組織病疾患においてこれらのイベントの発現率が高いことを反映するものである。

e) 肝障害

MedDRA/SOC「肝胆道系障害」は NS-304 群 5.0%、プラセボ群 3.5%に報告された。

そのうち、高ビリルビン血症は NS-304 群 0.7%（4 例）、プラセボ群 0.2%（1 例）で発現したが、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。また、重篤又は治験薬の投与中止に至った高ビリルビン血症の有害事象は報告されなかった。

2.7.6.13.5.4 臨床検査値

（1） 臨床検査値

AC-065A302 試験では、ベースラインから定期的来院までの変化量の平均値は、ヘモグロビンでは NS-304 群で -3.4～-0.6 g/L、プラセボ群で -0.6～3.0 g/L、血小板数では NS-304 群で 3.1～9.7 GI/L、プラセボ群で -4.6～2.2 GI/L であった。いずれの治療群においても、ヘマトクリット、赤血球数、及び白血球数の平均値にベースラインからの変化は認められなかった。

ベースライン後のいずれかの時点において<100 g/L の著しいヘモグロビン減少が、NS-304 群 8.8%、プラセボ群 5.0%で認められた。<80 g/L のより重度の減少は NS-304 群で 1.3%、プラセボ群で 0.7%であった（表 2.7.6.13.5.4-1）。

AC-065A303 試験では、<100 g/L の著しいヘモグロビン減少は 8.8%（15/170 例）で報告された。

表 2.7.6.13.5.4-1 AC-065A302 試験で発現した血液学的検査値異常

		NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)	
ヘモグロビン	< 80 g/L	7 / 555	1.3%	4 / 563	0.7%
	< 100 g/L	49 / 555	8.8%	28 / 563	5.0%
	> 最大値 (ULN, BL)+ 20 g/L	4 / 555	0.7%	9 / 563	1.6%
	> 最大値(ULN, BL)+ 40 g/L	0 / 555		0 / 563	
ヘマトクリット	< 0.20	0 / 555		0 / 563	
	< 0.28（女性）,< 0.32（男性）	19 / 555	3.4%	11 / 563	2.0%
	> 0.55（女性）,> 0.6（男性）	17 / 555	3.1%	18 / 563	3.2%
	> 0.65	0 / 555		5 / 563	0.9%
血小板	<50 GI/L	4 / 553	0.7%	3 / 562	0.5%
	<75 GI/L	13 / 553	2.4%	17 / 562	3.0%
	> 600 GI/L	0 / 553		0 / 562	
	> 999 GI/L	0 / 553		0 / 562	
白血球	< 2.0 GI/L	5 / 555	0.9%	1 / 561	0.2%
	< 3.0 GI/L	28 / 555	5.0%	11 / 561	2.0%
	> 20.0 GI/L	6 / 555	1.1%	0 / 561	
	> 100.0 GI/L	0 / 555		0 / 561	

ULN：基準値上限、 BL：ベースライン

［5.3.5.1-2 p.300 Table 12-19 を引用］

AC-065A302 試験において、いずれの群においても、肝機能に関する臨床検査データのベースラインからの経時的平均変化量は概ね小さかった。>3×ULN のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加は NS-304 群 0.4%、プラセボ群 1.1%に認められ、>5×ULN の ALT 増加はプラセボ群でのみ 0.7%に認められた。>2×ULN の総ビリルビン増加は NS-304 群 2.9%、プラセボ群 5.7%に認められた（表 2.7.6.13.5.4-2）。

AC-065A303 試験では、>5×ULN の ALT 増加が 2 例、うち 1 例では >5×ULN のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加も認められた（いずれも AC-065A302 試験でプラセボ群）。また、>2×ULN の総ビリルビン増加は 7.3%（12/164 例）に認められた。

表 2.7.6.13.5.4-2 AC-065A302 試験で発現した生化学的検査値異常

		NS-304 群（N=575）		プラセボ群（N=577）	
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	> 3×ULN	2 / 554	0.4%	6 / 564	1.1%
	> 5×ULN	0 / 554		4 / 564	0.7%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	> 3×ULN	2 / 554	0.4%	6 / 563	1.1%
	> 5×ULN	0 / 554		3 / 563	0.5%
アルカリフォスファターゼ	> 2.5×ULN	3 / 554	0.5%	5 / 564	0.9%
	> 5×ULN	0 / 554		0 / 564	
総ビリルビン	> 2×ULN	16 / 554	2.9%	32 / 564	5.7%
	> 5×ULN	0 / 554		3 / 564	0.5%
クレアチニン	> 1.5×ULN 又は 1.5×BL	30 / 554	5.4%	34 / 564	6.0%
	> 3×ULN 又は 3×BL	1 / 554	0.2%	1 / 564	0.2%
ナトリウム	< 130 mmol/L	6 / 554	1.1%	8 / 564	1.4%
	> 150 mmol/L	4 / 554	0.7%	4 / 564	0.7%
	> 155 mmol/L	1 / 554	0.2%	1 / 564	0.2%
カリウム	< 3.0 mmol/L	14 / 554	2.5%	8 / 563	1.4%
	< 3.2 mmol/L	30 / 554	5.4%	28 / 563	5.0%
	> 5.5 mmol/L	22 / 554	4.0%	16 / 563	2.8%
	> 6.0 mmol/L	8 / 554	1.4%	7 / 563	1.2%
アルブミン	< 20 g/L	1 / 554	0.2%	0 / 564	
	< 30 g/L	6 / 554	1.1%	5 / 564	0.9%

ULN：基準値上限、 BL：ベースライン

［5.3.5.1-2 p.304 Table 12-20 を引用］

（2） 甲状腺マーカー及び骨代謝マーカー

AC-065A302 試験のいずれの治療群においても、T_3 及び T_4 値の平均値のベースラインから定期的来院までの変化量は著明でなかった。TSH の中央値については、NS-304 群の多くの来院時で、ベースラインからのわずかな減少（ベースラインの中央値 2.5 MU/L から最大 0.3MU/L 低下）が観察されたが、プラセボ群では、明らかな変化は認められなかった。

また、AC-065A302 試験のいずれの治療群においても、骨型アルカリフォスファターゼ及び C 末端架橋テロペプチドのベースラインからの変化量の平均値に、一貫した傾向は認められなかった。

2.7.6.13.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

AC-065A302 試験において平均収縮期及び拡張期血圧、並びに平均血圧に関して、ベースラインから定期的来院時までの変化量はきわめて小さく、群間でほぼ同じであった。

収縮期血圧 90 mmHg 未満の発現率は、NS-304 群 9.7%、プラセボ群 6.7%であった。ベースライン値からの 40 mmHg を超える収縮期血圧低下は NS-304 群 2.3%及びプラセボ群 3.0%で報告された（表 2.7.6.13.5.5-1）。いずれの低下もベースライン後のいずれかの時点で発現し、経時的に一貫した低下は認められなかった。

NS-304 群において、投与 30 ヵ月目に、プラセボ群との最大平均差 1.8 kg までの体重の漸減が観察された。有害事象として報告された体重減少は、NS-304 群 3.0%、プラセボ群 1.4%であった。

AC-065A303 試験において、AC-065A302 試験と同様に、ベースラインから予定来院までに平均収縮期血圧及び拡張期血圧、平均血圧及び心拍数のわずかな変動が観察された。14.3%の被験者で

90 mmHg 未満の収縮期血圧が観察された。ベースラインからの 40 mmHg を超える収縮期血圧低下及び 20 mmHg を超える拡張期血圧低下は、それぞれ 3.6%及び 16.8%認められた。

表 2.7.6.13.5.5-1 AC-065A302 試験で発現した血圧低下

	NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)	
収縮期血圧 ＜90 mmHg	54 / 554	9.7%	38 / 565	6.7%
拡張期血圧 ＜50 mmHg	18 / 554	3.2%	22 / 565	3.9%
収縮期血圧の低下幅 ＞40 mmHg	13 / 554	2.3%	17 / 565	3.0%
拡張期血圧の低下幅 ＞20 mmHg	92 / 554	16.6%	74 / 565	13.1%

［5.3.5.1-2 p.309 Table 12-21 を引用］

（2） 標準 12 誘導心電図

AC-065A302 試験において、12 ヵ月目にセレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} にそれぞれ相当する投与後 2 時間と 4 時間に心電図検査を行った。いずれの治療群においても、平均心拍数及び QTcF に関して、投与前から投与後 2 時間及び 4 時間までに認められた変化はほぼ同程度であった。全体的に、心電図に著明な変化は認められなかった。また、>450 ms、>480 ms、及び>500 ms までの QTcF 延長の発現率は NS-304 群の方がプラセボ群より低かった（表 2.7.6.13.5.5-2）。

心電図異常所見は NS-304 群 67.1%、プラセボ群 72.4%で報告された（表 2.7.6.13.5.5-3）。最も高頻度で報告された心電図異常は、不完全右脚ブロックであった（NS-304 群 18.4%、プラセボ群 22.7%）。QT 延長は NS-304 群 7.1%、プラセボ群 10.4%に認められた。

表 2.7.6.13.5.5-2 AC-065A302 試験において発現したQTcF延長

		NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)	
QTcF 最大値	≦450 ms	287 /551	52.1%	263 /563	46.7%
	>450 ms	264 /551	47.9%	300 /563	53.3%
	>480 ms	47 /551	8.5%	76 /563	13.5%
	>500 ms	11 /551	2.0%	24 /563	4.3%
QTcF ベースラインからの最大変化量	変化量≦30 ms	443 /537	82.5%	424 /540	78.5%
	変化量 >30 ms	94 /537	17.5%	116 /540	21.5%
	変化量 >60 ms	6 /537	1.1%	10 /540	1.9%
QTcF 最大値及びベースラインからの最大変化量	測定値 >450 ms 及び変化量 >30 ms	66 /537	12.3%	79 /540	14.6%
	測定値 >450 ms 及び変化量 >60 ms	6 /537	1.1%	8 /540	1.5%
	測定値≦450 ms 又は変化量≦30 ms	471 /537	87.7%	461 /540	85.4%

［5.3.5.1-2 p.311 Table 12-22 を引用］

表 2.7.6.13.5.5-3 AC-065A302 試験で認められた心電図異常所見

	NS-304 群（N=575）		プラセボ群（N=577）	
心電図異常所見の発現例数	386	67.1%	418	72.4%
不完全右脚ブロック	106	18.4%	131	22.7%
非特異的 ST-T 変化	72	12.5%	70	12.1%
第一度房室ブロック	69	12.0%	74	12.8%
右脚ブロック	66	11.5%	60	10.4%
洞性頻脈	65	11.3%	51	8.8%
T 波異常	58	10.1%	48	8.3%
心室性期外収縮	57	9.9%	63	10.9%
洞調律	57	9.9%	49	8.5%
上室性期外収縮	42	7.3%	49	8.5%
QT 延長	41	7.1%	60	10.4%
心室内誘導障害	34	5.9%	26	4.5%
右室肥大	26	4.5%	32	5.5%
洞性徐脈	15	2.6%	20	3.5%
PQ 短縮	14	2.4%	9	1.6%
右房拡大	13	2.3%	16	2.8%
T 波逆転	9	1.6%	3	0.5%
心房粗動 及び/ 又は心房細動	8	1.4%	11	1.9%
洞房ブロック	7	1.2%	6	1.0%
上室性頻脈	6	1.0%	11	1.9%
ペースメーカー調律	5	0.9%	7	1.2%
右軸偏位	5	0.9%	3	0.5%
左脚ブロック	3	0.5%	1	0.2%
他の所見	3	0.5%	1	0.2%
ST 部分下降	3	0.5%	1	0.2%
両側性脚ブロック	3	0.5%	0	
左脚前枝ヘミブロック	2	0.3%	4	0.7%
洞性不整脈	2	0.3%	1	0.2%
心室性頻脈	1	0.2%	1	0.2%
完全房室ブロック	1	0.2%	0	
モービッツ I 型第二度房室ブロック	1	0.2%	0	
接合部頻脈	1	0.2%	0	
結節性調律	0		3	0.5%
不完全左脚ブロック	0		2	0.3%
U 波	0		2	0.3%
左軸偏位	0		1	0.2%
左室肥大	0		1	0.2%
非特異的 Q 波	0		1	0.2%
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0		1	0.2%

［5.3.5.1-2 p.1979 Table 15-278 を引用］

2.7.6.13.6 結論

AC-065A302 試験の成績から、PAH 治療薬の併用有無に関わらず、NS-304 は 1600 μg 1 日 2 回又は個々の最大耐用量の投与で、プラセボと比較して、MM イベントのリスクを有意に低下させることが明らかになった。また、この治療効果は、結合組織病に伴う PAH 患者や ERA 及び PDE-5 阻害薬の 2 剤併用中の患者においても認められた。

安全性プロファイルは主に IP 受容体に対する NS-304 の薬理作用に基づき説明することができ、ベネフィットを上回るような重大なリスクは認められなかった。

2.7.6.14　国内第II相：PAH患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065A201）

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.14.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.14.1-1 に示す。

表 2.7.6.14.1-1　試験方法

試験の標題： 肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する NS-304（セレキシパグ）の有効性、安全性及び薬物動態の検討試験（中間報告書）
試験番号：AC-065A201
試験責任医師： [redacted]（[redacted]病院　呼吸器内科准教授）他、計 26 名
試験実施施設：[redacted]病院　他、計 26 施設
試験期間： 20[redacted] 年（平成[redacted] 年）[redacted]月[redacted]日（最初の患者の初回来院日）～試験継続中* *カットオフ日：20[redacted]年（平成[redacted] 年）[redacted]月[redacted] 日
開発のフェーズ：第 II 相
目的： 【主目的】 PAH 患者において安静時肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変動を指標として NS-304 の有効性を検討する。 【副次目的】 PAH 患者における以下指標のベースラインからの変動を検討する。 ・PVR 以外の肺血行動態パラメータ ・6 分間歩行距離（6MWD）及び Borg 呼吸困難指数 ・WHO 機能分類クラス ・NT-proBNP 濃度 セレキシパグとその代謝物（MRE-269 及び MRE-269 のグルクロン酸抱合体 MRE-6001）の薬物動態を検討する。また、安全性及び忍容性を検討する。 【探索的目的】 PAH 患者において臨床症状の悪化までの時間、血管内皮機能マーカーに対する NS-304 の影響を検討する。
試験デザイン：多施設共同、オープンラベル 試験デザインを図 2.7.6.14.1-1 に示す。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　30 例 同意取得例数　46 例 投与例数　37 例 有効性解析対象例数　33 例（PPS）、37 例（ATS） 安全性解析対象例数　37 例（SS） 被験者数の設定根拠： PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（試験番号 NS-304/-02）における NS-304 投与群の投与前後の PVR 推移（平均値：-168.1 dyn·sec/cm^5、標準偏差：241.6）から、群内比較として、リサンプリング法によるシミュレーションを行った結果、Wilcoxon の符号付順位検定により検出力 90%で有意差を見出すために必要な症例数は 25 例となった。特定の平均値と標準偏差を設定

し、症例数を 25 例とした際の検出力を以下に示す。いずれの条件下でも検出力は低下するものの、少なくとも 25 例とした場合、検出力 50%は確保できている。以上より、脱落例及び実施可能性を勘案し、30 例を目標症例数とした。

【症例数を 25 例に固定した場合の検出力】

SD	Mean		
	-120.0	-140.0	-168.1
241.6	64.92	77.33	90.64
260.0	58.98	72.34	86.24
280.0	53.20	65.67	80.40

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

肺動脈性肺高血圧症

【選択基準】

1) 肺高血圧症のダナポイント分類 Group 1 のうち、以下に該当する WHO 機能分類クラス I～IV の患者

・特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）
・遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）
・薬物又は毒物誘発性肺高血圧症
・以下の疾患に関連する肺動脈性肺高血圧症
  a. 結合組織病
  b. 先天性心疾患（すべてのベースライン検査実施時にシャント修復術から 1 年以上経過していること）
  c. HIV 感染症

2) 以下の基準に従って PAH の診断が右心カテーテル検査により確定された患者

・安静時平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上
・肺毛細血管楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 未満

3) 右心カテーテル検査による PVR のベースライン値が 400 dyn·sec/cm5 を超えている患者。血行動態測定時期は、以下のすべての条件を満たすこと：

・治験薬投与開始前 30 日以内
・以下の併用制限薬又は併用禁止薬を中止した上で、治験薬を服用する場合は以下に示す適切な washout 期間が経過した後
  a. エンドセリン受容体拮抗剤（ERA）、ホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害剤：4 週間以上
  b. PGI_2：4 週間以上
  c. ベラプロストナトリウム：1 週間以上
・ERA 及び/又は PDE-5 阻害剤を併用している患者では、右心カテーテルによる血行動態測定に際して以下に示す時間での服用を許容した；
  a. シルデナフィルは右心カテーテル検査の少なくとも 4-6 時間前に投与することとした。（すなわち、短期的影響を除いた）
  b. ボセンタン、アンブリセンタン、タダラフィル又はカルシウム拮抗剤は検査日に通常の時間に投与することとした。

4) 同意取得時 18 歳以上の患者

5) 性別：不問

妊娠する可能性のある女性については、投与前の妊娠検査が陰性であり、治験期間及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は避妊し、確実な避妊方法を用いることに同意した患者。なお妊娠する可能性がない女性患者の定義を閉経後の女性（1 年以上無月経の女性、不妊又は不妊処置を実施した女性）とした。

6) 治験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意文書を入手できた患者（未成年の場合、本人及び代諾者）

【除外基準】

1) 肺高血圧症のダナポイント分類 Group 2～5 に該当する者あるいは Group 1 のうち選択基準 1）に該当しない者
2) 既に肺血流シンチグラムが行われている場合、その所見により CTEPH と診断された患者
3) 中～重度の閉塞性肺疾患：1 秒量（FEV1）/努力肺活量（FVC）が 0.7 未満
4) 中～重度の拘束性肺疾患：全肺気量（TLC）が予測値の 70%未満
5) 狭心症や間欠性跛行等、治験の要件（特に 6 分間歩行試験）上、支障となる急性又は慢性障害（呼吸困難を除く）を有する患者
6) 精神障害、依存症、その他の疾患により同意が得られない患者あるいは本治験の必要条件が満たせない患者
7) 余命が 1 年未満と判断される疾病を有する患者
8) 中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh クラス B 又は C）
9) 中等度以上の腎障害を有する患者［血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL（221 μmol/L）以上］
10) 妊娠又は授乳中の患者
11) 治験薬投与開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた、又は治験期間中に投与を受ける予定の患者
12) 過去に NS-304 の投与を受けた患者
13) 治験薬投与開始前 4 週間以内に PGI_2 及びその誘導体の投与（ただし、ベラプロストナトリウムについては 1 週間以内とする。なお、治療薬の血管反応性を調べるためのカテーテル処置中の急性投与、投与開始 1 週間以上前で、かつ 3 日間以内の一時的な投与は除く）を受けた患者
14) 製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者
15) 治験責任（分担）医師が、その他不適当と判断した患者

被験薬：

被験薬	剤形	含量	ロット
NS-304 錠 200 μg	錠剤	1 錠中セレキシパグ 200 μg 含有	S-200-(8)、S-200-(9)、S-200-(13)、S-200-(14)、S-200-(15)、S-200-(16) 、S-200-(20)

用法・用量：

NS-304 1 回 200～1600 μg を 1 日 2 回食後に経口投与した。1 日 2 回の投与間隔は最低でも 6 時間空けた。以下に規定したとおり、1 回 200 μg から最大 1600 μg まで被験者ごとに個別に漸増した。

増量期間［Visit 2（投与開始日）～Visit 5（投与 12 週目±7 日）］

NS-304 として 1 回 200 μg 1 日 2 回から投与を開始し、被験者の忍容性を確認しながら 3 日（6 回）以上投与し、問題がなければ 1 回 400 μg 1 日 2 回に増量した。その後、同様に、忍容性を確認しながら問題がなければ 600、800 μg 1 日 2 回に増量し、3 日間以上投与した。

1000、1200、1400 及び 1600 μg 1 日 2 回への増量は、各用量を 7 日（14 回）以上投与し、忍容性に問題がなければ 1 回量として 200 μg ずつ増量した。1 回 1000 μg 以上への増量は、被験者を増量日から 2 泊 3 日以上入院させて行った。

治験責任（分担）医師は、入院又は来院での診察により被験者の忍容性を確認しながら慎重に増量し、可能な限り 1 回最高用量 1600 μg まで増量することとした。増量中、忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、減量を行うことができることとした。減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師が再増量が適切と判断した場合は、再増量できることとした。なお、減量を必要とする副作用が発現した場合、減量後にさらなる副作用が発現する可能性があることから、再増量するまでに 8 日（16 回）以上の間隔を置き、忍容性に問題がないことを確認することとした。

維持用量投与期間［Visit 5（投与 12 週目±7 日）～Visit 6（投与 16 週目±7 日）］

投与 12 週目（±7 日）までに各被験者に対する維持用量を決定し、投与 16 週目（±7 日）までの間は 4 週間以上維持用量を投与した。

維持用量投与期間中は基本的に同一用量を継続するものとしたが、有害事象により維持用量による投与継続が困難であると治験責任（分担）医師が判断した場合は減量を行うことができることとした。

投与量を調節した後、減量の理由が解消され次第、治験責任（分担）医師は、維持用量に達するよう努力を行うが、再増量までに 8 日（16 回）以上の間隔を置き、忍容性に問題がないことを確認することとした。

長期投与期間［Visit 6（投与 16 週目±7 日）-Visit 50（投与 192 週目±7 日）］

Visit 6 の完了後も各被験者の維持用量にて NS-304 の投与を継続するが、治験責任（分担）医師により増量が適切と判断された場合は、1 回 1600 μg を上限として増量することができることとした。忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、減量を行うことができることとした。減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師により再増量が適切と判断された場合は、再増量することができることとした。いかなる時点における増量も前述した方法に準じた。

治療期間：増量期間 12 週間、維持用量投与期間 4 週間、長期投与期間 176 週間（計 192 週間）

前治療及び併用療法：

併用制限薬

ERA、PDE-5 阻害剤及びカルシウム拮抗剤の併用は可能であるが、その場合いずれも治験薬投与開始の 90 日以上前から治験薬投与期間を通して一定用量を投与することとした。

併用禁止薬・併用禁止療法

スクリーニング時から試験期間中、以下の薬剤の併用を禁止した。

1） PGI_2 及びその誘導体
2） 開発中の薬剤

スクリーニング時から試験期間中、以下の療法の併用を禁止した。

1）開発中の医療用器具の使用
2）肺移植
3）心房中隔裂開術

観察・検査項目及び時期：

下記の項目を観察・検査した。

有効性 ：肺血行動態（右心カテーテル検査）、6 分間歩行距離 / Borg 呼吸困難指数、肺高血圧症の WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度、血管内皮機能マーカー、臨床症状の悪化

薬物動態 ：セレキシパグ及びその代謝物（MRE-269 及びそのグルクロン酸抱合体 MRE-6001）の血漿中濃度の測定［採血：初回投与（Visit2）の直前及び投与後 2.5、4、6、8 時間、16 週目投与（Visit6）の直前及び投与後 2.5、4、6、8 時間］

安全性 ：有害事象、臨床検査（骨代謝マーカー、甲状腺機能マーカー含む）、バイタルサイン、12 誘導心電図、妊娠検査、眼底検査

評価項目：

(1) 有効性

主要評価項目

投与 16 週目の安静時 PVR のベースラインからの変動

副次評価項目

・投与 16 週目の肺血行動態［安静時の平均右房圧（mRAP）、平均肺動脈圧（mPAP）、心拍出量（CO）、心係数（CI）、肺血管抵抗係数（PVRI）、全肺血管抵抗（TPR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）］のベースラインからの変動

・投与 16 週目の 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変動

・投与 16 週目の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・投与 16 週目の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変動

探索的評価項目
・以下に定義するいずれかの項目が最初に発現するまでの時間
－死亡（原因不問）
－PAH の悪化による入院
－肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH の悪化
－PAH の悪化による非経口の PGI_2 又は長期酸素療法の開始
－2 週間以内に実施された 6 分間歩行距離のうち 2 回以上においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められ、かつ WHO 機能分類クラスが悪化した場合（Visit 1 において WHO 機能分類クラス II 又は III の患者）
－2 週間以内に実施された 6 分間歩行距離のうち 2 回以上においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められ、PAH 治療剤の追加が必要になった場合（Visit 1 において WHO 機能分類クラス III 又は IV の患者）
・投与 16 週目以降の血管内皮機能マーカーのベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変動

(2) 薬物動態
初回投与後、投与 16 週目のセレキシパグ及び代謝物（MRE-269 及び MRE-269 のグルクロン酸抱合体 MRE-6001）の血漿中濃度

(3) 安全性
・治験薬最終投与 3 日後までの有害事象
・治験薬最終投与 3 日後までの重篤な有害事象
・治験薬投与中止症例の有害事象
・骨代謝マーカーと甲状腺機能マーカーを含む臨床検査値のベースラインから各測定時点の変動
・バイタルサインのベースラインから各測定時点の変動
・12 誘導心電図のベースラインから各測定時点の変動

* 中間報告書では、治験薬投与 16 週目までの有効性（主要評価項目及び副次評価項目）・薬物動態、及びカットオフまでの有効性（探索的評価項目）・安全性を解析した。中止した被験者では、最終投与後 3 日目までに発現した有害事象を含めた。

統計手法：

(1) 解析対象集団
All-treated set（ATS）：治験薬の投与（少なくとも 1 回）を受けた被験者
Safety set（SS）：治験薬の投与（少なくとも 1 回）を受け、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回受けた被験者
Per-protocol set（PPS）：ATS のうち、治験薬が主要評価項目に与えた効果を評価する上で支障となり得る治験実施計画書からの逸脱がない被験者

(2) 有効性
1) 主要評価項目
主要解析は、PPS を対象とし、投与 16 週目の PVR のベースラインからの変化量について、Wilcoxon 符号付順位検定を行った。第 1 種過誤レベルを両側 0.05 とした。投与後のデータが欠測している例や補完された例はこの解析から除外した。統計的多重性は考慮しなかった。また、維持用量[a]別に PVR の変化を解析した。

a：有効性評価期間において主要評価項目（PVR）測定日前 4 週間に治験薬の用量が維持された（変更がなかった）場合の 1 日投与量（μg）を維持用量と定義した。有効性評価期間に右心カテーテル検査が実施されなかった場合も、有効性評価期間終了時（Visit 6：Week16）の最初の有効性評価日前 4 週間に治験薬の用量変更がなければ、その用量を以って維持用量とした。これ以外は「Missing」とした。

2) 副次及び探索的評価項目

PPS 及び ATS の両解析対象集団について評価した。治験薬投与前後の比較は第 1 種過誤を両側 0.05 とした。多重性の調整を行わなかった。

*ATS を用いた解析における有効性データの欠測値は以下のように補完した。なお、探索的評価項目では、補完しなかった。

・ベースラインの欠測値は治験薬投与前の平均値で補完

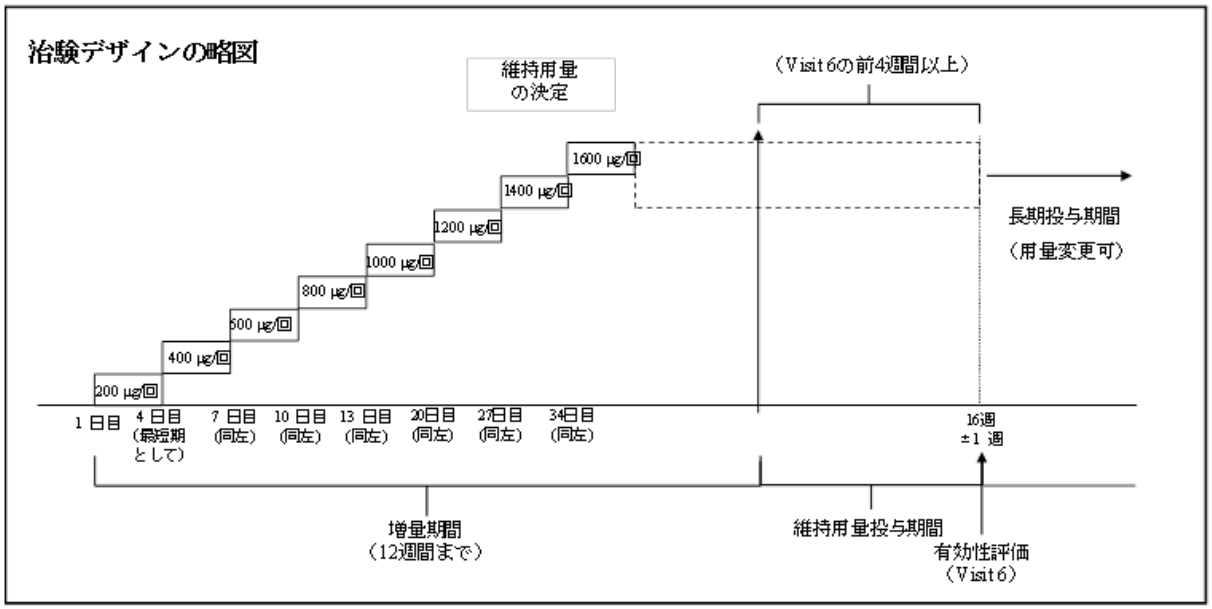
・PAH の悪化（もしくは PAH 悪化による死亡）に関する欠測データは最も悪い値で補完

・他の理由による評価データの欠損値：各時点における有効性の解析では補完を行わず、最終時点のみ LOCF によって補完

(3) 安全性

SS において有害事象の評価を行った。有害事象は、MedDRA/J Ver.17.0 を用いて読み替えた。治験薬最終投与後 3 日までに発現した全有害事象を集計の対象とした。重篤な有害事象については、治験薬の最終投与後 3 日以降 30 日以内に発現したものは別に集計した。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（中間報告書）



最速で漸増された場合のスケジュールを例示。
減量、再増量も可能とした。
減量後、再増量するまでに 8 日以上の間隔を置き、忍容性に問題がないことを確認することとした。
1000 μg 以上に増量する際は、被験者を 2 泊 3 日以上入院させた。

図 2.7.6.14.1-1 試験デザイン

［5.3.5.2-1 p.38 図 1 を引用］

2.7.6.14.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.14.2-1 に、解析対象集団の概要を表 2.7.6.14.2-1 に示す。

登録された 37 例全例に NS-304 が投与された。このうち、投与 16 週目（有効性評価期間）までに 4 例が中止又は脱落し、33 例が投与 16 週目の検査を終了した。中止・脱落理由は、「投与開始後に併用制限薬の投与（カルシウム拮抗剤）」、「重篤な有害事象の発現（血圧低下）」、「併用禁止薬又は療法の実施（PGI_2）」、「同意の撤回」が各 1 例であった。

さらに、投与 16 週目以降カットオフ時までに 10 例が中止又は脱落し、その理由は「併用禁止薬又は療法の実施（PGI_2）」が 5 例、「原疾患・合併症の悪化」が 2 例、「投与開始後に併用制限薬の投与（ERA、PDE-5 阻害剤）」、「重篤な有害事象の発現（右室不全）」及び「同意の撤回」が各 1 例であった。

安全性解析対象集団（SS）は治験薬投与を受けた全症例（ATS）と同一であった。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は 33 例で、4 例（10.8%）が解析より除外された。PPS から除外された 4 例の除外理由はいずれも、投与 16 週目の肺血管抵抗（PVR）の値が得られなかったためであった。

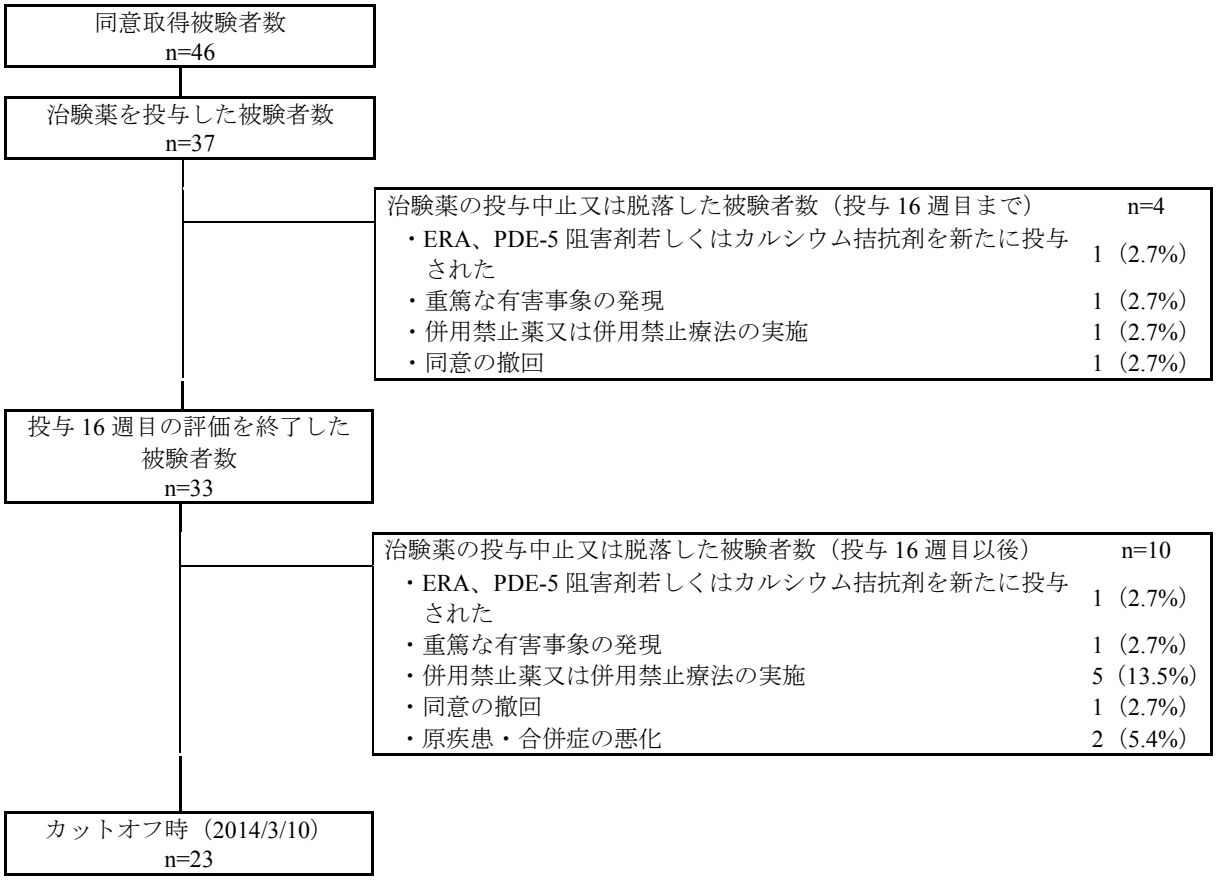


図 2.7.6.14.2-1 被験者の内訳

［5.3.5.2-1 p.4924 図 4 を引用］

表 2.7.6.14.2-1 解析対象集団の概要

		N=37
治験薬投与を受けた全症例（ATS）		
採用例	37	（100.0%）
除外例	0	（0.0%）
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）		
採用例	33	（89.2%）
除外例	4	（10.8%）
除外理由		
投与 16 週目の PVR が欠測	4	
安全性解析対象集団（SS）		
採用例	37	（100.0%）
除外例	0	（0.0%）

［5.3.5.2-1 p.84 表 5 及び表 6 を改変］

2.7.6.14.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団 ATS 及び PPS における人口統計学的特性、ベースライン時の特性及び肺血行動態の値を表 2.7.6.14.3-1 に示す。

ATS において、性別は男性 29.7%（11/37 例）、女性 70.3%（26/37 例）、年齢（平均値±標準偏差）は 44.5 ± 13.3 歳（最大値、最小値：23 歳、72 歳）であった。PAH 疾患の内訳は、大部分の被験者が IPAH（67.6%）で、CTD 16.2%、HPAH 13.5%、その他（先天性心疾患に伴う肺高血圧症）2.7%であった。

ベースライン時の WHO 機能分類クラスは、被験者の多くはクラス II（56.8%）又はクラス III（37.8%）で、クラス IV の被験者は認められなかった。また、肺血行動態は、PVR 725.3 ± 292.5 dyn·sec/cm^5 及び mPAP 42.3 ± 9.5 mmHg（平均値±標準偏差）であった。

ベースライン時に PAH の治療を目的として併用薬が投与されていた被験者は 83.8%（31/37 例）で、ボセンタン水和物 51.4%（19 例）、タダラフィル 43.2%（16 例）、シルデナフィルクエン酸塩 35.1%（13 例）及びアンブリセンタン 24.3%（9 例）であった。

表 2.7.6.14.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（1/2）

		ATS（N=37）	PPS（N=33）
性別	男	11（29.7%）	11（33.3%）
	女	26（70.3%）	22（66.7%）
年齢（歳）	平均値	44.5	43.6
	標準偏差	13.3	13.6
	標準誤差	2.2	2.4
	中央値	42.0	41.0
	Q1、Q3	34.0 , 55.0	34.0 , 51.0
	最小値、最大値	23 , 72	23 , 72
	65 歳未満	33（89.2%）	29（87.9%）
	65 歳以上	4（10.8%）	4（12.1%）
体重（kg）	平均値	57.52	57.41
	標準偏差	15.19	15.45
	標準誤差	2.50	2.69
	中央値	53.60	53.60
	Q1、Q3	45.40 , 68.50	44.90 , 68.50
	最小値、最大値	34.3 , 102.8	34.3 , 102.8

表 2.7.6.14.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（2/2）

		ATS（N=37）	PPS（N=33）
身長（cm）	平均値	159.01	159.48
	標準偏差	9.11	9.45
	標準誤差	1.50	1.64
	中央値	158.30	160.30
	Q1、Q3	152.30 , 165.50	152.30 , 166.00
	最小値、最大値	137.7 , 176.6	133.7 , 176.6
BMI（kg/m^2）	平均値	22.47	22.26
	標準偏差	4.28	4.19
	標準誤差	0.70	0.73
	中央値	20.90	20.80
	Q1、Q3	19.10 , 25.10	19.10 , 24.90
	最小値、最大値	17.2 , 37.3	17.2 , 37.3
PAH 疾患分類	IPAH	25（67.6%）	24（72.7%）
	HPAH	5（13.5%）	5（15.2%）
	CTD	6（16.2%）	3（9.1%）
	その他	1（2.7%）	1（3.0%）
WHO 機能分類クラス	I	2（5.4%）	2（6.1%）
	II	21（56.8%）	20（60.6%）
	III	14（37.8%）	11（33.3%）
	IV	0（0.0%）	0（0.0%）
PAH 治療併用薬	無	6（16.2%）	5（15.2%）
	有	31（83.8%）	28（84.8%）
	ERA	28（75.7%）	27（81.8%）
	ボセンタン水和物	19（51.4%）	18（54.5%）
	アンブリセンタン	9（24.3%）	9（27.3%）
	PDE-5 阻害剤	29（78.4%）	26（78.8%）
	シルデナフィルクエン酸塩	13（35.1%）	12（36.4%）
	タダラフィル	16（43.2%）	14（42.4%）
	ERA + PDE-5 阻害剤	26（70.3%）	25（75.8%）
PVR（$dyn{\cdot}sec/cm^5$）	平均値	725.3	683.2
	標準偏差	292.5	237.3
	標準誤差	48.1	41.3
	中央値	680.9	671.8
	Q1、Q3	520.0 , 856.3	495.9 , 855.2
	最小値、最大値	408 , 1564	408 , 1351
mPAP（mmHg）	平均値	42.3	41.8
	標準偏差	9.5	9.2
	標準誤差	1.6	1.6
	中央値	43.0	43.0
	Q1、Q3	34.0 , 48.0	34.0 , 47.0
	最小値、最大値	26 , 62	26 , 59
PCWP（mmHg）	平均値	8.2	8.1
	標準偏差	3.2	3.3
	標準誤差	0.5	0.6
	中央値	8.0	8.0
	Q1、Q3	6.0 , 11.0	6.0 , 11.0
	最小値、最大値	2 , 14	2 , 14
CI（$L/min/m^2$）	平均値	2.56	2.63
	標準偏差	0.56	0.50
	標準誤差	0.09	0.09
	中央値	2.68	2.70
	Q1、Q3	2.18 , 3.01	2.25 , 3.01
	最小値、最大値	1.5 , 3.5	1.5 , 3.5

［5.3.5.2-1 p.87 表 8、p.88 表 9、p.89 表 10 を改変］

2.7.6.14.4 有効性

2.7.6.14.4.1 主要評価項目

PPS におけるベースライン及び投与 16 週目の PVR の推移の要約を表 2.7.6.14.4.1-1 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の PVR の値（平均値±標準偏差）は各々683.2±237.3 dyn·sec/cm^5 及び560.3±238.7 dyn·sec/cm^{5}であり、投与16週目の変化量の中央値（95%信頼区間）は-120.9（-184.5～-59.5）dyn·sec/cm^5 であった（P<0.0001、Wilcoxon 符号付順位検定及び対応のある t 検定）。なお、変化率（投与 16 週目／ベースライン×100）の幾何平均値（95%信頼区間）は 79.7%（74.0%～86.0%）であった。

表 2.7.6.14.4.1-1 PVR の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（dyn·sec/cm^5）	
平均値	683.2
標準偏差	237.3
標準誤差	41.3
中央値	671.8
Q1、Q3	495.9 , 855.2
最小値、最大値	408 , 1351
Week 16（dyn·sec/cm^5）	
平均値	560.3
標準偏差	238.7
標準誤差	41.6
中央値	491.4
Q1、Q3	396.7 , 660.0
最小値、最大値	240 , 1103
変化量（dyn·sec/cm^5）	
平均値	-122.9
標準偏差	115.2
標準誤差	20.0
中央値	-120.9
Q1、Q3	-199.5, -27.6
最小値、最大値	-402, 90
平均値の 95%信頼区間	-163.7 , -82.0
中央値の 95%信頼区間	-184.5 , -59.5
Wilcoxon 符号付順位検定	P <0.0001
対応のある t 検定	P <0.0001
変化率（%）	
幾何平均値	79.7
幾何平均値の 95%信頼区間	74.0 , 86.0

［5.3.5.2-1 p.93 表 11 を引用］

また補足的解析として､PPS における投与 16 週目の PVR の推移を維持用量別に表 2.7.6.14.4.1-2 に示す。

全ての維持用量にて、PVR はベースラインに比し、投与 16 週目に低下を示した。最高維持用量である 3200 μg/日投与群の投与 16 週目の変化量（平均値±標準偏差）は-206.9 ± 59.1 dyn·sec/cm^5 であった。

表 2.7.6.14.4.1-2 PVR の推移（維持用量別）：投与 16 週目まで（PPS）

維持用量（μg/日） (n)	400 (1)	800 (2)	1200 (5)	1600 (7)	2000 (6)	2400 (3)	2800 (2)	3200 (7)	Total (33)
ベースライン (dyn·sec/cm^5)									
平均値	902.4	792.3	629.6	662.9	716.3	753.7	572.3	652.4	683.2
標準偏差		40.5	245.9	223.1	413.4	247.3	62.8	151.6	237.3
標準誤差		28.6	110.0	84.3	168.8	142.8	44.4	57.3	41.3
中央値	902.4	792.3	526.1	671.8	486.2	680.9	572.3	687.8	671.8
Q1、Q3	902.4, 902.4	763.6, 820.9	423.6, 856.3	443.5, 855.2	436.0, 1131.0	550.9, 1029.2	527.9, 616.7	520.0, 764.2	495.9, 855.2
最小値、最大値	902,902	764,821	412,930	408,1030	408,1351	551,1029	528,617	435,881	408,1351
Week16 (dyn·sec/cm^5)									
平均値	500.8	590.7	524.5	654.7	633.1	636.1	388.7	445.4	560.3
標準偏差		128.3	274.9	243.1	344.1	259.5	151.3	145.0	238.7
標準誤差		90.7	122.9	91.9	140.5	149.8	107.0	54.8	41.6
中央値	500.8	590.7	552.3	615.4	437.8	491.4	388.7	396.7	491.4
Q1、Q3	500.8, 500.8	500.0, 681.5	272.3, 629.5	425.3, 881.1	397.7, 1047.6	481.3, 935.7	281.7, 495.7	377.2, 607.4	396.7, 660.0
最小値、最大値	501,501	500,681	253,916	393,1027	374,1103	481,936	282,496	240,660	240,1103
変化量 (dyn·sec/cm^5)									
平均値	-401.6	-201.5	-105.1	-8.2	-83.2	-117.5	-183.6	-206.9	-122.9
標準偏差		87.8	107.1	55.1	112.1	73.0	88.6	59.1	115.2
標準誤差		62.1	47.9	20.8	45.8	42.2	62.6	22.3	20.0
中央値	-401.6	-201.5	-139.7	-14.9	-49.7	-93.6	-183.6	-195.2	-120.9
Q1、Q3	-401.6, -401.6	-263.6, -139.4	-171.0, -14.1	-68.0, 25.8	-78.7, -27.6	-199.5, -59.5	-246.2, -120.9	-229.8, -156.9	-199.5, -27.6
最小値、最大値	-402,-402	-264,-139	-227,26	-69,90	-303,10	-200,-59	-246,-121	-320,-141	-402,90

［5.3.5.2-1 p.95 表 12 を引用］

2.7.6.14.4.2 副次評価項目

（1） 肺血行動態

1） 平均右房圧（mRAP）

PPS における mRAP のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-1 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の mRAP の値（平均値 ± 標準偏差）は各々4.5 ± 2.5 mmHg 及び 4.7 ± 2.7 mmHg で、投与 16 週目の変化量（95%信頼区間）は 0.2 ± 3.7（-1.1～1.5）mmHg であった。

表 2.7.6.14.4.2-1 mRAP の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33 [a]
ベースライン（mmHg）	
平均値	4.5
標準偏差	2.5
標準誤差	0.4
中央値	4.0
Q1、Q3	3.0 , 6.0
最小値、最大値	0 , 10
Week 16（mmHg）	
平均値	4.7
標準偏差	2.7
標準誤差	0.5
中央値	5.0
Q1、Q3	3.0 , 7.0
最小値、最大値	0 , 10
変化量（mmHg）	
平均値	0.2
標準偏差	3.7
標準誤差	0.6
中央値	0.0
Q1、Q3	-2.0 , 3.0
最小値、最大値	-8 , 6
平均値の 95%信頼区間	-1.1 , 1.5
中央値の 95%信頼区間	-1.0 , 2.0
Wilcoxon 符号付順位検定	P=0.7010
対応のある t 検定	P=0.7778
変化率（%）	
幾何平均値	106.8
幾何平均値の 95%信頼区間	75.0 , 152.1

a：1 例で Week 16 の値が 0 であったため変化率は 32 例で算出した。

［5.3.5.2-1 p.97 表 13 を引用］

2） 平均肺動脈圧（mPAP）

PPS における mPAP のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-2 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の mPAP（平均値 ± 標準偏差）は各々41.8 ± 9.2 mmHg 及び 38.8 ± 8.9 mmHg で、投与 16 週目の変化量（95%信頼区間）は-3.1 ± 6.0（-5.2～-1.0）mmHg であった。

表 2.7.6.14.4.2-2 mPAP の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（mmHg）	
平均値	41.8
標準偏差	9.2
標準誤差	1.6
中央値	43.0
Q1、Q3	34.0, 47.0
最小値、最大値	26, 59
Week 16（mmHg）	
平均値	38.8
標準偏差	8.9
標準誤差	1.6
中央値	39.0
Q1、Q3	30.0, 44.0
最小値、最大値	21, 56
変化量（mmHg）	
平均値	-3.1
標準偏差	6.0
標準誤差	1.0
中央値	-2.0
Q1、Q3	-7.0, 2.0
最小値、最大値	-16, 8
平均値の 95%信頼区間	-5.2, -1.0
中央値の 95%信頼区間	-6.0, 0.0
Wilcoxon 符号付順位検定	P=0.0091
対応のある t 検定	P=0.0057
変化率（%）	
幾何平均値	92.4
幾何平均値の 95%信頼区間	87.4 , 97.6

［5.3.5.2-1 p.99 表 14 を引用］

3） 心拍出量（CO）

PPS における CO のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-3 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の CO の値（平均値 ± 標準偏差）は各々4.137 ± 0.870 L/min 及び 4.639 ± 1.285 L/min で、投与 16 週目の変化量（95%信頼区間）は 0.502 ± 0.936（0.170～0.834）L/min であった。

表 2.7.6.14.4.2-3 CO の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（L/min）	
平均値	4.137
標準偏差	0.870
標準誤差	0.152
中央値	4.030
Q1、Q3	3.420, 4.690
最小値、最大値	2.31, 6.13
Week 16（L/min）	
平均値	4.639
標準偏差	1.285
標準誤差	0.224
中央値	4.610
Q1、Q3	3.630, 5.400
最小値、最大値	2.52, 8.67
変化量（L/min）	
平均値	0.502
標準偏差	0.936
標準誤差	0.163
中央値	0.400
Q1、Q3	-0.080, 0.820
最小値、最大値	-1.05, 2.97
平均値の 95%信頼区間	0.170, 0.834
中央値の 95%信頼区間	0.000, 0.730
Wilcoxon 符号付順位検定	P=0.0034
対応のある t 検定	P=0.0042
変化率（%）	
幾何平均値	110.7
幾何平均値の 95%信頼区間	103.4, 118.4

［5.3.5.2-1 p.101 表 15 を引用］

4） 心係数（CI）

PPS における CI のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-4 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の CI の値（平均値 ± 標準偏差）は各々2.63 ± 0.50 L/min/m^2 及び 2.96 ± 0.74 L/min/m^2 で、投与 16 週目の変化量（95%信頼区間）は 0.33 ± 0.57（0.13～0.53）L/min/m^2 であった。

表 2.7.6.14.4.2-4 CI の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（L/min/m^2）	
平均値	2.63
標準偏差	0.50
標準誤差	0.09
中央値	2.70
Q1、Q3	2.25, 3.01
最小値、最大値	1.5, 3.5
Week 16（L/min/m^2）	
平均値	2.96
標準偏差	0.74
標準誤差	0.13
中央値	2.86
Q1、Q3	2.38, 3.51
最小値、最大値	1.5, 4.5
変化量（L/min/m^2）	
平均値	0.33
標準偏差	0.57
標準誤差	0.10
中央値	0.22
Q1、Q3	-0.03, 0.60
最小値、最大値	-0.6, 1.7
平均値の 95%信頼区間	0.13, 0.53
中央値の 95%信頼区間	0.02, 0.51
Wilcoxon 符号付順位検定	P=0.0025
対応のある t 検定	P=0.0021
変化率（%）	
幾何平均値	111.2
幾何平均値の 95%信頼区間	103.9, 119.0

［5.3.5.2-1 p.103 表 16 を引用］

5） 肺血管抵抗係数（PVRI）

PPS における PVRI のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-5 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の PVRI の値（平均値 ± 標準偏差）は各々 1076.7 ± 390.5 dyn·sec·m^2/cm^5 及び 881.9 ± 405.2 dyn·sec·m^2/cm^5 で、投与 16 週目の変化量の中央値（95%信頼区間）は-185.2（-304.7～ -118.4）dyn·sec·m^2/cm^5 であった。

表 2.7.6.14.4.2-5 PVRI の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（dyn·sec·m^2/cm^5）	
平均値	1076.7
標準偏差	390.5
標準誤差	68.0
中央値	1020.9
Q1、Q3	768.5, 1286.1
最小値、最大値	545, 2161
Week 16（dyn·sec·m^2/cm^5）	
平均値	881.9
標準偏差	405.2
標準誤差	70.5
中央値	825.3
Q1、Q3	584.6, 1049.6
最小値、最大値	369, 2152
変化量（dyn·sec·m^2/cm^5）	
平均値	-194.9
標準偏差	182.6
標準誤差	31.8
中央値	-185.2
Q1、Q3	-331.4, -30.7
最小値、最大値	-701, 129
平均値の 95%信頼区間	-259.6, -130.1
中央値の 95%信頼区間	-304.7, -118.4
Wilcoxon 符号付順位検定	P<0.0001
対応のある t 検定	P<0.0001
変化率（%）	
幾何平均値	79.4
幾何平均値の 95%信頼区間	73.6 , 85.5

［5.3.5.2-1 p.105 表 17 を引用］

6） 全肺血管抵抗（TPR）

PPS における TPR のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-6 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の TPR の値（平均値 ± 標準偏差）は各々849.7 ± 292.1 dyn·sec/cm^5 及び 720.5 ± 287.9 dyn·sec/cm^5 で、投与 16 週目の TPR の変化量（95%信頼区間）は-129.2 ± 150.8（-182.7～-75.7）dyn·sec/cm^5 であった。

表 2.7.6.14.4.2-6 TPR の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（dyn·sec /cm^5）	
平均値	849.7
標準偏差	292.1
標準誤差	50.8
中央値	804.0
Q1、Q3	631.6, 956.7
最小値、最大値	473, 1801
Week 16（dyn·sec /cm^5）	
平均値	720.5
標準偏差	287.9
標準誤差	50.1
中央値	611.1
Q1、Q3	559.3, 785.2
最小値、最大値	357, 1545
変化量（dyn·sec /cm^5）	
平均値	-129.2
標準偏差	150.8
標準誤差	26.3
中央値	-119.7
Q1、Q3	-234.8, -8.5
最小値、最大値	-448, 98
平均値の 95%信頼区間	-182.7, -75.7
中央値の 95%信頼区間	-182.9, -13.8
Wilcoxon 符号付順位検定	P<0.0001
対応のある t 検定	P<0.0001
変化率（%）	
幾何平均値	83.5
幾何平均値の 95%信頼区間	77.7 , 89.7

［5.3.5.2-1 p.107 表 18 を引用］

7） 混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）

PPS における SvO_2 のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-7 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の SvO_2 の値（平均値 ± 標準偏差）は各々70.46 ± 6.96%及び 70.00 ± 8.35%で、投与 16 週目の SvO_2 の変化量（95%信頼区間）は-0.41 ± 5.38%（-2.35%～1.53%）であった。

表 2.7.6.14.4.2-7 SvO_2 の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（%）	
n	33
平均値	70.46
標準偏差	6.96
標準誤差	1.21
中央値	71.80
Q1、Q3	66.90, 75.60
最小値、最大値	50.5, 82.8
Week 16（%）	
n	32 [a]
平均値	70.00
標準偏差	8.35
標準誤差	1.48
中央値	70.90
Q1、Q3	67.40, 76.25
最小値、最大値	39.0, 82.9
変化量（%）	
n	32 [a]
平均値	-0.41
標準偏差	5.38
標準誤差	0.95
中央値	0.65
Q1、Q3	-3.05, 2.80
最小値、最大値	-16.4, 13.7
平均値の 95%信頼区間	-2.35, 1.53
中央値の 95%信頼区間	-1.20, 2.10
Wilcoxon 符号付順位検定	P=0.9771
対応のある t 検定	P=0.6675
変化率（%）	
n	32 [a]
幾何平均値	99.1
幾何平均値の 95%信頼区間	95.8 , 102.6

a：1 例で Week 16 の値が欠測であったため。

［5.3.5.2-1 p.109 表 19 を引用］

（2） 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

PPS におけるベースライン及び投与 16 週目における 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-8 に、Borg 呼吸困難指数の投与前後シフト表を表 2.7.6.14.4.2-9 に示す。

ベースライン及び投与 16 週目の 6 分間歩行距離（平均値 ± 標準偏差）は各々445.0 ± 102.2 m 及び 459.1 ± 112.8 m で、投与 16 週目の 6 分間歩行距離の変化量（95%信頼区間）は 14.1 ± 44.1（-2.4～30.6）m、変化量の中央値（最小値、最大値）は 19.5（-121、130） m であった。

ベースライン及び投与 16 週目の Borg 呼吸困難指数の値（平均値±標準偏差）は各々2.7 ±2.1 及び 2.5±2.0 で、変化量は-0.2±1.2 であった。また、ベースラインに比べ、投与 16 週目に Borg 呼吸困難指数が上昇した被験者数は 9 例、低下した被験者数は 11 例であった。

表 2.7.6.14.4.2-8 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=30	
	6 分間歩行距離（m）	Borg 呼吸困難指数
ベースライン		
平均値	445.0	2.7
標準偏差	102.2	2.1
標準誤差	18.7	0.4
中央値	460.5	3.0
Q1、Q3	410.0, 490.0	0.5, 4.0
最小値、最大値	183, 620	0, 9
Week 16		
平均値	459.1	2.5
標準偏差	112.8	2.0
標準誤差	20.6	0.4
中央値	468.0	2.0
Q1、Q3	436.0, 530.0	1.0, 4.0
最小値、最大値	62, 611	0, 8
変化量		
平均値	14.1	-0.2
標準偏差	44.1	1.2
標準誤差	8.1	0.2
中央値	19.5	0.0
Q1、Q3	-9.0, 42.0	-1.0, 0.5
最小値、最大値	-121, 130	-4, 2
平均値の 95%信頼区間	-2.4, 30.6	－
中央値の 95%信頼区間	0.0, 37.0	－
Wilcoxon 符号付順位検定	P=0.0324	－
対応のある t 検定	P=0.0905	－
変化率（%）		
幾何平均値	100.7	－
幾何平均値の 95%信頼区間	92.7 , 109.4	－

［5.3.5.2-1 p.111 表 20 を引用］

表 2.7.6.14.4.2-9 Borg 呼吸困難指数のシフト表：ベースラインから投与 16 週目（PPS）

ベースライン	Week 16												
	0	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	計
0		1											1
0.5	1	3	2	1									7
1	1	1											2
2			1	2		1							4
3			1	1	4	1							7
4			1		1	1	2						5
5						1							1
6									1				1
7					1								1
8													0
9										1			1
10													0
計	2	5	5	4	6	4	2	0	1	1	0	0	30

［5.3.5.2-1 p.112 表 21 を引用］

（3） WHO 機能分類クラス

PPS における WHO 機能分類クラスについて、シフト表を表 2.7.6.14.4.2-10 に示す。

投与 16 週目における WHO 機能分類クラスの改善は 4 例（12.1%）で、1 例がクラス II から I へ、3 例がクラス III から II へ改善した。WHO 機能分類クラスの悪化例は認められなかった。

表 2.7.6.14.4.2-10 WHO 機能分類クラスのシフト表：ベースラインから投与 16 週目（PPS）

ベースライン		Week16			
	n	I	II	III	IV
I	2	2（6.1%）	－	－	－
II	20	1（3.0%）	19（57.6%）	－	－
III	11	－	3（9.1%）	8（24.2%）	－
IV	0	－	－	－	－
改善			4（12.1%）		
正確な 95%信頼区間			0.0340, 0.2820		
悪化			0		
正確な 95%信頼区間			－, －		

［5.3.5.2-1 p.113 表 22 を引用］

（4） NT-proBNP 濃度

PPS における NT-proBNP 濃度のベースライン及び投与 16 週目の推移の要約を表 2.7.6.14.4.2-11 に示す。

NT-proBNP 濃度におけるベースラインからの投与 16 週目の変化量の平均値（95%信頼区間）は -44.4（-188.4～99.5）pg/mL、中央値は-13.0 pg/mL であった。

表 2.7.6.14.4.2-11 NT-proBNP 濃度の推移：投与 16 週目まで（PPS）

	N=33
ベースライン（pg/mL）	
幾何平均値	111.1
変動係数	1.93
幾何平均値の 95%信頼区間	71.4 , 172.8
Week 16（pg/mL）	
幾何平均値	105.7
変動係数	2.15
幾何平均値の 95%信頼区間	66.4 , 168.4
変化量（pg/mL）	
平均値	-44.4
標準偏差	405.9
標準誤差	70.7
中央値	-13.0
Q1、Q3	-54.0, 35.0
最小値、最大値	-2171, 476
平均値の 95%信頼区間	-188.4, 99.5
中央値の 95%信頼区間	-29.0, 13.0
Wilcoxon 符号付順位検定	P=0.5634
対応のある t 検定	P=0.5340
変化率（%）	
幾何平均値	95.2
変動係数	0.77
幾何平均値の 95%信頼区間	74.8 , 121.1

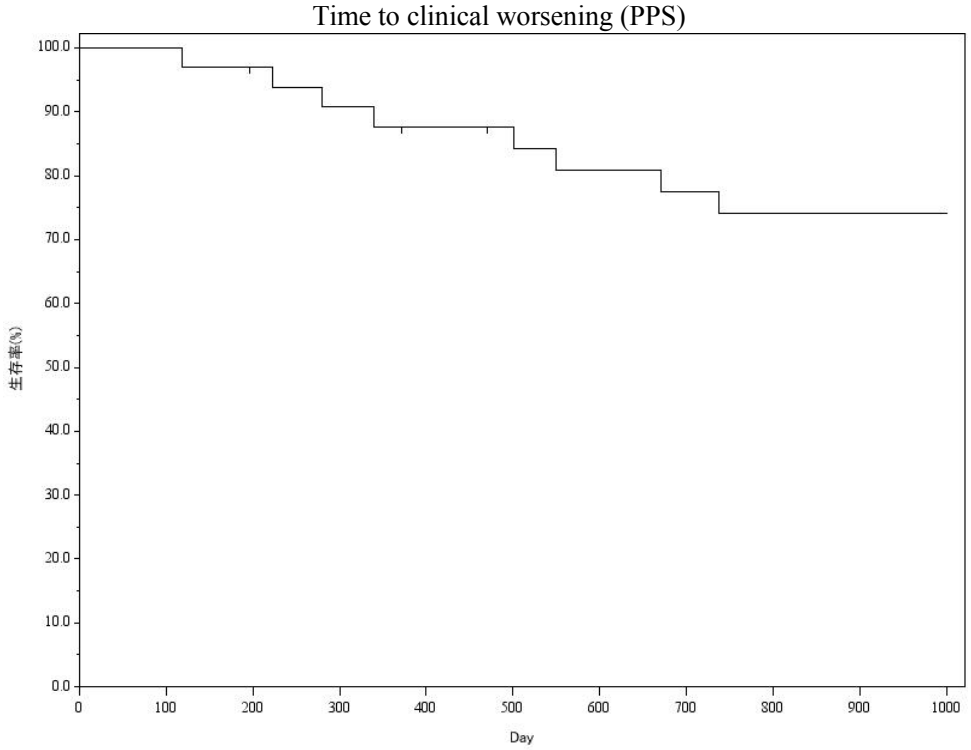
［5.3.5.2-1 p.114 表 23 を引用］

2.7.6.14.4.3 探索的評価項目

（1） 臨床症状悪化までの時間

治験薬投与開始からカットオフ時までに臨床症状の悪化を示した症例は 8 例であった。内訳は死亡が 2 例、PAH の悪化による入院が 2 例、PAH の悪化による非経口の PGI_2 又は長期酸素療法の開始が 4 例であった。これらの被験者は中止した。

PPS における臨床症状悪化までの時間に関する生存率曲線を図 2.7.6.14.4.3-1 に示す。



	Day1	Week16	Week26	Week52	Week78	Week104	Week130
Number at risk	33	33	32	28	25	23	22

図 2.7.6.14.4.3-1 臨床症状悪化までの時間に関する生存率曲線：カットオフ時まで（PPS）

［5.3.5.2-1 p.4925 図 31 を引用］

（2） 投与 16 週目以降の血管内皮機能マーカー

1） P-セレクチン

PPS における P-セレクチン濃度のベースラインからの推移の要約を表 2.7.6.14.4.3-1 に示す。

投与 16 週目（n=33）、24 週目（n=31）、48 週目（n=28）、72 週目（n=25）、96 週目（n=12）、120 週目（n=3）の P-セレクチンの平均変化量は 2.70～11.99 ng/mL であった。P-セレクチンの平均値は、ベースラインから投与 96 週目まで微増した。

表 2.7.6.14.4.3-1 P-セレクチンの推移：カットオフ時まで（PPS）

	N	平均値	中央値	標準偏差	標準誤差	Q1	Q3	最小値	最大値
ベースライン	33	58.98	55.80	20.84	3.63	44.20	74.10	25.0	108.3
Week 16	33	65.83	62.30	26.80	4.66	45.50	81.10	23.7	151.4
Week 24	31	62.32	61.80	20.81	3.74	42.60	76.40	34.3	106.9
Week 48	28	64.34	59.65	24.57	4.64	46.55	83.25	21.0	127.5
Week 72	25	64.47	66.40	23.66	4.73	42.50	80.70	25.3	110.5
Week 96	12	70.88	68.20	24.05	6.94	51.00	90.90	35.4	109.6
Week 120	3	64.70	62.00	21.68	12.51	44.50	87.60	44.5	87.6
変化量									
Week 16	33	6.85	3.10	16.78	2.92	-1.90	17.00	-26.9	46.4
Week 24	31	2.70	1.90	10.51	1.89	-4.70	11.30	-19.2	26.1
Week 48	28	5.15	5.45	16.36	3.09	-2.40	16.45	-28.8	33.9
Week 72	25	6.10	5.30	17.93	3.59	-6.00	17.30	-27.4	54.7
Week 96	12	11.99	9.80	16.54	4.77	4.35	19.85	-20.0	45.8
Week 120	3	9.67	12.20	7.91	4.57	0.80	16.00	0.8	16.0

（ng/mL）

［5.3.5.2-1 p.324 表 87 を引用］

2） 可溶性トロンボモジュリン（sTM）

PPS における sTM のベースラインからの推移の要約を表 2.7.6.14.4.3-2 に示す。

sTM の平均値は投与前後でほとんど変化しなかった。

表 2.7.6.14.4.3-2 可溶性トロンボモジュリン（sTM）の推移：カットオフ時まで（PPS）

	N	平均値	中央値	標準偏差	標準誤差	Q1	Q3	最小値	最大値
ベースライン	33	2.26	2.20	0.60	0.10	1.90	2.60	1.4	4.0
Week 16	33	2.29	2.30	0.60	0.11	2.00	2.70	1.1	3.7
Week 24	31	2.35	2.40	0.71	0.13	1.80	2.80	1.0	3.8
Week 48	28	2.40	2.50	0.53	0.10	2.00	2.70	1.6	3.6
Week 72	25	2.57	2.40	0.71	0.14	2.00	3.10	1.6	3.9
Week 96	12	2.38	2.40	0.69	0.20	1.75	2.75	1.6	3.8
Week 120	3	2.90	2.80	0.85	0.49	2.10	3.80	2.1	3.8
変化量									
Week 16	33	0.03	0.10	0.42	0.07	-0.20	0.30	-0.9	0.8
Week 24	31	0.11	0.00	0.49	0.09	-0.20	0.60	-0.7	1.2
Week 48	28	0.10	0.25	0.51	0.10	-0.15	0.50	-1.1	1.0
Week 72	25	0.19	0.10	0.44	0.09	-0.10	0.50	-0.5	1.3
Week 96	12	-0.01	-0.05	0.67	0.19	-0.45	0.35	-0.9	1.2
Week 120	3	0.37	0.20	0.57	0.33	-0.10	1.00	-0.1	1.0

（FU/mL）

［5.3.5.2-1 p.327 表 89 を引用］

3） フォン・ビルブラント因子（vWF）

PPS における vWF のベースラインからの推移の要約を表 2.7.6.14.4.3-3 に示す。vWF の平均値は、ベースラインから投与 96 週目まで減少した。

表 2.7.6.14.4.3-3 フォン・ビルブラント因子（vWF）の推移：カットオフ時まで（PPS）

	N	平均値	中央値	標準偏差	標準誤差	Q1	Q3	最小値	最大値
ベースライン	33	129.9	125.0	43.6	7.6	92.0	164.0	47	200
Week 16	33	122.5	108.0	43.8	7.6	96.0	161.0	51	200
Week 24	31	119.5	109.0	39.9	7.2	91.0	141.0	55	200
Week 48	28	110.6	100.5	42.0	7.9	81.5	127.5	49	200
Week 72	25	109.4	97.0	33.9	6.8	84.0	127.0	72	200
Week 96	12	111.2	95.0	48.0	13.9	76.0	152.5	53	189
Week 120	3	135.3	117.0	43.5	25.1	104.0	185.0	104	185
変化量									
Week 16	33	-7.5	-4.0	17.5	3.0	-20.0	4.0	-60	21
Week 24	31	-9.6	-5.0	19.5	3.5	-24.0	3.0	-48	32
Week 48	28	-20.8	-12.0	27.4	5.2	-45.0	-3.0	-103	31
Week 72	25	-23.5	-24.0	27.6	5.5	-44.0	3.0	-90	21
Week 96	12	-33.8	-22.0	32.5	9.4	-46.0	-11.5	-117	-2
Week 120	3	-33.3	-32.0	19.0	11.0	-53.0	-15.0	-53	-15

（%）

［5.3.5.2-1 p.331 表 91 を引用］

（3） 投与 16 週目より後の 6 分間歩行距離/Borg 呼吸困難指数

PPS における各時点での 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数の推移の要約を表 2.7.6.14.4.3-4 に示す。

6 分間歩行距離は、ベースラインに比べ投与 48 週目（n=25）で平均 15.2 m 延長し、96 週目（n=10）では平均 38.0 m 延長した。

ベースラインから投与 24 週目（n=29）、48 週目（n=25）、72 週目（n=21）、96 週目（n=10）、120 週目（n=4）の Borg 呼吸困難指数の平均変化量は-0.5～0.5 であった。

表 2.7.6.14.4.3-4 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数の推移：カットオフ時まで（PPS）（1/2）

	N=30		変化量	
	6 分間歩行距離（m）	Borg 呼吸困難指数	6 分間歩行距離（m）	Borg 呼吸困難指数
ベースライン				
n	30	30	―	―
平均値	445.0	2.7	―	―
標準偏差	102.2	2.1	―	―
標準誤差	18.7	0.4	―	―
中央値	460.5	3.0	―	―
Q1、Q3	410.0, 490.0	0.5, 4.0	―	―
最小値、最大値	183, 620	0, 9	―	―
Week 24				
n	29	29	29	29
平均値	453.3	2.9	8.8	0.2
標準偏差	106.4	2.6	46.2	1.5
標準誤差	19.8	0.5	8.6	0.3
中央値	472.0	3.0	14.0	0.0
Q1、Q3	410.0, 511.0	1.0, 4.0	0.0, 30.0	-0.5, 1.0
最小値、最大値	198, 621	0, 10	-110, 97	-4, 3
Week 48				
n	25	25	25	25
平均値	471.9	2.9	15.2	0.5
標準偏差	94.3	1.8	33.4	1.2
標準誤差	18.9	0.4	6.7	0.2
中央値	476.0	3.0	17.0	0.5
Q1、Q3	424.0, 519.0	2.0, 4.0	-10.0, 45.0	0.0, 1.0
最小値、最大値	200, 637	0, 7	-49, 71	-2, 3

表 2.7.6.14.4.3-4 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数の推移：カットオフ時まで（PPS）（2/2）

	N=30		変化量	
	6 分間歩行距離（m）	Borg 呼吸困難指数	6 分間歩行距離（m）	Borg 呼吸困難指数
Week 72				
n	21	21	21	21
平均値	498.5	2.5	30.7	0.0
標準偏差	92.6	1.8	51.0	1.1
標準誤差	20.2	0.4	11.1	0.2
中央値	510.0	2.0	37.0	0.0
Q1、Q3	468.0, 551.0	1.0, 3.0	6.0, 70.0	-1.0, 0.5
最小値、最大値	200, 647	0, 7	-105, 88	-2, 3
Week 96				
n	10	10	10	10
平均値	530.2	2.9	38.0	-0.1
標準偏差	68.0	2.2	49.1	1.5
標準誤差	21.5	0.7	15.5	0.5
中央値	553.5	3.0	37.0	0.0
Q1、Q3	486.0, 586.0	1.0, 4.0	-3.0, 74.0	-0.5, 0.0
最小値、最大値	400, 606	0, 7	-25, 107	-3, 3
Week 120				
n	4	4	4	4
平均値	549.8	2.1	61.8	-0.5
標準偏差	88.7	2.0	85.8	0.6
標準誤差	44.4	1.0	42.9	0.3
中央値	571.0	1.5	61.5	-0.5
Q1、Q3	488.5, 611.0	0.8, 3.5	8.0, 115.5	-1.0, 0.0
最小値、最大値	426, 631	1, 5	-43, 167	-1, 0

［5.3.5.2-1 p.118 表 24 を引用］

（4） 投与 16 週目より後の WHO 機能分類クラス

PPS における各来院時での WHO 機能分類クラスの改善／悪化の要約を表 2.7.6.14.4.3-5 に示す。

投与 136 週目までの WHO 機能分類クラスはほとんどの被験者で変化はなく、悪化した被験者より改善した被験者の方が多かった。

表 2.7.6.14.4.3-5 WHO 機能分類クラス 改善／悪化の要約：カットオフ時まで（PPS）（1/2）

	n	改善	悪化
Week20	33	3（9.1%）	1（3.0%）
Week24	32	5（15.6%）	0
Week28	31	4（12.9%）	1（3.2%）
Week32	29	6（20.7%）	1（3.4%）
Week36	29	7（24.1%）	1（3.4%）
Week40	29	7（24.1%）	0
Week44	29	6（20.7%）	1（3.4%）
Week48	29	7（24.1%）	2（6.9%）
Week52	28	6（21.4%）	1（3.6%）
Week56	27	8（29.6%）	0
Week60	27	7（25.9%）	0
Week64	27	7（25.9%）	0
Week68	25	7（28.0%）	1（4.0%）
Week72	25	6（24.0%）	1（4.0%）
Week76	24	7（29.2%）	1（4.2%）
Week80	19	5（26.3%）	1（5.3%）
Week84	18	4（22.2%）	1（5.6%）
Week88	17	3（17.6%）	1（5.9%）
Week92	13	2（15.4%）	1（7.7%）
Week96	12	2（16.7%）	0

表 2.7.6.14.4.3-5 WHO 機能分類クラス 改善／悪化の要約：カットオフ時まで（PPS）（2/2）

	n	改善	悪化
Week100	11	1（9.1%）	0
Week104	7	1（14.3%）	0
Week108	5	0	0
Week112	4	0	0
Week116	4	0	0
Week120	4	0	0
Week124	4	0	0
Week128	2	0	0
Week132	1	0	0
Week136	1	0	0

［5.3.5.2-1 p.360 表 101 を引用］

（5） 投与 16 週目より後の NT-proBNP 濃度

PPS におけるベースラインから各時点までの NT-proBNP 濃度の変化を表 2.7.6.14.4.3-6 に示す。

表 2.7.6.14.4.3-6 NT-proBNP 濃度の推移：カットオフ時まで（PPS）

	N	幾何平均値	中央値	変動係数	Q1	Q3	最小値	最大値
ベースライン	33	111.1	100.0	1.93	49.0	213.0	5	5634

変化量	N	平均値	中央値	標準偏差	標準誤差	Q1	Q3	最小値	最大値
Week 20	32	61.2	32.5	485.2	85.8	-6.5	103.0	-2045	1381
Week 24	32	55.4	2.5	210.6	37.2	-18.0	72.0	-150	934
Week 28	31	75.9	6.0	283.2	50.9	-29.0	69.0	-206	1370
Week 32	29	102.1	20.0	344.5	64.0	-16.0	92.0	-130	1804
Week 36	29	113.9	9.0	399.1	74.1	-30.0	140.0	-306	2065
Week 40	29	90.6	6.0	387.1	71.9	-19.0	66.0	-259	2024
Week 44	29	104.2	31.0	360.0	66.9	-15.0	108.0	-115	1915
Week 48	28	42.2	9.5	103.0	19.5	-14.0	86.0	-117	398
Week 52	28	67.9	13.5	161.2	30.5	-9.5	95.5	-66	622
Week 56	27	44.9	7.0	137.7	26.5	-30.0	126.0	-186	497
Week 60	27	45.6	36.0	109.8	21.1	-29.0	89.0	-148	326
Week 64	27	41.9	3.0	114.9	22.1	-22.0	94.0	-177	355
Week 68	25	54.0	20.0	113.8	22.8	-9.0	89.0	-94	436
Week 72	25	41.2	10.0	110.2	22.0	-14.0	79.0	-102	389
Week 76	24	28.3	14.5	92.8	18.9	-28.5	97.5	-137	274
Week 80	19	35.3	2.0	100.5	23.1	-6.0	85.0	-142	329
Week 84	18	42.2	11.0	92.0	21.7	-3.0	89.0	-114	281
Week 88	17	183.8	32.0	550.3	133.5	4.0	91.0	-111	2294
Week 92	13	83.9	10.0	179.8	49.9	-15.0	189.0	-166	503
Week 96	12	46.0	6.5	117.7	34.0	-16.0	95.5	-136	307
Week 100	11	125.3	111.0	172.0	51.9	13.0	260.0	-139	468
Week 104	7	33.7	24.0	158.2	59.8	-121.0	132.0	-135	326
Week 108	5	-47.6	-27.0	84.5	37.8	-125.0	16.0	-146	44
Week 112	4	-10.3	16.0	94.1	47.0	-70.0	49.5	-145	72
Week 116	4	-29.0	3.0	79.5	39.7	-78.5	20.5	-146	24
Week 120	4	-33.0	-3.5	73.4	36.7	-74.5	8.5	-142	17
Week 124	4	-25.3	0.0	84.1	42.0	-75.5	25.0	-147	46
Week 128	2	-79.0	-79.0	111.7	79.0	-158.0	0.0	-158	0
Week 132	1	25.0	25.0	－	－	25.0	25.0	25	25
Week 136	1	3.0	3.0	－	－	3.0	3.0	3	3

（pg/mL）

［5.3.5.2-1 p.362 表 103 を改変］

2.7.6.14.5 薬物動態

PAH 患者に NS-304 200 μg を単回経口投与又は NS-304 200～1600 μg を反復経口投与した後のセレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14.5-1 に示す。

PAH 患者に NS-304 を単回経口投与（200 μg）した後、血漿中のセレキシパグ濃度は 2.8 時間、MRE-269 濃度は 3.6 時間で、MRE-6001 濃度は投与後 3.3 時間で C_{max} に達した。

NS-304 を PAH 患者に 1 日 2 回反復経口投与（200～1600 μg）した後 16 週目に、血漿中セレキシパグ濃度は 2.5～4.0 時間、MRE-269 濃度は 1.9～4.0 時間、MRE-6001 は 2.5～5 時間で C_{max} に達した。セレキシパグ、MRE-269 及び MRE-6001 の AUC_{0-t} はそれぞれ 2.60～54.0 ng·hr/mL、14.3～136 ng·hr/mL 及び 0.604～2.27 ng·hr/mL であった。反復投与後 16 週目に、MRE-6001 の AUC_{0-t} はセレキシパグ、MRE-269 の 10%未満であった。

セレキシパグ及び MRE-269 の AUC_{0-t}、C_{max} は用量に比例して増加した。用量線形性についてパワーモデルで解析した結果、セレキシパグ及び MRE-269 の AUC_{0-t}、C_{max} ともその傾きの 95%信頼区間はいずれも 1 を含むこと、さらに、直線回帰分析でも、いずれもその切片の 95%信頼区間は 0 を含んでいることから、線形が成立すると推察された（表 2.7.6.14.5-2、表 2.7.6.14.5-3、図 2.7.6.14.5-1）。

表 2.7.6.14.5-1 NS-304 200 μg 単回及び 200～1600 μg 反復投与後 16 週目の血漿中セレキシパグ及び代謝物（MRE-269、MRE-6001）の薬物動態パラメータ

		投与量 (μg)	N	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	C_{trough} (ng/mL)
セレキシパグ	単回	200	37	2.82±0.63	2.52±2.74	7.57±7.98 [a]	—
	反復	200	1	2.50	1.12	2.60	0
		400	2	2.50	3.33	7.91	0.0557
		600	5	2.80±0.67	4.73±6.28	16.0±13.3 [b]	0.101±0.172
		800	6	3.00±0.77	8.84±5.03	33.7±24.6 [c]	0.0908±0.1208
		1000	6	3.58±1.39	6.67±3.44	27.3±13.4	1.33±2.56
		1200	3	2.50±0.00	12.5±5.8	44.1 [d]	0.0803 [d]
		1400	2	4.00	10.3	37.7	0.139
		1600	7	3.00±1.32	16.9±6.8	54.0±21.3	0.164±0.219
MRE-269	単回	200	37	3.55±1.37	2.81±1.29	11.6±4.9 [e]	—
	反復	200	1	4.00	3.17	14.3	0.371
		400	2	2.50	11.7	37.7	1.39
		600	5	3.20±1.57	8.15±5.59	35.5±22.5	1.98±1.99
		800	7	3.36±2.44	13.8±9.0	59.3±43.2 [f]	2.69±3.37 [f]
		1000	6	1.92±1.59	12.7±6.1	65.8±40.7	6.55±8.97
		1200	3	4.00±0.00	19.7±10.6	86.8±40.8	2.38±1.20
		1400	2	4.00	21.7	111	5.95
		1600	7	3.71±2.02	28.8±14.8	136±73	5.25±3.90
MRE-6001	単回	200	6	3.25±0.82	0.0642±0.0164	—	—
	反復	200	1	—	—	—	0
		400	2	2.50	0.0610	—	0
		600	5	2.88±0.75 [g]	0.111±0.059 [g]	0.617±0.040 [h]	0.0111±0.0248
		800	6	4.17±2.02	0.139±0.053	0.604±0.161 [h]	0
		1000	6	4.20±1.75 [i]	0.194±0.137 [i]	0.879±0.604 [g]	0
		1200	3	3.50±0.87	0.195±0.024	0.693±0.129	0
		1400	2	5.00	0.203	0.916	0.0261
		1600	7	3.93±1.95	0.480±0.401	2.27±1.88 [j]	0.0645±0.0780

平均値 ± 標準偏差

－：算出不可、a：N=36、b：N=4、c：N=5、d：N=2、e：N=36、f：N=6、g：N=4、h：N=3、i：N=5、j：N=6

［5.3.5.2-1 p.123 表 25、p.369 表 107 を改変］

表 2.7.6.14.5-2 用量線形性：C_{max} 及び AUC のパワーモデルによる解析結果
（セレキシパグ、MRE-269）

	パラメータ	傾き	95%信頼区間（傾き）	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	1.32408	0.76229	1.88588
	AUC_{0-t}	1.34191	0.86528	1.81854
MRE-269	C_{max}	1.04282	0.35695	1.72869
	AUC_{0-t}	1.15389	0.43837	1.86940

［5.3.5.2-1 p.369 表 108 を引用］

表 2.7.6.14.5-3 用量線形性：C_{max} 及び AUC の直線回帰分析による解析結果
（セレキシパグ、MRE-269）

	パラメータ	切片	95%信頼区間（傾き）	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	-1.55539	-6.60667	3.4959
	AUC_{0-t}	-2.74105	-20.53559	15.05348
MRE-269	C_{max}	-1.13070	-9.86502	7.60363
	AUC_{0-t}	-14.67737	-57.99429	28.63954

［5.3.5.2-1 p.369 表 109 を引用］

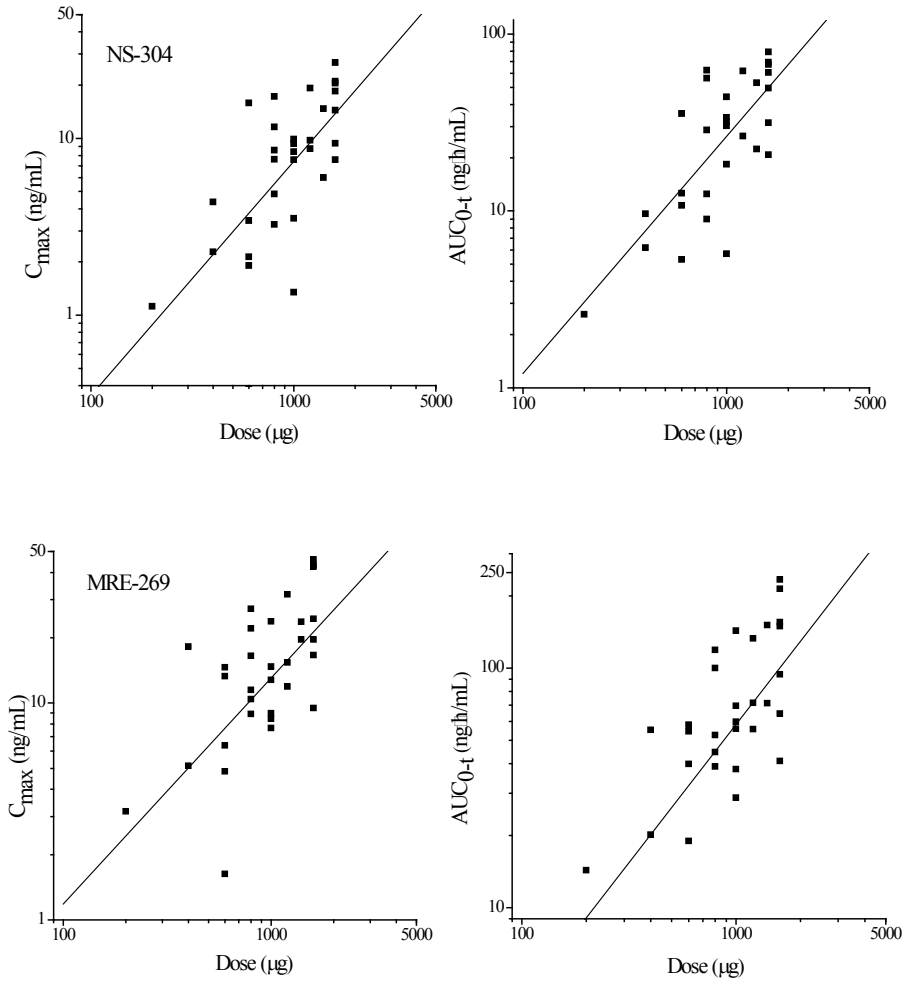


図 2.7.6.14.5-1 用量線形性：C_{max} 及び AUC の両対数プロット（セレキシパグ、MRE-269）

［5.3.5.2-1 p.372 図 55 を引用］

2.7.6.14.6 安全性

2.7.6.14.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

ATS における治験薬の投与期間、投与量及び維持用量の分布を表 2.7.6.14.6.1-1 に示す。

カットオフまでの治験薬の総曝露日数の中央値は 592.0 日（最小値、最大値：1、952 日）、維持用量での曝露日数の中央値は 60.5 日（最小値、最大値：29、114 日）であった。維持用量の分布では 7 例（18.9%）が 3200 μg/日に至った。なお、維持用量に到達する前に 3 例は中止した。平均 1 日投与量の平均値は 1822.79 μg（標準偏差：891.73 μg）、カットオフ時（又は最終時）の 1 日投与量の平均値は 2130.43 μg（標準偏差：893.63 μg）であった。

表 2.7.6.14.6.1-1 治験薬の投与期間及び投与量（ATS）（1/2）

	N=37
総曝露（日）（投与 16 週まで）	
平均値	106.4
標準偏差	30.7
標準誤差	5.0
中央値	114.0
Q1、Q3	111.0 , 119.0
最小値、最大値	1 , 140
1～28 日	2 (5.4%)
29～56 日	2 (5.4%)
57～84 日	0 (0.0%)
85～112 日	9 (24.3%)
113～140 日	24 (64.9%)
総曝露（日）（カットオフまで）	
平均値	527.4
標準偏差	257.9
標準誤差	42.4
中央値	592.0
Q1、Q3	372.0 , 701.0
最小値、最大値	1 , 952
1～16 週（112 日）	4（10.8%）
17 週（113 日）～26 週（182 日）	1（2.7%）
27 週（183 日）～52 週（364 日）	4（10.8%）
53 週（365 日）～78 週（546 日）	8（21.6%）
79 週（547 日）～104 週（728 日）	13（35.1%）
105 週（729 日）～130 週（910 日）	6（16.2%）
131 週（911 日）～156 週（1092 日）	1（2.7%）
維持用量での曝露（日）[a]	
平均値	60.6
標準偏差	22.9
標準誤差	3.9
中央値	60.5
Q1、Q3	40.0 , 77.0
最小値、最大値	29 , 114
29～56 日	14（41.2%）
57～84 日	14（41.2%）
85～112 日	5（14.7%）
113～140 日	1（2.9%）

表 2.7.6.14.6.1-1 治験薬の投与期間及び投与量（ATS）（2/2）

	N=37
平均 1 日投与量（μg）	
平均値	1822.79
標準偏差	891.73
標準誤差	146.60
中央値	1588.84
Q1、Q3	1192.88 , 2597.21
最小値、最大値	200.0 , 3099.2
カットオフ時の 1 日投与量（μg）[b]	
平均値	2130.43
標準偏差	893.63
標準誤差	186.34
中央値	1600.00
Q1、Q3	1600.00 , 3200.00
最小値、最大値	400.0 , 3200.0
維持用量の分布	
400 μg/日	2（5.4%）
800 μg/日	2（5.4%）
1200 μg/日	5（13.5%）
1600 μg/日	7（18.9%）
2000 μg/日	6（16.2%）
2400 μg/日	3（8.1%）
2800 μg/日	2（5.4%）
3200 μg/日	7（18.9%）
Missing	3（8.1%）

a：n=34（3 例は治験薬の早期投与中止のため維持用量に至らなかった。）
b：n=23

［5.3.5.2-1 p.128 表 27、p.131 表 28 を改変］

2.7.6.14.6.2 有害事象

治験薬投与開始からカットオフ時点の投与 136 週目までに発現している有害事象を対象とした。

（1） 有害事象の簡潔な要約

SS における、有害事象の要約を表 2.7.6.14.6.2-1 に示す。

有害事象及び副作用の発現率は 100%（37/37 例）であり、高頻度で発現した有害事象（発現頻度が 50%以上）は、頭痛、下痢、鼻咽頭炎であった。有害事象の程度別発現率は、軽度 18.9%、中等度 56.8%、重度 24.3%であった。

死亡は 2 例認められた。いずれも右室不全により死亡に至っており、2 例中 1 例は治験薬との因果関係が否定された。その他の重篤な有害事象は、治験薬投与期間中に 14 例 21 件認められ、そのうち 5 例 5 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は 24.3%（9/37 例）の被験者で、治験薬の用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象は 35.1%（13/37 例）の被験者で発現した。

表 2.7.6.14.6.2-1 有害事象の要約

安全性解析対象例数		37 例
有害事象発現例数（%）	有害事象	37 例（100%）
	副作用	37 例（100%）
程度別 有害事象発現例数（%）	軽度	7 例（18.9%）
	中等度	21 例（56.8%）
	重度	9 例（24.3%）
死亡例数（%）	全死亡例数	2 例（5.4%）
	副作用	1 例（2.7%）
その他の重篤な有害事象発現例数（%）	全発現例数	14 例（37.8%）
	副作用	5 例（13.5%）
中止に至った有害事象の発現例数[a]（%）	全発現例数	9 例（24.3%）
	副作用	2 例（5.4%）
減量又は休薬に至った有害事象の発現例数[a]（%）	全発現例数	13 例（35.1%）
	副作用	13 例（35.1%）

a：重篤な有害事象を含む

（2） 有害事象の表示及び分析

有害事象の発現状況を因果関係別に表 2.7.6.14.6.2-2 に示す。なお、因果関係を問わない有害事象に関しては、発現時期別の発現状況も示した。また、程度別の有害事象発現率を表 2.7.6.14.6.2-3 に示す。

有害事象は 100.0%（37/37 例）の被験者に発現した。高頻度に発現した有害事象（発現率 50%以上）は、頭痛 78.4%（29 例）、下痢及び鼻咽頭炎が各 51.4%（19 例）であった。

副作用は 100%（37/37 例）の被験者に発現した。主な副作用（発現率 10%以上）は、頭痛 73.0%（27 例）、下痢及び顎痛が各 45.9%（17 例）、悪心 37.8%（14 例）、潮紅 32.4%（12 例）、筋肉痛 18.9%（7 例）、関節痛、倦怠感及びほてりが各 16.2%（6 例）、四肢痛 13.5%（5 例）、背部痛、血圧低下及び嘔吐が各 10.8%（4 例）であった。

発現時期別の有害事象発現率は、0-16w で 97.3%（36/37 例）、17-26w で 78.8%（26/33 例）、27-52w で 93.8%（30/32 例）、53-78w で 71.4%（20/28 例）、79-104w で 80.0%（16/20 例）、105-130w で 71.4%（5/7 例）、131-156w で 100%（1/1 例）であった。有害事象の発現時期が後期に偏る傾向は認められなかった。

有害事象の大部分は軽度（18.9%、7 例）又は中等度（56.8%、21 例）であった。重度の有害事象は 24.3%（9 例 15 件）の被験者で認められ、内訳は、右室不全が 3 例、肺動脈性肺高血圧症が 2 例、血圧低下、呼吸困難、低酸素症、胆管結石、胆道仙痛、潰瘍性大腸炎、胃炎、インフルエンザ性肺炎及び肺高血圧症が各 1 例であった。これらの重度の有害事象は、胃炎、肺高血圧症を除き、いずれも重篤な有害事象として報告された（2.7.6.14.6.3 項参照）。

表 2.7.6.14.6.2-2 有害事象一覧（因果関係・発現時期別）（1/4）

	因果関係を問わない有害事象								副作用
SOC PT	0-ALL N=37	0-16w N=37	17-26w N=33	27-52w N=32	53-78w N=28	79-104w N=20	105-130w N=7	131-156w N=1	0-ALL N=37
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
有害事象発現例数	37(100.0)	36(97.3)	26(78.8)	30(93.8)	20(71.4)	16(80.0)	5(71.4)	1(100.0)	37(100.0)
胃腸障害	33(89.2)	27(73.0)	8(24.2)	14(43.8)	5(17.9)	9(45.0)	1(14.3)		26(70.3)
下痢	19(51.4)	17(45.9)	2(6.1)	1(3.1)		3(15.0)			17(45.9)
悪心	16(43.2)	13(35.1)	1(3.0)	3(9.4)	1(3.6)	2(10.0)	1(14.3)		14(37.8)
嘔吐	5(13.5)	4(10.8)	1(3.0)	1(3.1)	1(3.6)				4(10.8)
腹痛	4(10.8)	1(2.7)	1(3.0)	1(3.1)	1(3.6)				2(5.4)
上腹部痛	4(10.8)	2(5.4)	1(3.0)			1(5.0)			1(2.7)
便秘	3(8.1)	2(5.4)		1(3.1)		1(5.0)			1(2.7)
口内炎	3(8.1)			2(6.3)	1(3.6)	1(5.0)			
軟便	3(8.1)	1(2.7)		1(3.1)	1(3.6)				3(8.1)
腹部不快感	2(5.4)	1(2.7)	1(3.0)						2(5.4)
腹部膨満	2(5.4)	1(2.7)		1(3.1)					2(5.4)
齲歯	2(5.4)		1(3.0)	1(3.1)					
消化不良	2(5.4)	1(2.7)				1(5.0)			1(2.7)
胃ポリープ	2(5.4)		1(3.0)			1(5.0)			1(2.7)
胃食道逆流性疾患	2(5.4)		1(3.0)	1(3.1)					2(5.4)
潰瘍性大腸炎	1(2.7)	1(2.7)			1(3.6)				
腸炎	1(2.7)		1(3.0)						
胃炎	1(2.7)			1(3.1)					
舌痛	1(2.7)	1(2.7)							
痔核	1(2.7)		1(3.0)						
膵嚢胞	1(2.7)			1(3.1)					
歯周病	1(2.7)					1(5.0)			
歯根嚢胞	1(2.7)			1(3.1)					
食道静脈瘤	1(2.7)					1(5.0)			
肛門周囲紅斑	1(2.7)					1(5.0)			
口の感覚鈍麻	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
神経系障害	30(81.1)	24(64.9)	4(12.1)	8(25.0)	6(21.4)	2(10.0)	1(14.3)		27(73.0)
頭痛	29(78.4)	24(64.9)	4(12.1)	6(18.8)	2(7.1)	1(5.0)	1(14.3)		27(73.0)
感覚鈍麻	4(10.8)	2(5.4)		1(3.1)	2(7.1)	1(5.0)	1(14.3)		2(5.4)
浮動性めまい	3(8.1)	1(2.7)	1(3.0)		1(3.6)				2(5.4)
傾眠	2(5.4)	1(2.7)			1(3.6)				2(5.4)
体位性めまい	1(2.7)			1(3.1)					1(2.7)
意識消失	1(2.7)				1(3.6)				
ヘルペス後神経痛	1(2.7)			1(3.1)					
感染症および寄生虫症	29(78.4)	11(29.7)	4(12.1)	17(53.1)	10(35.7)	10(50.0)	3(42.9)	1(100.0)	
鼻咽頭炎	19(51.4)	4(10.8)	3(9.1)	10(31.3)	4(14.3)	6(30.0)	3(42.9)	1(100.0)	
上気道感染	4(10.8)	1(2.7)	1(3.0)	1(3.1)	1(3.6)	1(5.0)			
胃腸炎	3(8.1)	1(2.7)		2(6.3)					
インフルエンザ	3(8.1)			1(3.1)		2(10.0)			
咽頭炎	3(8.1)	2(5.4)			1(3.6)				
帯状疱疹	2(5.4)			1(3.1)	1(3.6)				
歯周炎	2(5.4)	2(5.4)							
肺炎	2(5.4)				2(7.1)				
口腔ヘルペス	1(2.7)			1(3.1)	1(3.6)				
気管支炎	1(2.7)			1(3.1)					
歯肉炎	1(2.7)			1(3.1)					
手足口病	1(2.7)				1(3.6)				
中耳炎	1(2.7)			1(3.1)					
インフルエンザ性肺炎	1(2.7)					1(5.0)			
副鼻腔炎	1(2.7)				1(3.6)				
ウイルス感染	1(2.7)	1(2.7)							
甲状舌管嚢胞感染	1(2.7)			1(3.1)					
ヘリコバクター性胃炎	1(2.7)			1(3.1)					

表 2.7.6.14.6.2-2 有害事象一覧（因果関係・発現時期別）（2/4）

	因果関係を問わない有害事象								副作用
SOC PT	0-ALL N=37	0-16w N=37	17-26w N=33	27-52w N=32	53-78w N=28	79-104w N=20	105-130w N=7	131-156w N=1	0-ALL N=37
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症および寄生虫症（続き）									
癤風	1(2.7)				1(3.6)				
椎間板炎	1(2.7)	1(2.7)							
白癬感染	1(2.7)			1(3.1)					
筋骨格系および結合組織障害	27(73.0)	24(64.9)	3(9.1)	13(40.6)	3(10.7)	2(10.0)	1(14.3)		23(62.2)
顎痛	17(45.9)	16(43.2)		1(3.1)		1(5.0)	1(14.3)		17(45.9)
背部痛	9(24.3)	4(10.8)	1(3.0)	4(12.5)		1(5.0)			4(10.8)
筋肉痛	8(21.6)	8(21.6)							7(18.9)
関節痛	7(18.9)	5(13.5)	1(3.0)	2(6.3)					6(16.2)
四肢痛	6(16.2)	5(13.5)		1(3.1)	1(3.6)				5(13.5)
筋骨格硬直	3(8.1)	1(2.7)		1(3.1)	1(3.6)				1(2.7)
顎関節症候群	2(5.4)	2(5.4)							2(5.4)
変形性脊椎症	1(2.7)	1(2.7)		1(3.1)					
側腹部痛	1(2.7)			1(3.1)					1(2.7)
筋固縮	1(2.7)			1(3.1)					
筋力低下	1(2.7)					1(5.0)			
筋炎	1(2.7)	1(2.7)							
頚部痛	1(2.7)	1(2.7)							
変形性関節症	1(2.7)			1(3.1)					
骨壊死	1(2.7)				1(3.6)				
骨粗鬆症	1(2.7)			1(3.1)					
全身性エリテマトーデス	1(2.7)			1(3.1)					
腱炎	1(2.7)		1(3.0)						
線維筋痛	1(2.7)		1(3.0)						
血管障害	21(56.8)	15(40.5)	2(6.1)	3(9.4)		2(10.0)	2(28.6)		19(51.4)
潮紅	12(32.4)	9(24.3)	1(3.0)	1(3.1)		1(5.0)	1(14.3)		12(32.4)
ほてり	7(18.9)	7(18.9)				1(5.0)			6(16.2)
低血圧	3(8.1)	1(2.7)		2(6.3)					3(8.1)
高血圧	1(2.7)						1(14.3)		
末梢冷感	1(2.7)		1(3.0)						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19(51.4)	6(16.2)	7(21.2)	5(15.6)	6(21.4)	3(15.0)	1(14.3)		9(24.3)
肺動脈性肺高血圧症	7(18.9)		1(3.0)	2(6.3)	3(10.7)	1(5.0)	1(14.3)		
鼻出血	4(10.8)		1(3.0)	2(6.3)	2(7.1)	1(5.0)			2(5.4)
呼吸困難	3(8.1)	1(2.7)	1(3.0)	2(6.3)					2(5.4)
上気道の炎症	3(8.1)	2(5.4)	1(3.0)						
低酸素症	2(5.4)	2(5.4)							2(5.4)
口腔咽頭不快感	2(5.4)	1(2.7)	1(3.0)						2(5.4)
口腔咽頭痛	2(5.4)	1(2.7)			1(3.6)				
咳嗽	1(2.7)			1(3.1)	1(3.6)				
過換気	1(2.7)	1(2.7)			1(3.6)				
喘息	1(2.7)		1(3.0)						
喀血	1(2.7)			1(3.1)					1(2.7)
鼻閉	1(2.7)		1(3.0)						1(2.7)
肺うっ血	1(2.7)	1(2.7)							
肺高血圧症	1(2.7)					1(5.0)			
鼻漏	1(2.7)					1(5.0)			
一般・全身障害および投与部位の状態	16(43.2)	12(32.4)	4(12.1)	4(12.5)	3(10.7)	2(10.0)	1(14.3)		11(29.7)
倦怠感	8(21.6)	6(16.2)	1(3.0)	1(3.1)		1(5.0)			6(16.2)
胸痛	5(13.5)		2(6.1)	2(6.3)	1(3.6)				1(2.7)
疼痛	4(10.8)	2(5.4)	1(3.0)				1(14.3)		2(5.4)
発熱	3(8.1)	1(2.7)	1(3.0)		1(3.6)	1(5.0)			
胸部不快感	2(5.4)			1(3.1)	1(3.6)				2(5.4)
浮腫	2(5.4)	2(5.4)							1(2.7)

表 2.7.6.14.6.2-2 有害事象一覧（因果関係・発現時期別）（3/4）

	因果関係を問わない有害事象								副作用
SOC PT	0-ALL N=37	0-16w N=37	17-26w N=33	27-52w N=32	53-78w N=28	79-104w N=20	105-130w N=7	131-156w N=1	0-ALL N=37
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）									
疲労	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
異常感	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
熱感	1(2.7)		1(3.0)						
末梢性浮腫	1(2.7)	1(2.7)							
心臓障害	12(32.4)	4(10.8)	3(9.1)	4(12.5)	2(7.1)		1(14.3)		5(13.5)
右室不全	5(13.5)	2(5.4)	1(3.0)	3(9.4)	1(3.6)				1(2.7)
動悸	3(8.1)	1(2.7)	2(6.1)						2(5.4)
心室性期外収縮	3(8.1)	1(2.7)		1(3.1)	1(3.6)				2(5.4)
洞性頻脈	1(2.7)			1(3.1)					
上室性期外収縮	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
上室性頻脈	1(2.7)						1(14.3)		
臨床検査	12(32.4)	4(10.8)	2(6.1)	4(12.5)	2(7.1)	1(5.0)	1(14.3)		8(21.6)
血圧低下	4(10.8)	1(2.7)	1(3.0)	1(3.1)		1(5.0)			4(10.8)
肝機能検査異常	3(8.1)			2(6.3)	1(3.6)				
尿中血陽性	2(5.4)				1(3.6)	1(5.0)			1(2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)		1(3.0)						1(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
心電図ＱＴ延長	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
血小板数減少	1(2.7)						1(14.3)		
白血球数増加	1(2.7)			1(3.1)					
洞調律	1(2.7)			1(3.1)					
肝酵素上昇	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
眼障害	9(24.3)	1(2.7)	5(15.2)	2(6.3)	2(7.1)	1(5.0)	1(14.3)		5(13.5)
網膜出血	4(10.8)		2(6.1)	1(3.1)			1(14.3)		2(5.4)
白内障	1(2.7)		1(3.0)						
眼乾燥	1(2.7)				1(3.6)				
眼痛	1(2.7)					1(5.0)			1(2.7)
眼充血	1(2.7)		1(3.0)						
網膜静脈閉塞	1(2.7)		1(3.0)						1(2.7)
硝子体剥離	1(2.7)				1(3.6)				1(2.7)
強膜出血	1(2.7)			1(3.1)					1(2.7)
結膜充血	1(2.7)	1(2.7)							
血液およびリンパ系障害	8(21.6)	3(8.1)	3(9.1)	1(3.1)		2(10.0)			5(13.5)
貧血	4(10.8)	2(5.4)	2(6.1)			1(5.0)			3(8.1)
鉄欠乏性貧血	3(8.1)		1(3.0)	1(3.1)		1(5.0)			1(2.7)
白血球減少症	1(2.7)	1(2.7)							1(2.7)
代謝および栄養障害	8(21.6)	3(8.1)	1(3.0)	4(12.5)			1(14.3)		3(8.1)
食欲減退	4(10.8)	2(5.4)	1(3.0)	1(3.1)					2(5.4)
低カリウム血症	3(8.1)	1(2.7)		1(3.1)			1(14.3)		
脱水	2(5.4)	1(2.7)		1(3.1)					1(2.7)
低血糖症	1(2.7)			1(3.1)					
傷害、中毒および処置合併症	6(16.2)	2(5.4)	2(6.1)	2(6.3)			1(14.3)		
挫傷	4(10.8)	2(5.4)	1(3.0)	1(3.1)					
圧迫骨折	1(2.7)			1(3.1)					
靭帯捻挫	1(2.7)		1(3.0)						
擦過傷	1(2.7)						1(14.3)		

表 2.7.6.14.6.2-2 有害事象一覧（因果関係・発現時期別）（4/4）

	因果関係を問わない有害事象								副作用
SOC PT	0-ALL N=37	0-16w N=37	17-26w N=33	27-52w N=32	53-78w N=28	79-104w N=20	105-130w N=7	131-156w N=1	0-ALL N=37
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
皮膚および皮下組織障害	7(18.9)	3(8.1)	2(6.1)		2(7.1)	1(5.0)			1(2.7)
発疹	3(8.1)	3(8.1)							1(2.7)
蕁麻疹	1(2.7)		1(3.0)		1(3.6)				
皮膚炎	1(2.7)					1(5.0)			
紅斑	1(2.7)		1(3.0)						
紫斑	1(2.7)				1(3.6)				
皮膚腫瘤	1(2.7)				1(3.6)				
耳および迷路障害	4(10.8)		2(6.1)	2(6.3)	1(3.6)				3(8.1)
回転性めまい	1(2.7)			1(3.1)	1(3.6)				1(2.7)
耳出血	1(2.7)		1(3.0)						
耳痛	1(2.7)			1(3.1)					1(2.7)
耳鳴	1(2.7)		1(3.0)						1(2.7)
精神障害	4(10.8)	2(5.4)				3(15.0)			
不眠症	3(8.1)	2(5.4)				2(10.0)			
不安障害	1(2.7)					1(5.0)			
内分泌障害	2(5.4)		1(3.0)	1(3.1)					2(5.4)
甲状腺機能低下症	2(5.4)		1(3.0)	1(3.1)					2(5.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(5.4)			1(3.1)		1(5.0)			
結腸腺癌	1(2.7)					1(5.0)			
皮膚乳頭腫	1(2.7)			1(3.1)					
腎および尿路障害	2(5.4)	1(2.7)		1(3.1)					1(2.7)
蛋白尿	1(2.7)	1(2.7)							
腎機能障害	1(2.7)			1(3.1)					1(2.7)
肝胆道系障害	2(5.4)		1(3.0)	1(3.1)		1(5.0)			1(2.7)
胆道仙痛	1(2.7)			1(3.1)					
胆管結石	1(2.7)					1(5.0)			
胆石症	1(2.7)					1(5.0)			
肝機能異常	1(2.7)		1(3.0)						1(2.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(2.7)			1(3.1)					
甲状舌管嚢胞	1(2.7)			1(3.1)					
生殖系および乳房障害	1(2.7)				1(3.6)				
子宮頚管ポリープ	1(2.7)				1(3.6)				

［5.3.5.2-1 p.160 表 31、p.374 表 110、p.4935 表 110 を改変］

表 2.7.6.14.6.2-3 有害事象一覧（程度別）（1/5）

SOC	0-ALL（N=37）				
PT	無症候性	軽度	中等度	重度	合計
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
有害事象発現例数(%)	0(0.0)	7(18.9)	21(56.8)	9(24.3)	37(100.0)
胃腸障害	0(0.0)	15(40.5)	16(43.2)	2(5.4)	33(89.2)
下痢		10(27.0)	9(24.3)		19(51.4)
悪心		12(32.4)	4(10.8)		16(43.2)
嘔吐		4(10.8)	1(2.7)		5(13.5)
腹痛		2(5.4)	2(5.4)		4(10.8)
上腹部痛		4(10.8)			4(10.8)
便秘		2(5.4)	1(2.7)		3(8.1)
口内炎		1(2.7)	2(5.4)		3(8.1)
軟便		2(5.4)	1(2.7)		3(8.1)
腹部不快感			2(5.4)		2(5.4)

表 2.7.6.14.6.2-3 有害事象一覧（程度別）（2/5）

SOC	0-ALL（N=37）				
PT	無症候性	軽度	中等度	重度	合計
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胃腸障害（続き）					
腹部膨満		2(5.4)			2(5.4)
齲歯		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
消化不良		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
胃ポリープ	1(2.7)	1(2.7)			2(5.4)
胃食道逆流性疾患		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
潰瘍性大腸炎				1(2.7)	1(2.7)
腸炎			1(2.7)		1(2.7)
胃炎				1(2.7)	1(2.7)
舌痛		1(2.7)			1(2.7)
痔核		1(2.7)			1(2.7)
膵嚢胞		1(2.7)			1(2.7)
歯周病		1(2.7)			1(2.7)
歯根嚢胞			1(2.7)		1(2.7)
食道静脈瘤			1(2.7)		1(2.7)
肛門周囲紅斑		1(2.7)			1(2.7)
口の感覚鈍麻		1(2.7)			1(2.7)
神経系障害	0(0.0)	17(45.9)	13(35.1)	0(0.0)	30(81.1)
頭痛		17(45.9)	12(32.4)		29(78.4)
感覚鈍麻		3(8.1)	1(2.7)		4(10.8)
浮動性めまい		3(8.1)			3(8.1)
傾眠		2(5.4)			2(5.4)
体位性めまい		1(2.7)			1(2.7)
意識消失			1(2.7)		1(2.7)
ヘルペス後神経痛		1(2.7)			1(2.7)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	13(35.1)	15(40.5)	1(2.7)	29(78.4)
鼻咽頭炎		15(40.5)	4(10.8)		19(51.4)
上気道感染		2(5.4)	2(5.4)		4(10.8)
胃腸炎		3(8.1)			3(8.1)
インフルエンザ		1(2.7)	2(5.4)		3(8.1)
咽頭炎		2(5.4)	1(2.7)		3(8.1)
帯状疱疹			2(5.4)		2(5.4)
歯周炎		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
肺炎		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
口腔ヘルペス		1(2.7)			1(2.7)
気管支炎		1(2.7)			1(2.7)
歯肉炎			1(2.7)		1(2.7)
手足口病		1(2.7)			1(2.7)
中耳炎		1(2.7)			1(2.7)
インフルエンザ性肺炎				1(2.7)	1(2.7)
副鼻腔炎		1(2.7)			1(2.7)
ウイルス感染			1(2.7)		1(2.7)
甲状舌管嚢胞感染			1(2.7)		1(2.7)
ヘリコバクター性胃炎			1(2.7)		1(2.7)
癜風		1(2.7)			1(2.7)
椎間板炎			1(2.7)		1(2.7)
白癬感染		1(2.7)			1(2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	19(51.4)	8(21.6)	0(0.0)	27(73.0)
顎痛		13(35.1)	4(10.8)		17(45.9)
背部痛		8(21.6)	1(2.7)		9(24.3)
筋肉痛		8(21.6)			8(21.6)
関節痛		6(16.2)	1(2.7)		7(18.9)
四肢痛		6(16.2)			6(16.2)
筋骨格硬直		3(8.1)			3(8.1)
顎関節症候群		2(5.4)			2(5.4)

表 2.7.6.14.6.2-3 有害事象一覧（程度別）（3/5）

SOC	0-ALL（N=37）				
PT	無症候性	軽度	中等度	重度	合計
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）					
変形性脊椎症			1(2.7)		1(2.7)
側腹部痛		1(2.7)			1(2.7)
筋固縮		1(2.7)			1(2.7)
筋力低下			1(2.7)		1(2.7)
筋炎		1(2.7)			1(2.7)
頚部痛		1(2.7)			1(2.7)
変形性関節症		1(2.7)			1(2.7)
骨壊死			1(2.7)		1(2.7)
骨粗鬆症		1(2.7)			1(2.7)
全身性エリテマトーデス		1(2.7)			1(2.7)
腱炎		1(2.7)			1(2.7)
線維筋痛		1(2.7)			1(2.7)
血管障害	0(0.0)	20(54.1)	1(2.7)	0(0.0)	21(56.8)
潮紅		12(32.4)			12(32.4)
ほてり		7(18.9)			7(18.9)
低血圧		2(5.4)	1(2.7)		3(8.1)
高血圧		1(2.7)			1(2.7)
末梢冷感		1(2.7)			1(2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	8(21.6)	7(18.9)	4(10.8)	19(51.4)
肺動脈性肺高血圧症		1(2.7)	4(10.8)	2(5.4)	7(18.9)
鼻出血		2(5.4)	2(5.4)		4(10.8)
呼吸困難		1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	3(8.1)
上気道の炎症		2(5.4)	1(2.7)		3(8.1)
低酸素症		1(2.7)		1(2.7)	2(5.4)
口腔咽頭不快感		2(5.4)			2(5.4)
口腔咽頭痛		2(5.4)			2(5.4)
咳嗽		1(2.7)			1(2.7)
過換気		1(2.7)			1(2.7)
喘息			1(2.7)		1(2.7)
喀血		1(2.7)			1(2.7)
鼻閉		1(2.7)			1(2.7)
肺うっ血		1(2.7)			1(2.7)
肺高血圧症				1(2.7)	1(2.7)
鼻漏		1(2.7)			1(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	11(29.7)	5(13.5)	0(0.0)	16(43.2)
倦怠感		7(18.9)	1(2.7)		8(21.6)
胸痛		4(10.8)	1(2.7)		5(13.5)
疼痛		3(8.1)	1(2.7)		4(10.8)
発熱		3(8.1)			3(8.1)
胸部不快感			2(5.4)		2(5.4)
浮腫		2(5.4)			2(5.4)
疲労		1(2.7)			1(2.7)
異常感		1(2.7)			1(2.7)
熱感		1(2.7)			1(2.7)
末梢性浮腫		1(2.7)			1(2.7)
心臓障害	0(0.0)	6(16.2)	3(8.1)	3(8.1)	12(32.4)
右室不全		1(2.7)	1(2.7)	3(8.1)	5(13.5)
動悸		3(8.1)			3(8.1)
心室性期外収縮	1(2.7)		2(5.4)		3(8.1)
洞性頻脈		1(2.7)			1(2.7)
上室性期外収縮		1(2.7)			1(2.7)
上室性頻脈		1(2.7)			1(2.7)

表 2.7.6.14.6.2-3 有害事象一覧（程度別）（4/5）

SOC	0-ALL（N=37）				
PT	無症候性	軽度	中等度	重度	合計
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
臨床検査	9(24.3)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	12(32.4)
血圧低下	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	4(10.8)
肝機能検査異常	3(8.1)				3(8.1)
尿中血陽性	2(5.4)				2(5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)				1(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)				1(2.7)
心電図 QT 延長	1(2.7)				1(2.7)
血小板数減少	1(2.7)				1(2.7)
白血球数増加	1(2.7)				1(2.7)
洞調律	1(2.7)				1(2.7)
肝酵素上昇	1(2.7)				1(2.7)
眼障害	2(5.4)	6(16.2)	1(2.7)	0(0.0)	9(24.3)
網膜出血	2(5.4)	2(5.4)			4(10.8)
白内障		1(2.7)			1(2.7)
眼乾燥		1(2.7)			1(2.7)
眼痛		1(2.7)			1(2.7)
眼充血		1(2.7)			1(2.7)
網膜静脈閉塞			1(2.7)		1(2.7)
硝子体剥離		1(2.7)			1(2.7)
強膜出血		1(2.7)			1(2.7)
結膜充血		1(2.7)			1(2.7)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	4(10.8)	4(10.8)	0(0.0)	8(21.6)
貧血		1(2.7)	3(8.1)		4(10.8)
鉄欠乏性貧血		2(5.4)	1(2.7)		3(8.1)
白血球減少症		1(2.7)			1(2.7)
代謝および栄養障害	1(2.7)	3(8.1)	4(10.8)	0(0.0)	8(21.6)
食欲減退		4(10.8)			4(10.8)
低カリウム血症	1(2.7)		2(5.4)		3(8.1)
脱水			2(5.4)		2(5.4)
低血糖症		1(2.7)			1(2.7)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	4(10.8)	2(5.4)	0(0.0)	6(16.2)
挫傷		3(8.1)	1(2.7)		4(10.8)
圧迫骨折			1(2.7)		1(2.7)
靭帯捻挫			1(2.7)		1(2.7)
擦過傷		1(2.7)			1(2.7)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	7(18.9)	0(0.0)	0(0.0)	7(18.9)
発疹		3(8.1)			3(8.1)
蕁麻疹		1(2.7)			1(2.7)
皮膚炎		1(2.7)			1(2.7)
紅斑		1(2.7)			1(2.7)
紫斑		1(2.7)			1(2.7)
皮膚腫瘤		1(2.7)			1(2.7)
耳および迷路障害	0(0.0)	3(8.1)	1(2.7)	0(0.0)	4(10.8)
回転性めまい			1(2.7)		1(2.7)
耳出血		1(2.7)			1(2.7)
耳痛		1(2.7)			1(2.7)
耳鳴		1(2.7)			1(2.7)
精神障害	0(0.0)	4(10.8)	0(0.0)	0(0.0)	4(10.8)
不眠症		3(8.1)			3(8.1)
不安障害		1(2.7)			1(2.7)
内分泌障害	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)
甲状腺機能低下症	1(2.7)	1(2.7)			2(5.4)

表 2.7.6.14.6.2-3 有害事象一覧（程度別）（5/5）

SOC PT （MedDRA/J Ver.17.0）	0-ALL（N=37） 無症候性 n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	重度 n(%)	合計 n(%)
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）	0(0.0)	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	2(5.4)
結腸腺癌			1(2.7)		1(2.7)
皮膚乳頭腫		1(2.7)			1(2.7)
腎および尿路障害	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)
蛋白尿		1(2.7)			1(2.7)
腎機能障害		1(2.7)			1(2.7)
肝胆道系障害	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	2(5.4)
胆道仙痛				1(2.7)	1(2.7)
胆管結石				1(2.7)	1(2.7)
胆石症		1(2.7)			1(2.7)
肝機能異常	1(2.7)				1(2.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.7)
甲状舌管嚢胞			1(2.7)		1(2.7)
生殖系および乳房障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.7)
子宮頚管ポリープ			1(2.7)		1(2.7)

同一カテゴリで同一被験者に同じ事象が複数回発現した時は、例数は一番重い程度として集計した。

［5.3.5.2-1 p.143 表 30、p.4931 表 30 を改変］

本薬と同様の薬理作用を有する他剤で発現し [3)]、本薬の非臨床試験でも報告されている有害事象（血小板減少、骨代謝マーカーの上昇、血圧の低下、眼底所見、甲状腺関連の有害事象）を特に注目する有害事象と定義した。

特に注目する有害事象は、血圧低下及び網膜出血が各 4 例、低血圧が 3 例、血小板数減少及び網膜静脈閉塞が各 1 例認められた。このうち、血圧低下の 1 例は重度で、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象として報告された。血圧低下の他の 3 例は無症候性～中等度で、非重篤であり、このうち 2 例は後遺症なく回復した。低血圧の 3 例はいずれも非重篤で、このうち 2 例は後遺症なく回復し、他の 1 例の転帰は軽快であった。血小板数減少の 1 例は後遺症なく回復した。網膜出血及び網膜静脈閉塞を含む眼底検査結果は 2.7.6.14.6.5 項に示した。

また、本薬の国内第 I 相臨床試験及び海外第 II 相臨床試験で報告されている有害事象（頭痛、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛、顎痛、関節痛及びめまい）を他の注目すべき有害事象と定義した。他の注目すべき有害事象は 91.9%（34/37 例）の被験者に発現した。各有害事象の発現頻度は、頭痛が 78.4%（29 例）、下痢が 51.4%（19 例）、顎痛が 45.9%（17 例）、悪心が 43.2%（16 例）、筋肉痛が 21.6%（8 例）、関節痛が 18.9%（7 例）、嘔吐が 13.5%（5 例）、浮動性めまい 8.1%（3 例）、体位性めまい、回転性めまいが各 2.7%（1 例）であった。

心血管系の有害事象の要約を表 2.7.6.14.6.2-4 に示す。投与 136 週目まで（全期間）で、心血管系の有害事象は 43.2%（16/37 例）認められた。

表 2.7.6.14.6.2-4 心血管系の有害事象（頻度別）

SOC PT （MedDRA/J Ver.17.0）	0-ALL N=37 n(%)	0-16w N=37 n(%)	17-26w N=33 n(%)	27-52w N=32 n(%)	53-78w N=28 n(%)	79-104w N=20 n(%)	105-130w N=7 n(%)
有害事象発現例数	16(43.2%)	6(16.2%)	4(12.1%)	4(12.5%)	2(7.1%)	1(5.0%)	1(14.3%)
心臓障害	12(32.4%)	4(10.8%)	3(9.1%)	4(12.5%)	2(7.1%)		1(14.3%)
右室不全	5(13.5%)	2(5.4%)	1(3.0%)	3(9.4%)	1(3.6%)		
動悸	3(8.1%)	1(2.7%)	2(6.1%)				
心室性期外収縮	3(8.1%)	1(2.7%)		1(3.1%)	1(3.6%)		
洞性頻脈	1(2.7%)			1(3.1%)			
上室性期外収縮	1(2.7%)	1(2.7%)					
上室性頻脈	1(2.7%)						1(14.3%)
臨床検査	6(16.2%)	2(5.4%)	1(3.0%)	2(6.3%)		1(5.0%)	
血圧低下	4(10.8%)	1(2.7%)	1(3.0%)	1(3.1%)		1(5.0%)	
心電図 QT 延長	1(2.7%)	1(2.7%)					
洞調律	1(2.7%)			1(3.1%)			

［5.3.5.2-1 p.863 表 129 を改変］

2.7.6.14.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡例は 2 例認められた。いずれも右室不全により死亡に至っており、2 例中 1 例（被験者識別コード : P19-02）は治験薬との因果関係が否定されたが、もう 1 例（被験者識別コード : P17-02）は否定されなかった。

死亡例の一覧を表 2.7.6.14.6.3-1 に、詳細を付録 表 2.7.6.14.8-1 に示す。

表 2.7.6.14.6.3-1 死亡例一覧

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P17-02	女性、59、2000	2000	右室不全	203	21	あり	重篤	重度	中止	死亡
P19-02	女性、66、400	400	右室不全	200	140	なし	重篤	重度	中止	死亡

a：MedDRA/J ver17.0 PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 p.805 表 122 を改変］

（2） その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、治験薬投与期間中に 14 例 21 件認められた（表 2.7.6.14.6.3-2）。

このうち 1 例（被験者識別コード : P19-02）は右室不全による死亡例であり、本被験者ではそれ以外に呼吸困難（2 件）、低酸素症及び右室不全が認められた。その他 1 例（被験者識別コード : P11-02）で重篤な有害事象が 4 件発現し、内容は胆道仙痛、結腸腺癌、胆管結石、食道静脈瘤であった。また、1 例（被験者識別コード : P15-02）で、重篤な有害事象が 2 件発現し、内容は浮動性めまい、肺動脈性肺高血圧症であり、浮動性めまいは治験薬の減量に至った有害事象であった。その他の被験者では、肺動脈性肺高血圧症が 2 例、嘔吐、右室不全、甲状舌管嚢胞、潰瘍性大腸炎、骨壊死、血圧低下、胸部不快感、インフルエンザ性肺炎、帯状疱疹が各 1 例で発現した。嘔吐、浮動性めまい、低酸素症、血圧低下、胸部不快感は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

また、追跡調査期間中にその他の重篤な有害事象が 1 例 1 件認められた（表 2.7.6.14.6.3-3）。本症例（被験者識別コード：P30-01）は、投与終了後 24 日目に咳そうの悪化のため入院した（同意の撤回により治験中止）。

その他の重篤な有害事象の詳細は、付録　表 2.7.6.14.8-2 及び表 2.7.6.14.8-3 に示す。

表 2.7.6.14.6.3-2　その他の重篤な有害事象一覧（治験薬投与期間中）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P04-02	女性、56、400	400	嘔吐	1	3	あり	重篤	軽度	継続	回復
P05-01	男性、30、2000	3200	右室不全	187	131	なし	重篤	重度	他	未回復
P05-02	女性、23、1600	1600	甲状舌管嚢胞	342	358	なし	重篤	中等度	継続	軽快
P05-03	女性、38、1200	1200	潰瘍性大腸炎	408	211	なし	重篤	重度	継続	軽快
P06-02	女性、33、2400	2400	肺動脈性肺高血圧症	118	58	なし	重篤	中等度	他 [d]	軽快
P10-01	女性、72、2000	2800	骨壊死	446	196	なし	重篤	中等度	継続	回復
P11-02	男性、51、1600	1600	胆道仙痛	283	4	なし	重篤	重度	継続	回復
		1600	結腸腺癌	644	5	なし	重篤	中等度	継続	回復
		1600	胆管結石	684	6	なし	重篤	重度	継続	回復
		1600	食道静脈瘤	689	19	なし	重篤	中等度	継続	未回復
P15-02	男性、56、3200	3200	浮動性めまい	122	50	あり	重篤	軽度	減量	回復
		2000	肺動脈性肺高血圧症	479	94	なし	重篤	中等度	継続	回復
P19-02	女性、66、400	1600	低酸素症	17	9	あり	重篤	重度	減量	回復
		400	呼吸困難	137	10	なし	重篤	重度	継続	回復
		400	右室不全	137	10	なし	重篤	中等度	継続	回復
		400	呼吸困難	256	84	なし	重篤	重度	継続	未回復
P20-01	女性、26、1600	1600	肺動脈性肺高血圧症	737	42	なし	重篤	重度	中止	軽快
P21-01	女性、42、－	200	血圧低下	3	7	あり	重篤	重度	中止	回復
P22-01	女性、35、1600	400	胸部不快感	192	12	あり	重篤	中等度	継続	回復
P37-01	女性、71、2000	3200	インフルエンザ性肺炎	624	26	なし	重篤	重度	継続	回復
P39-01	女性、70、3200	3200	帯状疱疹	259	11	なし	重篤	中等度	継続	回復

a：MedDRA/J ver17.0　PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）
d：中止後の Visit で「中止」→「その他」に変更となった

［5.3.5.2-1 p.805 表 122 を改変］

表 2.7.6.14.6.3-3 その他の重篤な有害事象一覧（追跡調査期間中）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P30-01	女性、53、－	－	咳そうの悪化	25	4	なし	重篤	不明	－	回復

a：医師記載名
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 p.805 表 122 を改変］

（3） 治験薬投与中止又は用量変更に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は 24.3%（9/37 例）で認められ、肺動脈性肺高血圧症 13.5%（5 例）、右室不全 5.4%（2 例）、血圧低下及び全身性エリテマトーデスが各 2.7%（1 例）であった（表 2.7.6.14.6.3-4）。このうち、右室不全 2 例は死亡、肺動脈性肺高血圧症 2 例及び血圧低下 1 例はその他の重篤な有害事象として報告された。

治験薬の用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象は 35.1%（13/37 例）で認められ、発現頻度が 5%以上であった事象は、頭痛 18.9%（7 例）、下痢 13.5%（5 例）、悪心 10.8%（4 例）、腹部不快感及びほてりが各 5.4%（2 例）であった（表 2.7.6.14.6.3-5）。用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象のうち、浮動性めまい及び低酸素症の各 1 例はその他の重篤な有害事象として報告された。

治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧及び治験薬の用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象の一覧を付録 表 2.7.6.14.8-4 及び表 2.7.6.14.8-5 に示す。

表 2.7.6.14.6.3-4 治験薬投与中止に至った有害事象

PT（MedDRA/J Ver.17.0）	0-ALL N=37 n(%)	0-16w N=37 n(%)	17-26w N=33 n(%)	27-52w N=32 n(%)	53-78w N=28 n(%)	79-104w N=20 n(%)	105-130w N=7 n(%)	131-156w N=1 n(%)
中止に至った有害事象発現例数	9(24.3%)	1(2.7%)	1(3.0%)	4(12.5%)	1(3.6%)	1(5.0%)	1(14.3%)	0
肺動脈性肺高血圧症	5(13.5%)		1(3.0%)	1(3.1%)	1(3.6%)	1(5.0%)	1(14.3%)	
右室不全	2(5.4%)			2(6.3%)				
血圧低下	1(2.7%)	1(2.7%)						
全身性エリテマトーデス	1(2.7%)			1(3.1%)				

中止に至った重篤な有害事象を含む

［5.3.5.2-1 p.853 表 124 を引用］

表 2.7.6.14.6.3-5 治験薬の用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象

PT （MedDRA/J Ver.17.0）	0-ALL N=37 n(%)	0-16w N=37 n(%)	17-26w N=33 n(%)	27-52w N=32 n(%)	53-78w N=28 n(%)	79-104w N=20 n(%)	105-130w N=7 n(%)	131-156w N=1 n(%)
用量変更に至った有害事象発現例数	13(35.1%)	12(32.4%)	3(9.1%)	3(9.4%)	0(0.0%)	3(15.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
頭痛	7(18.9%)	6(16.2%)	1(3.0%)					
下痢	5(13.5%)	5(13.5%)				1(5.0%)		
悪心	4(10.8%)	3(8.1%)		1(3.1%)		1(5.0%)		
腹部不快感	2(5.4%)	1(2.7%)	1(3.0%)					
ほてり	2(5.4%)	1(2.7%)				1(5.0%)		
血圧低下	1(2.7%)			1(3.1%)				
胸痛	1(2.7%)		1(3.0%)					
浮動性めまい	1(2.7%)		1(3.0%)					
胃食道逆流性疾患	1(2.7%)		1(3.0%)					
過換気	1(2.7%)	1(2.7%)						
感覚鈍麻	1(2.7%)					1(5.0%)		
低血圧	1(2.7%)			1(3.1%)				
低酸素症	1(2.7%)	1(2.7%)						
倦怠感	1(2.7%)	1(2.7%)						
顎痛	1(2.7%)	1(2.7%)						
口腔咽頭不快感	1(2.7%)	1(2.7%)						

減量又は休薬に至った重篤な有害事象を含む

［5.3.5.2-1 p.857 表 126 を引用］

（4） 他の重要な有害事象

本試験では、重要な有害事象を定義しなかった。

2.7.6.14.6.4 臨床検査値、骨代謝マーカー

血液学的検査、生化学及び甲状腺機能検査、尿検査、並びに骨代謝マーカーの推移（平均値）において、特筆すべきベースラインからの変化傾向は認められなかった。

ベースラインから各来院時期までに臨床検査値異常値を示した被験者数の要約を表 2.7.6.14.6.4-1 に示す。なお、本試験では「Definition of Marked Abnormalities in Laboratory Data（CTCAE v4.03）を参考に作成した Actelion 社の基準」を基に臨床検査値異常値を評価した。

異常値が発現した臨床検査値の内訳は、ヘモグロビンの LL、LLL がそれぞれ 27.0%（10/37 例）、2.7%（1/37 例）、グルコースの LL、HH、HHH がそれぞれ 8.1%（3/37 例）、21.6%（8/37 例）、2.7%（1/37 例）、白血球数の LL、PT-INR の HH が 16.2%（6/37 例）、γ-GTP の HH が 13.5%（5/37 例）、ヘマトクリットの LL が 5.4%（2/37 例）、血小板数の LL、AST（GOT）の HH、血清クレアチニンの HH、BUN の HH、尿酸の HH が各 2.7%（1/37 例）であった。

また、治験責任（分担）医師により異常変動と判定された臨床検査項目の発現頻度は、ヘモグロビン及びヘマトクリットが各 16.2%（6/37 例）、AST（GOT）が 13.5%（5/37 例）、ALT（GPT）が 10.8%（4/37 例）、赤血球数、白血球数、γ-GTP 及びカリウムが各 8.1%（3/37 例）、BUN 及び尿潜血が各 5.4%（2/37 例）、血小板数、ALP、血清クレアチニン、グルコース及び尿蛋白が各 2.7%（1/37 例）であった（表 2.7.6.14.6.4-2）。甲状腺機能検査は 1 例で実施しなかったため、TSH の異常変動が 5.6%（2/36 例）、T3 及び T4 の異常変動が各 2.8%（1/36 例）で報告された（表 2.7.6.14.6.4-2）。

表 2.7.6.14.6.4-1 臨床検査値異常値（HH、HHH 又は LL、LLL）の要約：SS

	CTCAE v4.03[a]		Baseline	Baseline to Week 16	Baseline to Week 26	Baseline to Week 52	Baseline to Week 78	Baseline to Week 104	Baseline to Week 130	Baseline to Week 156
ヘモグロビン	LL	<100 g/L	1(2.7)	5(13.5)	7(18.9)	7(18.9)	7(18.9)	10(27.0)	10(27.0)	10(27.0)
	LLL	<80 g/L	－	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)
ヘマトクリット	LL	F：<28% M：<32%	－	2(5.4)	2(5.4)	2(5.4)	2(5.4)	2(5.4)	2(5.4)	2(5.4)
血小板数	LL	$<75\times10^9$/L	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)
白血球数	LL	$<3.0\times10^9$/L	2(5.4)	2(5.4)	2(5.4)	5(13.5)	6(16.2)	6(16.2)	6(16.2)	6(16.2)
PT-INR	HH	>1.5×ULN or >1.5 times above baseline if on anticoagulation	－	4(10.8%)	4(10.8%)	4(10.8%)	6(16.2%)	6(16.2%)	6(16.2%)	6(16.2%)
AST(GOT)	HH	>3 ULN	－	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)
γ-GTP	HH	>2.5ULN	2(5.4)	3(8.1)	3(8.1)	4(10.8)	5(13.5)	5(13.5)	5(13.5)	5(13.5)
血清クレアチニン	HH	>1.5 ULN or 1.5×baseline	－	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)
BUN	HH	>2.5 ULN	－	－	－	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)
グルコース	LL	<3.0 mmol/L		1(2.7)	1(2.7)	3(8.1)	3(8.1)	3(8.1)	3(8.1)	3(8.1)
	HH	>8.9 mmol/L	3(8.1)	6(16.2)	7(18.9)	8(21.6)	8(21.6)	8(21.6)	8(21.6)	8(21.6)
	HHH	>13.9 mmol/L	－	－	－	－	－	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)
尿酸	HH	>0.59 mmol/L	－	－	－	－	－	1(2.7)	1(2.7)	1(2.7)

a：CTCAE v4.03 を参考に作成した Actelion 社の基準
N=37、n(%)

［5.3.5.2-1 p.920 表 131 を改変］

表 2.7.6.14.6.4-2 異常変動と判定された臨床検査項目の要約：SS

検査項目	N=37[a] n(%)
ヘモグロビン	6 (16.2)
ヘマトクリット	6 (16.2)
AST(GOT)	5 (13.5)
ALT(GPT)	4 (10.8)
赤血球数	3 (8.1)
白血球数	3 (8.1)
γ-GTP	3 (8.1)
カリウム	3 (8.1)
BUN	2 (5.4)
TSH	2 (5.6)
尿潜血	2 (5.4)
血小板数	1 (2.7)
ALP	1 (2.7)
血清クレアチニン	1 (2.7)
グルコース	1 (2.7)
T3	1 (2.8)
T4	1 (2.8)
尿蛋白	1 (2.7)

a：TSH、T3、T4 は N=36

［5.3.5.2-1 p.969 表 133 を引用］

2.7.6.14.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

ベースライン及び投与 16 週目のバイタルサインの平均値は、収縮期血圧が 104.1 mmHg（n=37）及び 105.5 mmHg（n=33）、拡張期血圧が 58.9 mmHg（n=37）及び 60.6 mmHg（n=33）、脈拍数

が 69.0 bpm（n=37）及び 73.4 bpm（n=33）であった。また、投与 136 週目までのベースラインからの平均変化量は、収縮期血圧で-5.5～8.8 mmHg、拡張期血圧で 0.0～15.5 mmHg、脈拍数で 0.0～25.0 bpm であった。

バイタルサインに関連する有害事象は、血圧低下が 4 例、低血圧が 3 例認められた。

血圧低下のうち 1 例（被験者識別コード : P21-01）は重篤な有害事象であった。この被験者は、ベースライン時の血圧は収縮期血圧が 84 mmHg、拡張期血圧が 60 mmHg であったが、投与開始後 3 日目に収縮期血圧 52 mmHg、拡張期血圧が測定不能まで低下し中止した。

低血圧のうち 2 例はそれぞれ投与開始後 86 日目及び 318 日目に軽度の低血圧を示し、他の 1 例は投与開始後 337 日目に中等度の低血圧を示した。軽度の低血圧は治験薬を減量せずに回復し、中等度の低血圧は治験薬の減量により軽快したが回復には至らなかった。また、3 例とも治験薬との因果関係は否定されなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

投与 16 週目までの心電図は、QT/QTc 延長への影響を検討することを目的として測定した。

投与 16 週目までの QTc について、投与前後のシフト表を表 2.7.6.14.6.5-1 に、ベースラインからの変化量をカテゴリ別に表 2.7.6.14.6.5-2 に示す。

治験薬投与中、投与前に比し QTc の延長した被験者は 37 例中 12 例認められた。投与前 450 ms 以下から投与後 450～480 ms への延長が 10 例、450～480 ms から 480～500 ms への延長が 2 例であった。投与前が 500 ms 以下で投与 16 週目に 500 ms を超える QTc を示した被験者は認められなかった。

QTc の投与前からの変動では、7 例で 30～60 ms の変動を示し、60 ms を超える延長を示した被験者は認められなかった（表 2.7.6.14.6.5-2）。QTc の変動を示したこれらの被験者のうち、臨床的に意義のある心電図上の異常所見を示した被験者は認められなかった。

その他の心電図パラメータで治験薬投与によると考えられる変動は認められなかった。

心血管系の有害事象の発現率は、表 2.7.6.14.6.2-4 に示した。投与 16 週目までに、心電図 QT 延長が 1 例認められた。本症例は Visit 2 の投与直前のベースラインの QTcF が 455 ms、Visit 2 の投与後 2.5 時間の QTcF が 461 ms となり、異常変動ありと判定されたが無症候性であった。

表 2.7.6.14.6.5-1 心電図パラメータ（投与 16 週目まで）：QTcF のシフト表（SS）

	Maximum value（ms）			
ベースライン（ms）	≦450	450＜ ≦480	480＜ ≦500	500＜
Missing	－	2	1	1
≦450	11	10	－	－
450＜ ≦480	1	7	2	－
480＜ ≦500	－	－	－	－
500＜	－	－	1	1

［5.3.5.2-1 p.173 表 32 を改変］

表 2.7.6.14.6.5-2 心電図パラメータ（投与 16 週目まで）：
QTcF のベースラインからの変化量の分布（カテゴリ分類）（SS）

ベースラインからの変化量（ms）	N
Missing	4
≦30	26
30＜ ≦60	7
60＜	－

［5.3.5.2-1 p.173 表 33 を改変］

（3） 眼底検査

眼底検査は 28 例で実施された。ベースライン時と比較して 4 例で異常所見（網膜出血及び網膜静脈閉塞）が認められ有害事象として報告された。

被験者識別コード P11-01 は、合併症としてインスリン依存型糖尿病を有し、ワルファリンカリウム又は NSAIDs で治療している被験者であり、治験薬投与後 28 ヵ月に網膜出血が認められた。被験者識別コード P39-01 は、結合組織病及び白内障を有する 70 歳女性の被験者であり、治験薬投与後 24 週に網膜出血が認められた。被験者識別コード P34-02 の被験者は、治験薬投与後 24 週に網膜出血が認められ、抗凝固療法を行わず、その後の投与後 48 週及び 72 週の眼底検査では正常であった。被験者識別コード P05-01 は、スクリーニング時の眼底検査は評価できなかった被験者であり、治験薬投与後 24 週の眼底検査で左眼網膜静脈拡張及び両眼網膜出血が認められたが、その後の検査で両眼網膜静脈閉塞症が認められ、両眼網膜出血はその後複数回実施された規定外の眼底検査で回復が確認された。

2.7.6.14.7 結論

（1） 有効性の結果

1） 主要評価項目

解析対象集団 PPS において、投与 16 週目のベースラインからの PVR 変化量の中央値（95%信頼区間）は-120.9（-184.5～-59.5）dyn·sec/cm^5 で、有意に低下した（P < 0.0001、Wilcoxon 符号付順位検定）。

2） 副次評価項目

投与 16 週目の 6 分間歩行距離はベースライン時の平均値 445.0 m から 14.1 m 延長した。その他の肺血行動態のパラメータの変化量（平均値±標準偏差）は、mPAP で-3.1 ± 6.0 mmHg、PVRI で -194.9 ± 182.6 dyn·sec·m^2/cm^5、TPR で -129.2 ± 150.8 dyn·sec/cm^5、CO で 0.502 ± 0.936 L/min、CI で 0.33 ± 0.57 L/min/m^2 であった。また、WHO 機能分類クラスでは悪化例はみられず、4 例（12.1%）で改善が認められた（クラス II から I への改善：1 例、クラス III から II への改善 3 例）。なお、Borg 呼吸困難指数には変化は認められなかった。

3） 探索的評価項目

治験薬投与開始からカットオフ時までに臨床症状の悪化を示した症例は 8 例であった。内訳は死亡が 2 例、PAH の悪化による入院が 2 例、PAH の悪化による非経口の PGI_2 又は長期酸素療法の開始が 4 例であった。

P-セレクチンの平均値は投与 96 週目まで微増し、sTM は投与 136 週目までほとんど変化せず、vWF は投与 96 週目まで減少した。ベースラインから投与 120 週目までの 6 分間歩行距離の平均変化量は 8.8～61.8 m であった。Borg 呼吸困難指数の改善は投与 48、96 週目で各々6 例（24.0%）、3 例（30.0%）

であり、悪化は各々13 例（52.0%）、2 例（20.0%）であった。投与 136 週目までの WHO 機能分類クラスはほとんどの被験者で変化はなく、悪化した被験者より改善した被験者の方が多かった。

（2） 薬物動態の結果

NS-304 を PAH 患者に単回経口投与（200 μg）した後、血漿中セレキシパグ濃度は投与後 2.8 時間で C_{max} に達した。また、活性代謝物 MRE-269 濃度は投与後 3.6 時間で C_{max} に達した。

NS-304 を PAH 患者に 1 日 2 回反復経口投与（200～1600 μg）した後 16 週目に、血漿中セレキシパグ濃度は投与後 2.5～4.0 時間で C_{max} に達した。MRE-269 濃度は 1.9～4.0 時間で C_{max} に達した。セレキシパグ及び MRE-269 の AUC_{0-t} はそれぞれ 2.6～54.0 ng·h/mL 及び 14.3～136 ng·h/mL であった。セレキシパグ及び MRE-269 の AUC_{0-t}、C_{max} は用量に比例して増加した。

（3） 安全性の結果

NS-304 を投与した 37 例中 7 例（18.9%）が最大維持用量である 3200 μg/日（1 回 1600 μg 1 日 2 回）に至った。投与 136 週目までの投与日数の中央値（最小値、最大値）は 592.0 日（1、952 日）であった。

投与 136 週目までに認められた有害事象及び副作用の発現率は 100%（37/37 例）であり、高頻度で発現した有害事象（発現率 50%以上）は、頭痛、下痢、鼻咽頭炎であった。

死亡は 2 例認められた。いずれも右室不全により死亡に至っており、2 例中 1 例は治験薬との因果関係が否定されたが、もう 1 例は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、治験薬投与期間中に 14 例 21 件認められ、そのうち 5 例 5 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は 24.3%（9/37 例）の被験者で、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 35.1%（13/37 例）の被験者で発現した。

有害事象の程度別発現率は、軽度 18.9%（7/37 例）、中等度 56.8%（21/37 例）、重度 24.3%（9/37 例）であった。

心血管系の有害事象は 43.2%（16/37 例）で認められた、主なもの（発現率 5%以上）は右室不全、血圧低下、動悸、心室性期外収縮であった。

臨床検査に関する有害事象は 7 例に発現した。内訳は肝機能検査異常が 3 例、尿中血陽性が 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、白血球数増加、肝酵素上昇が各 1 例に報告されたが、ほとんどが無症候性であった。

その他の臨床検査、甲状腺機能検査、骨代謝マーカー、バイタルサイン、心電図所見及び眼底検査では、重篤な有害事象として報告され治験薬投与中止となった血圧低下を除き、臨床的に問題と考えられる異常は認められなかった。

（4） 結論

NS-304 は投与 16 週目での PVR を有意に低下させたことから、PAH を改善する可能性があることが示唆された。WHO 機能分類クラス及び 6 分間歩行距離における評価では、投与 16 週目で有効性が認められ、カットオフまでの長期間（最大 136 週目及び 120 週目まで）持続した。また、PAH 患者において最大 1 回 1600 μg1 日 2 回長期投与した際の忍容性及び安全性が確認された。

2.7.6.14.8 付録

表 2.7.6.14.8-1 死亡に関する叙述

【1.被験者識別コード：P17-02 右室不全】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P17-02	女性、59、2000	800	下痢	6	107	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		1200	背部痛	12	16	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	顎痛	12	70	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	腹痛	12	212	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		1000	悪心	14	97	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		1600	倦怠感	37	74	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	腹部膨満	37	187	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	悪心	180	44	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	関節痛	180	44	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	腎機能障害	200	24	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	甲状腺機能低下症	200	24	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	右室不全	203	21	あり	重篤	重度	中止	死亡
		2000	脱水	214	10	あり	非重篤	中等度	継続	未回復
		―	血圧低下	217	7	あり	非重篤	中等度	休薬	未回復

既往歴	なし
合併症	大動脈炎症候群、心不全、間質性肺炎、高尿酸血症、便秘、不眠症、低カリウム血症
発現までに使用した併用薬	シルデナフィルクエン酸塩、ボセンタン水和物、ジルチアゼム塩酸塩、プレドニゾロン、ランソプラゾール、フロセミド、スピロノラクトン、エナラプリルマレイン酸塩、アロプリノール、ビソプロロールフマル酸塩、ブロチゾラム、酸化マグネシウム、セフジニル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ドンペリドン、トリクロルメチアジド、モサプリドクエン酸塩水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物

経過及び処置		
	3 月 5 日	［臨床検査結果］BNP 425 pg/mL（基準範囲 0.0～18.4 pg/mL）
	4 月 12 日	セレキシパグ試験への参加に同意。
	4 月 20 日	治験薬セレキシパグ 400 μg/日の投与開始。
	4 月 24 日	治験薬セレキシパグ 800 μg/日に増量。
	5 月 1 日	治験薬セレキシパグ 1200 μg/日に増量。
	5 月 3 日	下痢、嘔気等の発現のため、治験薬セレキシパグ 800 μg/日に減量。
	5 月 17 日	治験薬セレキシパグ 1200 μg/日に増量。
	5 月 24 日	治験薬セレキシパグ 1600 μg/日に増量。
	6 月 19 日	治験薬セレキシパグ 2000 μg/日に増量。
	11 月 5 日	Visit 9（投与開始 28 週後）で来院。BP 91/34、HR 70。 ［臨床検査結果（基準範囲は 20[redacted]年 3 月 5 日と同じ）］BNP 802 pg/mL
	11 月 8 日	他院に「下肢の浮腫の悪化」により受診し、心不全の診断にて入院。 トルバプタン 0.25 錠内服にて治療開始。 治験薬との因果関係は不明。治験薬の投与は継続と判断。 ［臨床検査結果］BNP 861 pg/mL（基準範囲 0～18 pg/mL）
	11 月 9 日	トルバプタン 0.25 錠内服。
	11 月 10 日	トルバプタン 0.5 錠に増量。
	11 月 11 日	トルバプタン 1 錠に増量。
	11 月 12 日	尿量 1000 mL 以上確保され、心不全改善傾向。
	11 月 14 日～11 月 22 日	TSH 高値のためレボチロキシンナトリウム水和物 25 μg 0.5 錠内服。 TSH の変動 20[redacted]年 4 月 17 日（治験薬投与開始直前）：6.05、20[redacted]年 11 月 5 日（Visit 9）：10.77、20[redacted]年 11 月 9 日：12.877
	11 月 15 日～11 月 18 日	トルバプタン 1 錠内服。
	11 月 19 日	脱水のためトルバプタンも含め利尿剤は全て中止。
	11 月 22 日	夜間トイレ後、突然呼吸困難、BP 60 台に低下。 治験薬セレキシパグを休薬した。DOAB 10γ 投与し、補液を行い血圧の維持を図るも血圧は 70～80 程度で横ばい。

	11 月 26 日	浮腫、うっ血の悪化を認めた。トルバプタン 1 錠内服、利尿剤以外の全ての薬剤（治験薬セレキシパグを含む）を再開。
	11 月 28 日	永眠される。
担当医の意見	右心不全は、病勢進行に伴う全身状態の悪化により惹起されたと考えられた。しかしながら、治験薬投与下で事象が起こったため治験薬との因果関係は否定することができないと判断した。	
企業の意見	担当医の意見のとおり、右室不全は原疾患の病勢進行に伴う全身状態の悪化によって発現した可能性が高いと考えるが、治験薬投与中に発現していることから、治験薬との関連性を完全に否定することはできず、因果関係は「可能性あり」と判断する。	

【2.被験者識別コード：P19-02　右室不全】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P19-02	女性、66、400	400	下痢	3	3	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		600	関節痛	5	8	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		600	筋肉痛	5	28	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1400	口腔咽頭痛	14	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1400	背部痛	14	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1400	上腹部痛	14	5	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1400	ほてり	14	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	頭痛	15	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	下痢	17	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	低酸素症	17	9	あり	重篤	重度	減量	回復
		400	右室不全	48	9	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		400	関節痛	71	66	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		400	変形性脊髄症	100	37	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		400	椎間板炎	100	37	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		400	呼吸困難	137	10	なし	重篤	重度	継続	回復
		400	右室不全	137	10	なし	重篤	中等度	継続	回復
		400	下痢	158	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		400	右室不全	200	140	なし	重篤	重度	中止	死亡
		400	変形性脊髄症	200	140	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		400	呼吸困難	256	84	なし	重篤	重度	継続	未回復
		400	心室性期外収縮	306	7	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
		400	洞調律	312	28	なし	非重篤	無症候性	継続	未回復

既往歴	なし
合併症	右心不全、右室肥大、低酸素症、呼吸困難感、白癬、白内障、便秘症、外反母趾、不眠症、うっ血性肝障害
発現までに使用した併用薬	低酸素症の発現までに使用：ボセンタン水和物、酸化マグネシウム、パンテチン、エペリゾン塩酸塩、リスペリドン、 呼吸困難及び右心不全の発現までに新たに使用：ピモベンダン、トラセミド、クアゼパム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、リドカイン、レバミピド、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ロペラミド塩酸塩
経過及び処置	11 月 17 日　［臨床検査結果］NT-proBNP 495 pg/mL（基準範囲 125 pg/mL 以下）
	11 月 18 日　治験薬内服開始　朝・夕 200 μg/回 ［臨床検査結果］SpO_2 90%
	11 月 19 日　［臨床検査結果］SpO_2 88%
	11 月 20 日　［臨床検査結果］SpO_2 89%
	11 月 21 日　［臨床検査結果］SpO_2 92%
	11 月 22 日　治験実施計画書に基づき、夕分より治験薬を 400 μg/回に増量。 増量後、関節痛、不眠認め対症療法［エペリゾン塩酸塩、リスペリドン、ロキソプロフェンナトリウム水和物（頓）］開始。 ［臨床検査結果］SpO_2 90%
	11 月 23 日　［臨床検査結果］SpO_2 93%

11 月 24 日	［臨床検査結果］SpO_2 89%
11 月 25 日	［臨床検査結果］SpO_2 92%
11 月 26 日	［臨床検査結果］SpO_2 90%
11 月 27 日	［臨床検査結果］SpO_2 91%
11 月 28 日	治験実施計画書に基づき、夕分より治験薬を 600 μg/回に増量。 ［臨床検査結果］SpO_2 93%
11 月 29 日	［臨床検査結果］SpO_2 88%
11 月 30 日	［臨床検査結果］SpO_2 92%
12 月 1 日	治験実施計画書に基づき、夕分より治験薬を 800 μg/回に増量。 増量前の CT は、明らかな異常所見認めず。 ［臨床検査結果］SpO_2 89%
12 月 1 日	［臨床検査結果］SpO_2 89%
12 月 2 日	［臨床検査結果］SpO_2 94%
12 月 3 日	［臨床検査結果］SpO_2 91%
12 月 4 日	労作時に強い倦怠感と低酸素症（被験者手持ちの機器で SpO_2 74%）認める。
12 月 5 日	エポプロステノール使用時に生ずる低酸素症に準じ、治験薬を夕分より 600 μg/回に減量。 CT 実施、前回 CT と著変なし。 ［臨床検査結果］SpO_2 91%
12 月 6 日	［臨床検査結果］SpO_2 90%
12 月 7 日	［臨床検査結果］SpO_2 89%
12 月 8 日	低酸素症（SpO_2 68%）を認め、治験薬を夕分より 400 μg/回に減量。 酸素をリザーバーマスク 4 L/分に増量、右心不全悪化予防にピモベンダン内服開始。CT 実施、著変なし。
12 月 9 日	治験薬を夕分より 200 μg/回に減量。その後も低酸素を認めることもあったが（SpO_2 77%）、徐々に落ち着く。
12 月 10 日	［臨床検査結果］SpO_2 99%
12 月 11 日	［臨床検査結果］SpO_2 96%
12 月 12 日	［臨床検査結果］SpO_2 96%
12 月 13 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 141 pg/mL
翌年 1 月 6 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 1640 pg/mL
翌年 1 月 7 日	プロノプロフェン開始。 その後も労作時に低酸素症を認めることもあったが、状態は徐々に安定。
翌年 2 月 16 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 369 pg/mL
翌年 3 月 9 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 411 pg/mL
翌年 3 月 11 日	退院。
翌年 4 月 2 日	労作時呼吸困難の悪化、右心不全の悪化を認め入院するも、10 日ほどで落ち着く。 その後、定期来院にてフォロー。 ［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 1876 pg/mL
翌年 4 月 7 日	Visit 7 規定来院。労作時呼吸困難の悪化を認め、入院予定とし帰宅。
翌年 4 月 9 日	入院。NT-proBNP 値の上昇、右心不全の悪化を認める。
翌年 4 月 11 日	診察所見より、右心不全の程度はもとのレベルに回復。 呼吸困難感は回復。
翌年 6 月 4 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 1865 pg/mL
翌年 7 月 2 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 2299 pg/mL
翌年 7 月 30 日	治験 Visit 11 のため来院。呼吸困難の訴えあったため（SpO_2 88%）、入院予定とし帰宅。 ［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 2560 pg/mL
翌年 8 月 6 日	入院。入院後は安静及び酸素投与増量にて経過観察。 労作時に低酸素症を認めることもあったが、安静時 SpO_2 は 90%台で推移。 8 月 9 日利尿剤を追加しうっ血は改善、呼吸困難感も改善傾向となる。
翌年 8 月 14 日	呼吸困難感の大幅な改善を認めた。 その後、労作時に低酸素を認めるも著変なく経過し退院支援を行うも、被験者の不安が強く、入院にて経過観察を行っていた。
翌年 8 月 20 日	低血圧を認め、利尿剤を中止した。 その後、労作時に低酸素を認めるも著変なく経過し退院支援を行うも、被験者の不安が強く、入院にて経過観察を行っていた。

	翌年 8 月 23 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 2519 pg/mL
	翌年 9 月 21 日	うっ血傾向みられ、利尿剤を再開した。
	翌年 9 月 25 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 2410 pg/mL
	翌年 9 月 28 日	室内歩行でも著明な低酸素を認めた。
	翌年 10 月 4 日	安静時にも低酸素を認めた。リザーバーマスク酸素 5 L/min。
	翌年 10 月 12 日	ドプタミン塩酸塩開始。
	翌年 10 月 13 日	室内トイレへの移動も難しくなった。
	翌年 10 月 15 日	［臨床検査結果（基準範囲は 11 月 17 日と同じ）］NT-proBNP 3430 pg/mL
	翌年 10 月 19 日	嘔気、嘔吐出現。ドプタミン塩酸塩からドパミン塩酸塩に変更。
	翌年 10 月 20 日	酸素化悪化のためリザーバーマスク酸素 9 L/min、フロセミド持続点滴開始。
	翌年 10 月 21 日	15 時 30 分頃より、意識レベル低下、心拍数低下を認め、心臓マッサージ、アンビューにて加圧呼吸開始。気管内挿管施行、アドレナリン使用するも、死亡となる。
担当医の意見	低酸素症： 肺 CT では肺静脈閉塞症を示唆する所見（肺うっ血、リンパ節腫大など）を認めない。それ故に、今回の低酸素症の原因を肺静脈閉塞性疾患によるものとは判断し得なかった。 呼吸困難、右室不全： 治験薬服用 16 週後の心カテで PVR、心拍出量、NT-proBNP 改善により治験薬は著効したものとみられる。しかし、8 月 6 日の入院後に安静、酸素投与量増量にて経過観察していたが、病状悪化により死亡に至った。当該事象は原疾患の増悪によるものであり、治験薬の効果は病勢を抑えられなかったためと考え、治験薬との因果関係は否定できると判断した。	
企業の意見	低酸素症： 低酸素症の悪化については、原疾患である肺動脈性肺高血圧症の進行に伴う症状の可能性が高いと考えるが、肺 CT において肺静脈閉塞を示唆する所見を認めず、治験薬増量時（800 μg/日）に事象発現し、減量及び対症療法の施行により軽快傾向を示していることから、治験薬の影響を完全には否定することはできず、低酸素症の悪化との因果関係は「可能性あり」と判断する。 呼吸困難、右室不全： 原疾患に伴う一過性の事象と考えることから、右心不全の悪化、呼吸困難感の悪化との因果関係は「なし」と判断する。	

a：MedDRA/J ver17.0 PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 p.805 表 122 を引用］

表 2.7.6.14.8-2 その他の重篤な有害事象に関する叙述（治験薬投与期間中）

【1.被験者識別コード：P04-02 嘔吐】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P04-02	女性、56、400	400	嘔吐	1	3	あり	重篤	軽度	継続	回復
		800	頭痛	21	44	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		400	鼻咽頭炎	44	21	なし	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	なし	
合併症	シェーグレン症候群、躁うつ病、甲状腺機能低下症、脂質代謝異常症、糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、口腔カンジダ症、頭痛、不眠症、高血圧症、花粉症	
発現までに使用した併用薬	タダラフィル、アンブリセンタン、リン酸二カリウム・無機塩類配合剤、ヒアルロン酸ナトリウム、スリンダク、バレニクリン酒石酸塩、エチゾラム、リザトリプタン安息香酸塩、セビメリン塩酸水和物、レボチロキシンナトリウム水和物、ゾルピデム酒石酸塩、フロセミド、炭酸リチウム、ミコナゾール	
経過及び処置	7 月	特発性肺動脈性肺高血圧症と診断
	7 月 25 日	本治験参加目的にて入院し、同意取得。
	7 月 30 日	治験薬セレキシパグ（400 μg/日、分 2）を朝食後より内服開始。 内服開始後、頭痛出現したが、リザトリプタン安息香酸塩にて軽快。夕食後も治験薬を内服。 22 時 30 分、嘔気あり、他症状なく、メトクロプラミド 5 mg 1 錠内服。 23 時 30 分、食物残渣様の吐物の嘔吐あり。Bp 122/70、SAT 97%

		嘔吐後も、胃液が上がってくるような感じがあるという訴えあり。 23 時 50 分、メトクロプラミド 5 mg 1 錠内服し、嘔気改善。
	7 月 31 日	4 時頃、嘔気出現。 症状改善が認められないため退院予定であったが、退院延期。 治験薬は継続し経過観察となる。その後、嘔気は消失したが、メトクロプラミドを内服継続するも、胸やけ、腹部不快感が持続。 夕食後よりオメプラゾール 20 mg を内服し、胸やけ、胃部不快感消失。
	8 月 1 日	胸やけ、胃部不快感なし。その他著変なく、退院となる。
担当医の意見	本事象は精査加療を必要とする入院期間の延期に該当したため、重篤と判断した。 当該事象は、治験薬との因果関係がある既知事象であり、投与開始日に発現した事象であることから、因果関係は否定できないと判断した。	
企業の意見	嘔吐はセレキシパグの有害事象として知られていることから、治験依頼者は治験薬投与との因果関係は「可能性あり」と判断し、担当医の評価を支持した。	

【2.被験者識別コード：P05-01　右室不全】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P05-01	男性、30、2000	1600	下痢	20	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	頭痛	9	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	下痢	47	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	下痢	57	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	下痢	83	2	あり	非重篤	中等度	継続	回復
		3200	鼻咽頭炎	176	9	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	右室不全	187	131	なし	重篤	重度	他	未回復
		3200	網膜静脈閉塞	163	155	あり	非重篤	中等度	他	未回復
		3200	低カリウム血症	215	106	なし	非重篤	中等度	他	回復
		3200	肝機能検査異常	235	5	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
		3200	頭痛	236	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	網膜出血	187	39	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	上気道感染	189	79	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		3200	肺動脈性肺高血圧症	279	39	なし	非重篤	重度	中止	未回復

既往歴	なし	
合併症	高尿酸血症、胃潰瘍、右心不全	
発現までに使用した併用薬	ボセンタン水和物、シルデナフィルクエン酸塩、アムロジピンベシル酸塩、トラセミド、ワルファリンカリウム、ファモチジン、アロプリノール、酪酸菌製剤、プレコール持続性咳止めカプセル、非ピリン系感冒剤（4）、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブロムヘキシン塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ポビドンヨード、ビオフェルミンＳ錠、ガスター	
経過及び処置	7 月 15 日	治験参加同意
	7 月 22 日	右心カテーテル検査 PVR 1131 dyn·sec/cm^5、mPA 54 mmHg、mRA 4 mmHg、mPCW 13。体重 74.5 kg
	8 月 4 日	治験薬セレキシパグ 400 μg/日から開始し、経過をみながら増量。NT-proBNP 362 pg/mL
	9 月 16 日	8 月 8 日～8 月 11 日 治験薬セレキシパグ 800 μg/日、8 月 11 日～8 月 15 日 治験薬セレキシパグ 1200 μg/日、8 月 15 日～9 月 15 日 治験薬セレキシパグ 1600 μg/日、9 月 16 日～11 月 18 日 治験薬セレキシパグ 2000 μg/日 副作用認められないが、息切れ、労作時呼吸困難感自覚あり、入院し増量。
	9 月 30 日	安静時の動悸なし。階段昇降時の息切れあり。心エコーでは、肺動脈圧の低下なし。 体重増加みられている。体重 78.0 kg
	11 月 18 日	右心カテーテル検査 PVR 1103 dyn·sec/cm^5、mPA 56 mmHg、mRA 9 mmHg、mPCW 16 肺動脈圧は以前とほとんど変わりないが、症状、体重増加、NT-proBNP 上昇してきている。 BX-P: CTR 52%と心拡大あり。肺動脈の径の拡大進行。治験薬増量。体重 79.0

	kg 9 月 2 日 NT-proBNP 426 pg/mL、9 月 30 日 NT-proBNP 651 pg/mL、10 月 28 日 NT-proBNP 718 pg/mL、 11 月 17 日 NT-proBNP 838 pg/mL
11 月 19 日	治験薬セレキシパグ 2400 μg/日
12 月 2 日	心エコー肺動脈圧の上昇あり。
12 月 16 日	12 月 2 日～12 月 15 日 治験薬セレキシパグ 2800 μg/日、治験薬セレキシパグ 3200 μg/日最高用量まで増量。 NT-proBNP 853 pg/mL
翌年 1 月 13 日	心不全の増悪あり。カルシウム拮抗剤を ACE 阻害薬に変更。今後、本人の都合を考慮し入院加療検討。 NT-proBNP 1296 pg/mL
翌年 1 月 27 日	24 日ごろから感冒あり、25 日は 38℃ まで発熱。非ピリン系感冒剤（4）、ロキソプロフェンナトリウム水和物内服にて解熱。インフルエンザ陰性。
翌年 2 月 6 日	下肢浮腫、体重増加（82.8 kg↑）のため外来受診し、フロセミド 20 mg 静注。
翌年 2 月 8 日	検査、加療目的で入院となった。体重 79 kg
翌年 2 月 9 日	2 月 6 日からは体重減少しているが、労作時の息切れがあり、肺動脈性肺高血圧症と心不全症状と思われる。 心不全に対してカルペリチド（遺伝子組換え）0.025 γ（1.2 mL/h）、フロセミド 20 mg 静注。
翌年 2 月 10 日	右心カテーテル検査 PVR 661（熱希釈法）、mPA 55 mmHg、mRA 9 mmHg、mPCW 21 肺血管抵抗は前回と比べて若干低下傾向あるが、mPCWP が高めであり心不全傾向あり。 フロセミド 20 mg/日→40 mg/日 iv に増量し経過をみた。
翌年 2 月 11 日	カルペリチド（遺伝子組換え）中止。フロセミド 20 mg×2 回静注。2 月 12 日 20 mg×1 回静注。
翌年 2 月 12 日	[redacted]息苦しさも入院時より改善。体重 76.5 kg（入院時より 2.5 kg 減） 2 月 12 日夕～フロセミド 40 mg 1 錠 1×開始。退院し、外来にて経過フォロー。
翌年 2 月 17 日	本人より電話連絡があり、2 月 22 日からの入院加療希望あり。前回退院後より 1 kg 体重が増えていた。 入院にて水分バランスコントロールを行う予定。
翌年 2 月 22 日	本日、入院。体重 76.3 kg、身長 176.4 cm、NT-proBNP 1307.0 pg/mL。 【胸部レントゲン】CRT 54%心肥大軽度であるが、前回入院時より改善。肺うっ血なし。 【心エコー】左室中隔は右室より圧排。右室は著明に拡大。体重増加あることから、カルペリチド（遺伝子組換え）、フロセミドで利尿をかけ、心不全に対しての治療を優先する。 カルペリチド（遺伝子組換え）0.025 γ（1.2 mL/h）で治療開始。2 月 23 日～フロセミド 20 mg 静脈注射開始。 体動時の呼吸困難あり。
翌年 2 月 24 日	体重 76.0 kg。フロセミド 40 mg/日 IV へ
翌年 2 月 25 日	体重 75.3 kg、尿量 2430 mL/日
翌年 2 月 26 日	体重 74.3 kg、尿量 2475 mL/日。体重減少、尿量増加あり、継続。
翌年 2 月 27 日	1 泊外泊。体重 75.3 kg、NT-proBNP 601.6 pg/mL。
翌年 2 月 28 日	体重 74.6 kg。エポプロステノールナトリウム導入について本人と家族へ説明するも、[redacted]→今回の入院では、エポプロステノールナトリウム導入は延期。
翌年 3 月 1 日	1 泊の外泊より帰院。体重 77.0 kg。
翌年 3 月 4 日	体重 76.3 kg、尿量 1908 mL/日。フロセミド 80 mg/日へ増量。
翌年 3 月 5 日	体重 75.5 kg、尿量 1532 mL/日、K 3.2。低 K 傾向であり、L－アスパラギン酸カリウム錠 1 錠 1×1 回のみ内服。 スピロノラクトン 25mg/日開始。NT-proBNP 709.1 pg/mL。
翌年 3 月 6 日	体重 75.3 kg、尿量 800 mL/12h、尿量減少。
翌年 3 月 7 日	内服薬トリクロルメチアジド 1 mg/日追加、フロセミド 40 mg×2/日→20 mg×

	2/日へ減量。
翌年 3 月 8 日	フロセミド 40 mg→20 mg/日静注へ減量。
翌年 3 月 10 日	体重 75.3 kg。フロセミドの静注中止し、経過観察。 ＜利尿剤＞スピロノラクトン 25 mg/日、トリクロルメチアジド 1 mg/日、フロセミド 40 mg/日、トラセミド 8 mg/日
翌年 3 月 12 日	体重 75.0 kg で、増加なく、BNP も減少傾向。カルペリチド（遺伝子組換え）1.2 mL/h→0.6 mL/h へ。 NT-proBNP 605.6 pg/mL。カルペリチド（遺伝子組換え）を中止した状態で、試験外泊試みていく。
翌年 3 月 15 日	体重 74.0 kg、尿量 2211 mL/日。 【胸部レントゲン】前回と比べて著変なし。CTR も著変なし。肺野に明らかなうっ血像なし。
翌年 3 月 16 日	体重 73.9 kg。退院に向けて心臓リハビリテーション開始。6 分間歩行 歩行距離 488 m、Borg 9 [redacted]
翌年 3 月 19 日	体重増加なく経過。心エコーでは、TRPG は著変ないが、IVC 23/8 mm と呼吸性変動良好。
翌年 3 月 24 日	体重 74 kg 台で維持できている。
翌年 3 月 26 日	試験外泊から帰院後も体重 74 kg 台で維持できている。内服薬にて心不全コントロールできている。
翌年 3 月 30 日	退院。外来でフォロー。
翌年 4 月 6 日	退院してしばらく良かったが、階段を上に登るのがきつい。体重 76.2 kg↑。 午前中は利尿あるが、午後から少ない。 【胸部レントゲン】退院時と比較すると心拡大あり。うっ血性はあまりない。胸水なし。トリクロルメチアジド 2 mg 0.5 錠増量。（1 日 2 mg へ増量）
翌年 4 月 12 日	NT-proBNP 1645.0 pg/mL。エポプロステノールナトリウムの導入についても再度説明するがまだ決心つかず。体重 76.0 kg
翌年 4 月 20 日	ここ数日息切れが強い。体重 76.5 kg。階段踊り場で 1 回休憩して上に上がる。平地は休憩なしに行ける。 安静度の強化。
翌年 4 月 26 日	階段のきつさあり。 【胸部レントゲン】心拡大あるが、大きさには変化なし。肺動脈の拡大あり。治験薬の中止とエポプロステノールナトリウム導入について考えてみるとのこと。
翌年 5 月 8 日	治験薬中止予定と今後の治療導入のため入院となる。体重 76.6 kg
翌年 5 月 9 日	NT-proBNP 1591.0 pg/mL
翌年 5 月 11 日	次治療導入のため調整中
翌年 5 月 16 日	エポプロステノールナトリウム導入のため治験薬セレキシパグは、朝 6 錠（1 回のみ減量）内服後中止。カテーテル実施後、集中治療室（ICU）入室。 15 時 40 分よりエポプロステノールナトリウム、ドブポン開始。エポプロステノールナトリウム 0.9 ng。エポプロステノールナトリウム 1 日あたり 0.5 ng/kg/min ずつ増量。 右心カテーテル検査 PCWP 22/22/(21)、PA 85/60/70、RV 90/4/14、RA 14/8/8 カテ時より PCWP 高値。エコー上、右室からの圧排像強く、左室拡張障害を呈している可能性あり。
翌年 5 月 17 日	<UCG> TRPG 90 mmHg　IVC 拡大なし呼吸性変動良好。<Bx-p> 心拡大なし。肺血管陰影やや増強、胸水なし、肺野 clear。
翌年 5 月 18 日	<Bx-p> CTR 55%。肺血管陰影増強なし、胸水なし。肺野 clear。バイタル安定。酸素化問題なし。自覚症状としての副作用発現なし。
翌年 5 月 21 日	<Bx-p> CTR 53%。胸水なし。肺門部血管陰影拡大あるも末梢は乏しい。 <UCG> IVC 23/13 mm、TRPG 75 mmHg。バイタル安定。酸素化著変なし。
翌年 5 月 22 日	<Bx-p> CTR 53%。胸水なし。肺門部血管陰影拡大あるも末梢は乏しい。バイタル安定。PA 圧は mean 60-70 台と低下してきた。NT-proBNP 852.5 pg/mL
翌年 5 月 24 日	ICU より一般病棟へ転棟。エポプロステノールナトリウム 5.5 ng/kg/min 投与中。バイタル安定。
翌年 5 月 25 日	[redacted] エポプロステノールナトリウム 6.5 ng/kg/min。
翌年 5 月 27 日	エポプロステノールナトリウム 8 ng/kg/min へ増量。<UCG> TRPG 80 mmHg、

		IVC 拡大なし
	翌年 5 月 28 日	<Bx-p> CTR 53%。NT-proBNP 606.3 pg/mL
	翌年 5 月 31 日	バイタル安定。顔面紅潮あるが、頭痛などの副作用見られず。300 m～400 m 歩行可能。
	翌年 6 月 4 日	バイタル安定。倦怠感や息切れの訴えなし。NT-proBNP 563.5 pg/mL。 NT-proBNP は先週から横ばい。入院時 1600 からは改善みられる。エポプロステノールナトリウム 15→16 ng/kg/min に増量。増量継続。
	翌年 6 月 8 日	左前胸部にヒックマンカテーテル 6.6Fr 留置後、エポプロステノールナトリウム投与開始。エポプロステノールナトリウム 18 ng/kg/min。
	翌年 6 月 11 日	バイタル安定、倦怠感や息切れの訴えなし。顔面と体幹四肢の紅潮あるも変動あり。 NT-proBNP 402.3 pg/mL。エポプロステノールナトリウム 20 ng/kg/min。
	翌年 6 月 12 日	経過良好
	翌年 6 月 18 日	エポプロステノールナトリウム 3.0 mL/h = 20 ng/kg/min、Wt 74.6 kg、 NT-proBNP 498.1 pg/mL。6 月 15 日～トリクロルメチアジド中止するも体重増加なし
	翌年 6 月 22 日	在宅用持続ポンプ使用開始。Wt 75.6 kg（↑） 体重増加あり。トリクロルメチアジド 1 mg 再開。
	翌年 6 月 25 日	6 月 23 日～24 日試験外泊。Wt 75.6 kg、NT-proBNP 841.3 pg/mL
	翌年 6 月 26 日	<Bx-p> CTR 52%
	翌年 6 月 28 日	Wt 76.4 kg、エポプロステノールナトリウム 20 ng/kg/min、 NT-proBNP 1037.0 pg/mL
	翌年 6 月 29 日	退院。外来にて経過フォロー。
	翌年 7 月 6 日	[redacted]皮膚紅潮、顔面やや浮腫みあり。下肢浮腫なし。Wt 78.9 kg NT-proBNP 3129.0 pg/mL <Bx-p> 心拡大、肺動脈拡大あり。エポプロステノールナトリウム増量。
	翌年 7 月 20 日	皮膚紅潮、顔面浮腫みあり。下肢浮腫なし。Wt 78.6 kg、SpO_2 95%。エポプロステノールナトリウム 30000 ng/mL で使用中。本日から 3.9 mL/h（2.6 mg/kg/min）へ増量。今後も増量予定とする。
担当医の意見	心不全の悪化が認められるため加療目的で入退院を繰り返していた。2 月 22 日～3 月 30 日の入院で体重コントロールと自覚症状の緩和が見られ退院し、外来でフォローしていたが、体動時の息切れや呼吸困難などの自覚症状の増悪が見られ、原疾患の増悪による右心不全の悪化と考えられるため治験薬との因果関係は否定できると判断した。	
企業の意見	治験薬継続で軽快傾向を示していることから、原疾患等他の原因に起因する事象と評価し、右心不全悪化と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

【3.被験者識別コード：P05-02　甲状舌管嚢胞】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P05-02	女性、23、1600	400	顎痛	1	110	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		400	頭痛	1	226	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		400	下痢	1	226	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2000	腹部不快感	19	240	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		1600	筋肉痛	38	189	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	貧血	110	590	あり	非重篤	中等度	継続	軽快
		1600	鼻出血	134	93	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	甲状舌管嚢胞感染	340	76	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1600	甲状舌管嚢胞	342	358	なし	重篤	中等度	継続	軽快
		1600	鼻出血	373	83	あり	非重篤	中等度	継続	回復
		1600	鼻咽頭炎	625	8	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	鼻漏	662	11	なし	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	なし
発現までに使用した併用薬	タダラフィル、アンブリセンタン、ワルファリンカリウム、フロセミド、スピロノラクトン、酪酸菌製剤、ビフィズス菌製剤（4）、アセトアミノフェン、ドンペリドン、クエン酸第一鉄ナ

	トリウム、含糖酸化鉄、ロペラミド塩酸塩、アセトアミノフェン、ランソプラゾール	
経過及び処置	3 月 14 日	本試験同意取得し、治験参加
	3 月 22 日	セレキシパグ（200 μg）2T2×で内服開始（以後、治験実施計画書規定にて用量調整実施）
	翌年 2 月 26 日	2 月 24 日～喉仏の痛み、腫脹あり、当院耳鼻科受診。CT にて正中頚部嚢胞感染疑い。 メシル酸ガレノキサシン水和物（250 mg）2T1×7 日間内服し、消炎。 ［CT］舌骨下部､正中からやや左寄りに約 22×11 mm の不均一低濃度構造あり。前頚部筋群の背側に位置し、筋群は、前方へ圧排されている。位置はやや外側であるが、正中頚嚢胞（甲状舌管嚢胞）が疑われる。内部の濃度はやや不均一で、周囲との境界はやや不明瞭で軽度の脂肪織濃度上昇を伴うことから、感染/炎症を合併している可能性あり。CT 上は、甲状腺の大きな density に明らかな異常なし。両側頚部に明らかなリンパ節腫大なし。
	翌年 3 月 22 日	正中頚嚢胞は改善。頚部エコーにて、前頚部左の mass は 10.7×46 mm 縮小傾向確認。
	翌年 4 月 19 日	［MR］前頚正中部、胸骨舌骨筋の外側に、甲状軟骨に接するように約 15×9×18 mm の嚢胞様 lesion あり。
	翌年 5 月 10 日	エコー下に嚢胞穿刺し、淡黄色透明の液体採取し、細胞診提出。緊急性はないが、若年であり、手術適応と考えられる。
	翌年 6 月 7 日	細胞診結果：class II 正常あるいは良性。外来にて経過観察。
	翌年 10 月 4 日	［エコー］前頚部正中舌骨舌面に接して 15.6×7.3 mm の楕円形の hypoechoic mass。
	翌年 11 月 29 日	頚部腫脹、痛みなし。全身状態の経過も落ち着いているため頚部嚢胞切除術を検討していく予定。
	翌年 12 月 20 日	CT 上で嚢胞は著明に縮小。1 月 16 日入院し、手術予定とする。 ［CT］舌骨内側の cystic lesion は 16×4.5 mm と著明に縮小。甲状腺には明らかな異常はなし。
	翌々年 1 月 16 日	1 月 17 日頚ろう/頚嚢胞摘出術予定のため入院となる。（手術のためワルファリンカリウムは 1 月 13 日～休薬中）
担当医の意見	治験薬投与後に発現しているが、治験薬を投与継続中に嚢胞は縮小しており、因果関係は否定できると判断した。事象の重篤性は、軽度。今回、手術目的で入院となったため重篤な有害事象として報告した。	
企業の意見	担当医の評価に異論なく、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

【4.被験者識別コード：P05-03　潰瘍性大腸炎】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P05-03	女性、38、1200	800	食欲減退	5	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		800	下痢	6	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		800	顎痛	6	14	あり	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	低カリウム血症	11	608	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
		1200	潰瘍性大腸炎	13	26	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	靭帯捻挫	152	97	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	嘔吐	175	2	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	下痢	175	2	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	鼻咽頭炎	213	36	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	挫傷	273	87	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	筋固縮	339	280	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		1200	鼻咽頭炎	360	15	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	嘔吐	361	23	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	潰瘍性大腸炎	408	211	なし	重篤	重度	継続	軽快
		1200	嘔吐	428	10	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	胸痛	463	2	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		1200	嘔吐	473	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	嘔吐	484	1	なし	非重篤	中等度	継続	回復

1200	鼻咽頭炎	589	8	なし	非重篤	中等度	継続	回復
1200	口内炎	607	2	なし	非重篤	中等度	継続	回復

既往歴	なし	
合併症	統合失調症、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、鉄欠乏性貧血、便秘症、不眠症、てんかん、慢性胃炎、頭痛、口内炎	
発現までに使用した併用薬	ボセンタン水和物、タダラフィル、アンブリセンタン、ビペリデン塩酸塩、ブロチゾラム、メサラジン、アザチオプリン、センノシド、トリアゾラム、バルプロ酸ナトリウム、トラセミド、ファモチジン、プレドニゾロン、ツロブテロール、ビフィズス菌製剤（4）、リスペリドン、クロナゼパム、ケトプロフェン、L−アスパラギン酸カリウム、ナトリウム・カリウム配合剤、ゾルピデム酒石酸塩、乳酸リンゲル液、ペチジン塩酸塩、アセトアミノフェン、ピコスルファートナトリウム水和物、トリアムシノロンアセトニド、ドンペリドン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、カルボシステイン、ブロチゾラム、フルニトラゼパム、ピコスルファートナトリウム水和物、フルオロメトロン、塩酸ロメフロキサシン	
経過及び処置	5 月 28 日	AC-065A201 試験に同意され、治験参加。
	6 月 11 日	本試験への適格性確認され、治験薬開始となる。治験薬セレキシパグ 200 μg/回 2×で開始。 潰瘍性大腸炎は、内服薬のみでコントロールされていた。
	6 月 14 日	セレキシパグ 400 μg/回 2×へ予定増量。
	6 月 19 日	セレキシパグ 600 μg/回 2×へ予定増量。
	6 月 23 日	下血が増加し、炎症反応軽度上昇あり。潰瘍性大腸炎増悪の可能性あり消化器内科紹介。大腸内視鏡検査で増悪みられ、メサラジン開始し、6 月 23 日～7 月 17 日まで使用し、下血消失。
	翌年 7 月 2 日	時々、下血あるとのことで、 メサラジン追加治療開始。
	翌年 7 月 23 日	下痢の増悪と血便回数の増加あり。内視鏡検査にて Matts 3 で、大きな潰瘍は見られず。合併症、通院のことを考慮し、以前潰瘍性大腸炎をフォローしていた病院での治療を依頼した。
	翌年 7 月 24 日	依頼先の消化器内科受診し、白血球除去療法 2 回/週の治療予定となる。Hb 11.4 mg/dL
	翌年 7 月 30 日	当院受診。下血持続。7 月 26 日、29 日に白血球除去療法実施。Hb 10.1/dL。
	翌年 8 月 2 日	白血球除去療法実施。
	翌年 8 月 5 日	白血球除去療法実施しているも下血 10 回、Hb 8.8 g/dL になっており、白血球除去療法が効果的ではないため治療法を変更予定。
	翌年 8 月 6 日	タクロリムス投与のため他院にて入院加療となる。タクロリムス水和物 2.5 mg/回で開始するも血中濃度の上昇が不良で腹痛も持続したため漸増。Hb 8.3 mg/dL。輸血 2 単位実施。
	翌年 8 月 9 日	タクロリムス濃度 3.1
	翌年 8 月 15 日	タクロリムス濃度 5.3
	翌年 8 月 24 日	タクロリムス水和物増量後、出血みられなくなり腹痛も軽減し、退院となる。PT 延長見られワルファリンカリウム調整。 退院時点での他院での内服薬:イソニアジド 100 mg 1 錠分 1　スルファメトキサゾール・トリメトプリム 1 配合 1 錠分 1　昼食後　タクロリムス水和物 1 mg 10CP 分 2　朝夕食後　ワルファリンカリウム 1 mg 3.5 錠 分 1　夕食後　センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物、メサラジンは終了。それ以外の薬剤はそのまま継続。
	翌年 8 月 27 日	腹痛、下血軽快していることを確認。Hb 11.6 mg/dL、INR 1.39、ワルファリンカリウム 4.0 mg/日。 引き続き経過観察。
担当医の意見	合併症の悪化であり、治験薬との因果関係はないと判断した。8 月 6 日～8 月 24 日　タクロリムスでの入院治療を行い、症状軽快後、外来での経過観察となった。8 月 27 日当院受診し、重篤な有害事象報告の転帰を軽快と確認した。	
企業の意見	担当医の評価に異論なく、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

【5.被験者識別コード：P06-02　肺動脈性肺高血圧症】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰

P06-02	女性、33、2400	400	心電図 QT 延長	1	112	あり	非重篤	無症候性	継続	回復
		400	頭痛	1	139	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	下痢	22	30	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	顎痛	22	118	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	筋肉痛	22	118	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	関節痛	22	118	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2200	悪心	86	27	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2400	呼吸困難	108	10	あり	非重篤	中等度	継続	回復
		2400	浮腫	108	10	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2400	歯周炎	110	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2400	甲状腺機能低下症	117	59	あり	非重篤	無症候性	他	回復
		2400	肺動脈性肺高血圧症	118	58	なし	重篤	中等度	他 [d]	軽快

既往歴	なし	
合併症	花粉症	
発現までに使用した併用薬	ボセンタン水和物、シルデナフィルクエン酸塩、ニフェジピン、ワルファリンカリウム、ロキソプロフェナンナトリウム水和物、フロセミド、モンテルカストナトリウム、ナファゾリン硝酸塩	
経過及び処置	11 月 9 日	本治験の同意取得。
	12 月 5 日	6 分間歩行：448 m、呼吸困難指数：0.5 ［臨床検査結果］BNP 22.7 pg/mL、Cr 0.72 mg/dL、Na 140 mEq/L、K 4.0 mEq/L、T-Bil 0.4 mg/dL、UA 4.9 mg/dL
	12 月 6 日	右心カテーテル検査にて PVR 1030 dyn·sec/cm^5、mPAP 54 mmHg、PCWP 10 mmHg、mRAP 7 mmHg、 CO: 3.42 L/min、NYHA II、体重 55 kg
	12 月 8 日	治験薬（400 µg/日　分 2）投与開始。 ［臨床検査結果］NT-proBNP 31 pg/mL、Cr 0.69 mg/dL、Na 140 mEq/L、K 4.1 mEq/L、T-Bil 0.5 mg/dL、UA 5.3 mg/dL
	12 月 21 日	治験薬増量（800 µg/日　分 2）。
	12 月 28 日	治験薬増量（1200 µg/日　分 2）。
	翌年 1 月 11 日	治験薬増量（1600 µg/日　分 2）。 ［臨床検査結果］BNP 10.7 pg/mL、NT-proBNP 56 pg/mL、Cr 0.76 mg/dL、Na 141 mEq/L、K 4.1 mEq/L、T-Bil 0.4 mg/dL、UA 4.6 mg/dL
	翌年 1 月 27 日	プロトコールの規定により入院にて治験薬増量（2000 µg/日　分 2）。 ［臨床検査結果］NT-proBNP 56 pg/mL、Cr 0.68 mg/dL、Na 138 mEq/L、K 4.3 mEq/L、T-Bil 0.4 mg/dL、UA 4.8 mg/dL
	翌年 3 月 2 日	プロトコールの規定により入院にて治験薬増量（2400 µg/日　分 2）。 ［臨床検査結果］BNP 10.8 pg/mL、NT-proBNP 51 pg/mL、Cr 0.67 mg/dL、Na 138 mEq/L、K 4.0 mEq/L、T-Bil 0.2 mg/dL、UA 4.7 mg/dL
	翌年 3 月 28 日	DOE 悪化あり。Legs edema（+/-）、数日で体重 2 kg 増加、CTR = 38%、NYHA III physical では、軽度浮腫と体重増加以外は認められず。ただし、症状強いため、フロセミド（20 mg）を投与開始し、経過観察とする。
	翌年 4 月 2 日	［臨床検査結果］NT-proBNP 21 pg/mL、Cr 0.77 mg/dL、Na 139 mEq/L、K 4.1 mEq/L、T-Bil 0.3 mg/dL、UA 5.6 mg/dL
	翌年 4 月 3 日	治験薬投与 16 週後の評価のため、右心カテーテル検査実施。 PVR 936 dyn·sec/cm^5、mPAP 42 mmHg、PCWP 2、mRAP 3 mmHg、CO：3.42 L/min、体重 53 kg PVR の改善乏しいため、内服薬での加療抵抗例と判断する。 エポプロステノールナトリウム導入を検討し退院となる。
	翌年 4 月 22 日	PAH の増悪によるエポプロステノールナトリウム導入目的で入院。
	翌年 4 月 24 日	治験薬朝内服し（1200 µg/回）、夕より中止、エポプロステノールナトリウム治療開始となる。 エポプロステノールナトリウム 1 ng/kg/min より開始し、最初の 10 日間に 1 日 1 ng/kg/min ずつ増量。 NYHA III
	翌年 4 月 27 日	DOE 変わらず、CTR 46%（胸水貯留軽度）

	翌年 4 月 28 日	フロセミド 40 mg へ増量、ワルファリンカリウム朝より中止。
	翌年 5 月 1 日	Legs edema（-）、CTR 改善傾向（CTR 37%）
	翌年 5 月 2 日	6 分間歩行：322.2 m、呼吸困難指数：1、DOE 平地歩行ではなし 心エコー：TRPG 50 mmHg、IVC 1.3
	翌年 5 月 4 日	エポプロステノールナトリウム 10 ng/kg/min、経過良好のため退院。
	翌年 5 月 9 日	NYHA II、息切れ入院前より改善、CTR 41% 胸水なし、エポプロステノールナトリウム 17 ng/kg/min
担当医の意見	入院加療となったため、重篤な有害事象として報告する。 治験薬投与 16 週後の右心カテーテル検査にて、肺動脈圧の改善が不十分で、息切れ、浮腫などの心不全の症状を呈する傾向になったため、効果不十分と判断し、今回併用禁止薬であるエポプロステノールナトリウム 導入となり治験中止となった。 再考の結果、本事象は自然経過によるものと考えられ、治験薬との因果関係は「否定できる」と判定した。	
企業の意見	担当医の意見に異論なく、PAH の増悪との因果関係は「なし」と判断する。	

【6.被験者識別コード：P10-01　骨壊死】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P10-01	女性、72、2000	600	舌痛	4	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1200	顎関節症候群	11	43	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	不眠症	18	36	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	上気道感染	23	36	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	四肢痛	53	253	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	顎関節症候群	81	440	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	不眠症	106	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	筋炎	106	38	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	上気道感染	119	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	腱炎	144	50	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	上気道の炎症	145	532	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	四肢痛	193	484	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	便秘	249	307	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	胸痛	304	27	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2400	低血圧	318	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	悪心	321	10	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	骨壊死	446	196	なし	重篤	中等度	継続	回復
		2800	発熱	554	8	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	下痢	555	3	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	筋力低下	555	4	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		2800	鉄欠乏性貧血	555	122	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		2800	肛門周囲紅斑	556	9	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	便秘	557	120	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		2800	尿中血陽性	564	30	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
		2800	不眠症	570	72	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	血圧低下	641	4	あり	非重篤	無症候性	継続	回復
		3200	顎痛	642	35	あり	非重篤	軽度	継続	未回復

既往歴	なし
合併症	強皮症、脳静脈瘤、甲状腺機能低下症、脂質異常症、間質性肺炎、気管支喘息、白内障、頭部脂漏性皮膚炎、逆流性食道炎、人工右肩関節置換術后疼痛、非定型抗酸菌症、右眼黄斑部ドルーゼン
発現までに使用した併用薬	レボチロキシンナトリウム水和物、トコフェロールニコチン酸エステル、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、トロキシピド、ランソプラゾール、サリチル酸メチル・グリチルレチン酸配合剤、ケトプロフェン、ゾルピデム酒石酸塩、非ピリン系感冒剤（4）、ベタメタゾ

	ンリン酸エステルナトリウム、セレコキシブ、リドカイン、本方虔修六神丸、ジクロフェナクナトリウム、ポビドンヨード、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、クラリスロマイシン、スピロノラクトン、酸化マグネシウム	
経過及び処置	4 月 2 日	呼吸苦の精査目的で、第二内科に入院。肺動脈性肺高血圧と診断された。
	4 月 10 日	本治験に同意され、治験開始。
	8 月 7 日	7 月頃より右足関節痛出現、湿布で様子見ていたが、痛み増強してきたため整形外科受診した。腓骨筋の抵抗運動で疼痛誘発されるため、作業時に装具装着し頓用で鎮痛剤使用し経過観察していた。
	翌年 7 月 12 日	疼痛改善することなく経過していたため、再度整形外科受診。X-P の結果、右距骨の壊死と圧潰を認められた。
	翌年 8 月 7 日	整形外科にて精査の結果を IC され、家族・本人の希望もあり手術予定となった。手術までは、鎮痛剤使用し経過観察となった。
	翌年 10 月 23 日	手術（脛距踵骨固定術予定）目的で、整形外科に入院となった。
	翌年 10 月 28 日	右脛距踵間固定術施行。シーネ固定、3 週免荷予定、セファゾリンナトリウム 1 g（生食 100 mL 付）を手術直前、術後開始 3 時間後、術後 8 時間に使用。酢酸リンゲル 500 mL 持続静注。術後酸素カヌラ 2 L で送与中。創部に SB ドレーン挿入されている。Epi 0.2%ロピバカイン塩酸塩水和物 100 mL（4 mL/h）挿入され、疼痛コントロールしていた。
	翌年 10 月 30 日	Epi 除去。内服の鎮痛剤では疼痛コントロールつかず、フルルビプロフェン アキセチルの点滴静注使用していた。SB ドレーン抜去され、床上安静から車椅子でトイレ移動に安静度拡大された。一人では危険なため介助必要。術後 1 日目は酢酸リンゲルから維持液（3）に変更され、持続静注は本日で終了。セファゾリンナトリウム 1 g 2 回/日も本日で終了。
	翌年 10 月 31 日	末梢ルート抜去。鎮痛剤は、内服でコントロールできないときはジクロフェナクナトリウムに変更となる。
	翌年 11 月 3 日	痛み強く夜間不眠傾向のため、頓用で希望時ジクロフェナクナトリウム 25 mg 挿肛。セレコキシブは併用。
	翌年 11 月 5 日	リハビリ開始。
	翌年 11 月 6 日	ジクロフェナクナトリウムあまり効果ないため、内服薬セレコキシブからロキソプロフェンナトリウム水和物 1 日 2 回に変更。
	翌年 11 月 7 日	第二内科 Visit 22 のための受診。特に現状の異常見られず、治験は継続。
	翌年 11 月 8 日	抜糸施行。リハビリ室でリハビリ継続中。
	翌年 11 月 13 日	夜間疼痛で不眠のため、眠剤希望され頓用でゾルピデム酒石酸塩 5 mg 処方になる。
	翌年 11 月 18 日	リハビリ継続目的で、他院に転院となった。現在車椅子での移動のみ、自力歩行できるまでリハビリ継続予定。
	翌年 12 月 27 日	杖使用し自力歩行可能となり、自宅退院となった。
	翌々年 1 月 23 日	整形外科受診し、骨融合＋髄内釘問題なし。歩行長くなると痛みが増強・寒冷でも痛み増強するため、鎮痛剤の内服は続けている。日常生活は、問題なし。エバーステップは、継続し杖歩行の必要はなし。定期的な経過観察は必要となるが、治験薬との因果関係はないため、本事象は回復で終了とした。
担当医の意見	不安定な場所での作業を続けてきたことから発現したものと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。	
企業の意見	担当医の評価に異論なく、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

【7.被験者識別コード：P11-02　胆道仙痛、結腸腺癌、胆管結石、食道静脈瘤】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P11-02	男性、51、1600	600	四肢痛	7	673	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1000	顎痛	33	24	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	頭痛	58	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	疼痛	58	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	下痢	58	650	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		1600	蕁麻疹	123	28	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		1600	胆道仙痛	283	4	なし	重篤	重度	継続	回復

1600	背部痛	284	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
1600	胃腸炎	303	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
1600	胆道仙痛	305	2	なし	非重篤	中等度	継続	回復
1600	癪風	510	16	なし	非重篤	軽度	継続	回復
1600	浮動性めまい	519	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
1600	蕁麻疹	542	166	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
1600	結腸腺癌	644	5	なし	重篤	中等度	継続	回復
1600	鼻咽頭炎	577	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
1600	肺高血圧症	684	4	なし	非重篤	重度	継続	回復
1600	胆管結石	684	6	なし	重篤	重度	継続	回復
1600	胆石症	684	24	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
1600	食道静脈瘤	689	19	なし	重篤	中等度	継続	未回復
1600	胃ポリープ	689	19	なし	非重篤	無症候性	継続	未回復

既往歴	なし	
合併症	C 型肝硬変、皮膚カンジダ症、高血圧症、アレルギー性鼻炎、慢性胃炎	
発現までに使用した併用薬	胆道仙痛の発現までに使用：ジルチアゼム塩酸塩、シルデナフィルクエン酸塩、カンデサルタン　シレキセチル、フェキソフェナジン塩酸塩、ウルソデオキシコール酸、ゾルピデム酒石酸塩、セフポドキシム　プロキセチル、ケトコナゾール、アズレンスルホン酸 Na 水和物・L-グルタミン、テプレノン、アトロピン硫酸塩水和物、イオメプロール、オロパタジン塩酸塩、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合剤、酪酸菌配合剤 結腸腺癌の発現までに新たに使用：ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブスコパン A 錠、ブチルスコポラミン臭化物、インフルエンザ HA ワクチン、葛根湯シロップ、ベポタスベシル酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル、葛根湯 胆管結石の発現までに新たに使用：ナトリウム・カリウム配合剤、ピコスルファートナトリウム水和物、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸、ペチジン塩酸塩 食道静脈瘤の発現までに新たに使用：フロセミド、ブプレノルフィン塩酸塩、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、ドブタミン塩酸塩、ランソプラゾール、ナファモスタットメシル酸塩、ファモチジン、スピロノラクトン	
経過及び処置	2 月 27 日	同意取得。
	3 月 15 日	治験薬内服開始（2 錠/分 2）。
	4 月 16 日	治験薬増量（6 錠/分 2）。
	5 月 9 日	治験薬増量（8 錠/分 2）。
	翌年 12 月 18 日	大腸ポリープ切除目的で入院。
	翌年 12 月 19 日	大腸ポリープ切除実施。
	翌年 12 月 22 日	大腸ポリープ切除後経過は特に問題なく退院となった。 心か部痛、背部痛にて外来受診。胆石発作、胆石仙痛発作により同日入院。（入院中、治験薬継続服用） ［臨床検査結果］CRP 0.2 mg/dL（基準範囲 0.0～0.2 mg/dL）、AST（GOT） 70 IU/L（基準範囲 12～35 IU/L）、 ALT（GPT） 40 IU/L（基準範囲 6～31 IU/L）、γ-GTP 137 U/L（基準範囲 9～58 U/L）、AMY 90 IU/L（基準範囲 24～137 IU/L）、WBC 2.4×10^3/μL（基準範囲 4.0～9.0×10^3/μL）、PLT 65×10^6/μL（基準範囲 150～400×10^6/μL）
	翌年 12 月 25 日	絶食、対症療法等により胆石発作は回復、胆石仙痛発作は軽快し退院。 入院期間中は治験薬（セレキシパグ）とその他の内服薬は継続使用していた。 ［臨床検査結果（基準範囲は 12 月 25 日と同じ）］CRP 1.2 mg/dL、AST（GOT）58 IU/L、ALT（GPT） 36 IU/L、γ-GTP 156 U/L、AMY 109 IU/L、WBC 3.4×10^3/μL、PLT 72×10^6/μL
	翌々年 1 月 27 日	10 時頃より心か部痛出現、ジクロフェナクナトリウム使用するも症状改善なく外来受診。 画像診断にて、総胆管結石を認め緊急入院となった。 ［臨床検査結果］CRP 0.8 mg/dL（基準範囲 0.0～0.2 mg/dL）、Na 137 mM（基準範囲 134～143 mM）、K 3.8 mM（基準範囲 3.2～4.5 mM）、Cl 109 mM（基準範囲 99～107 mM）、T-P 7.5 g/dL（基準範囲 6.7～8.3 g/dL）、ALB 3.1　g/dL（基準範囲 3.8～5.1 g/dL）、T-BIL 3.1 mg/dL（基準範囲 0.1～1.0 mg/dL）、AST 59 IU/L（基準範囲 12～35 IU/L）、ALT 29 IU/L（基準範囲 6～31 IU/L）、LDH 205 U/L（基準範囲 115～230 U/L）、γ-GTP 219 U/L（基準範囲 9～58 U/L）、AMY 89 IU/L（基準範囲 24～137 IU/L）、P-AMY 56 IU/L（基準範囲 11～49 IU/L）、

		WBC 3.6×10^3/μL（基準範囲 4.0～9.0×10^3/μL）、PLT 53×10^3/μL（基準範囲 150～400×10^3/μL）
	翌々年1月28日	CTにて結石は自然排石され小腸内に認められたが、採血データ上、著明な膵酵素の上昇（p-amy: 2000台）あり、乳頭部かん頓による結石性膵炎を併発した。 入院中、絶食、補液、タンパク分解酵素剤、PPI投与治療により、順調に症状改善した。 ［臨床検査結果（基準範囲は1月27日と同じ）］CRP 5.3 mg/dL、Na 139 mM、K 4.6 mM、Cl 109 mM、T-P 7.3 g/dL、ALB 2.8 g/dL、T-BIL 5.4 mg/dL、AST 52 IU/L、ALT 31 IU/L、LDH 177 U/L、γ-GTP 203 U/L、AMY 2482 IU/L、P-AMY 2427 IU/L、WBC 7.0×10^3/μL、PLT 46×10^3/μL
	翌々年1月29日	［臨床検査結果（基準範囲は1月27日と同じ）］CRP 8.8 mg/dL、Na 135 mM、K 3.5 mM、Cl 108 mM、T-P 6.9 g/dL、ALB 2.6 g/dL、T-BIL 4.8 mg/dL、AST 44 IU/L、ALT 28 IU/L、LDH 156 U/L、γ-GTP 169 U/L、AMY 442 IU/L、P-AMY 412 IU/L、WBC 6.3×10^3/μL、PLT 52×10^3/μL
	翌々年2月1日	胆管結石の症状再燃ないことを確認し、退院となった。 ［臨床検査結果（基準範囲は1月27日と同じ）］CRP 2.2 mg/dL、Na 138 mM、K 3.7 mM、Cl 105 mM、T-P 8.3 g/dL、ALB 3.1 g/dL、T-BIL 2.3 mg/dL、AST 56 IU/L、ALT 34 IU/L、LDH 185 U/L、γ-GTP 164 U/L、AMY 249 IU/L、P-AMY 195 IU/L、WBC 3.5×10^3/μL、PLT 72×10^3/μL 上部内視鏡検査にて食道静脈瘤と診断された。
	翌々年3月14日	入院当日、上部内視鏡治療（結紮）を実施した。
	翌々年3月18日	特に問題なく退院となった。
担当医の意見	胆道仙痛： 前年10月24日当院初診時の腹部エコー検査で胆嚢結石は指摘されている。 今回、普段は禁飲酒されているが[redacted]を摂取されたことが誘因となり胆石発作が出現したと考えられる。したがって、治験薬との因果関係はないと判断した。 結腸腺癌： 3年前に他院にて大腸ポリープを内視鏡にて治療しており、その後経過観察していた被験者であるため、治験薬との因果関係はないと判断した。 治験開始翌年12月19日採取の生検の検査結果より、事象名（診断名）を「高分化型管状腺癌（横行結腸）」とした。 実施した切除により、完治している。 胆管結石： 前年10月24日に当院初診時の腹部エコー検査で胆嚢結石は指摘されている。 発作が反復する可能性もあり、以前より待機的な手術の検討も説明していたが、今回も仙痛発作で緊急入院となった。 胆石は治験前より合併しており、治験薬との因果関係はないと判断した。 食道静脈瘤： 患者はC型肝硬変を合併しており、食道静脈瘤はC型肝硬変に伴って発症したと考える。患者の合併症の自然経過であり治験薬との因果関係はない。	
企業の意見	胆道仙痛： 治験薬が胆道仙痛を誘因したとは考え難いと評価し、担当医の評価に異論なく、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。 結腸腺癌： 担当医の評価に異論なく、結腸腺癌と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。 胆管結石： 治験薬投与前から発現していた事象であり、担当医の評価に異論なく、「胆管結石」と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。 食道静脈瘤： 担当医の評価に異論なく、「食道静脈瘤」と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

【8.被験者識別コード：P15-02　浮動性めまい、肺動脈性肺高血圧症】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P15-02	男性、56、3200	1200	頭痛	10	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	頭痛	15	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2400	頭痛	22	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2400	感覚鈍麻	22	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2400	四肢痛	22	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	頭痛	30	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	ほてり	30	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	疼痛	36	136	あり	非重篤	中等度	継続	回復
		3200	感覚鈍麻	36	136	あり	非重篤	中等度	継続	回復
		3200	頭痛	37	52	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	ほてり	37	52	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	下痢	38	121	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	嘔吐	51	38	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	嘔吐	103	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	痔核	122	3	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	浮動性めまい	122	50	あり	重篤	軽度	減量	回復
		3200	胃食道逆流性疾患	148	417	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2000	胃ポリープ	161	464	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2400	頭痛	169	2	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2000	浮動性めまい	180	77	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	鼻咽頭炎	186	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	喀血	189	53	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	感覚鈍麻	193	18	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	肺動脈性肺高血圧症	193	85	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		2000	腹部膨満	193	432	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	鼻咽頭炎	206	5	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	頭痛	235	22	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	呼吸困難	235	22	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	感覚鈍麻	235	22	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	鼻咽頭炎	286	18	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	呼吸困難	301	324	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	咳嗽	313	48	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	頭痛	319	42	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	筋骨格硬直	340	285	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		2000	感覚鈍麻	386	24	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	咳嗽	386	24	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	肺動脈性肺高血圧症	479	94	なし	重篤	中等度	継続	回復
		2000	頭痛	486	64	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	感覚鈍麻	486	64	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2600	感覚鈍麻	564	1	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		2600	ほてり	564	1	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		2600	感覚鈍麻	571	54	あり	非重篤	軽度	減量	未回復
		2600	ほてり	571	54	あり	非重篤	軽度	減量	未回復
		2400	インフルエンザ	585	5	なし	非重篤	中等度	継続	回復
		2400	不眠症	593	32	なし	非重篤	軽度	継続	未回復

既往歴	なし
合併症	高尿酸血症、便秘症、糖尿病、胃炎、慢性歯周炎、腰痛症
発現までに使用した併用薬	浮動性めまいの発現までに使用：ボセンタン水和物、タダラフィル、ニフェジピン、イルソグラジンマレイン酸塩、大黄甘草湯、スピロノラクトン、ベンズブロマロン、ランソプラゾール、ケトプロフェン、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、リドカイン塩酸塩・アドレナリン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、インドメタシン 肺動脈性肺高血圧症の発現までに新たに使用：メトクロプラミド、酸化マグネシウム、大腸菌

	死菌・ヒドロコルチゾン、レバミピド、バカンピシリン塩酸塩、プロナーゼ、ポビドンヨード、水酸化アルミニウムゲル・水酸化Ｍｇ、ドンペリドン、ジメチコン、大建中湯、コデインリン酸塩水和物（1%以下）、大黄甘草湯、アルギン酸ナトリウム、セフジトレン　ピボキシル、耐性乳酸菌製剤（2）、アンブロキソール塩酸塩、ジメモルファンリン酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ラベプラゾールナトリウム、モサプリドクエン酸塩水和物、六君子湯、ジクロフェナクナトリウム、フェブキソスタット	
経過及び処置	3 年前 11 月 17 日	肺動脈性肺高血圧症の診断あり。
	5 月 2 日	本治験への参加に同意。
	5 月 31 日	［臨床検査結果］NT-proBNP 145.3 pg/mL（基準範囲 0.0～125.0 pg/mL）
	6 月 1 日	ベースラインの右心カテーテル検査施行。安静時平均肺動脈圧（mPAP）は 45 mmHg、肺毛細血管楔入圧（PCWP）は 11 mmHg、肺血管抵抗（PVR；本治験で規定された計算式を利用）は 581 dyn·sec/cm^5 であった。
	6 月 5 日	治験薬セレキシパグを 1 日 2 回、1 回 200 μg より投与開始し、漸増。
	6 月 7 日	［臨床検査結果（基準範囲は 5 月 31 日と同じ）］NT-proBNP 31.9 pg/mL
	6 月 8 日	治験薬 1 回 400 μg に増量。
	6 月 12 日	治験薬 1 回 600 μg に増量。
	6 月 15 日	治験薬 1 回 800 μg に増量。
	6 月 19 日	治験薬 1 回 1000 μg に増量。
	6 月 21 日	［臨床検査結果（基準範囲は 5 月 31 日と同じ）］NT-proBNP 45.4 pg/mL
	6 月 26 日	治験薬 1 回 1200 μg に増量。
	6 月 28 日	［臨床検査結果（基準範囲は 5 月 31 日と同じ）］NT-proBNP 51.0 pg/mL
	7 月 3 日	治験薬 1 回 1400 μg に増量。
	7 月 5 日	［臨床検査結果］NT-proBNP 67.7 pg/mL（基準範囲は 5 月 31 日と同じ）、BNP 17.7 pg/mL（基準範囲 0.0～18.4 pg/mL）
	7 月 10 日	治験薬を最高用量である 1 回 1600 μg に増量。
	7 月 20 日	［臨床検査結果（基準範囲は 7 月 5 日と同じ）］NT-proBNP 161.4 pg/mL、BNP 24.7 pg/mL
	8 月 3 日	［臨床検査結果（基準範囲は 7 月 5 日と同じ）］NT-proBNP 141.1 pg/mL、BNP 32.4 pg/mL
	8 月 31 日	［臨床検査結果（基準範囲は 7 月 5 日と同じ）］NT-proBNP 132.0 pg/mL、BNP 26.0 pg/mL
	9 月 15 日	治験薬の有効性を評価するため、右心カテーテル検査施行。mPAP は 29 mmHg、PCWP は 11 mmHg、PVR は 397 dyn·sec/cm^5 であり、治験薬内服による肺動脈性肺高血圧症の改善を認めた。 ［臨床検査結果（基準範囲は 7 月 5 日と同じ）］NT-proBNP 228.4 pg/mL、BNP 24.7 pg/mL
	9 月 18 日	心臓エコー検査を施行したところ、推定右室圧は 61.2 mmHg であった。 ［心臓エコー検査判定］中等度 PH。軽度左房拡大。軽度 AR。前回と著変なし。
	9 月 20 日	［臨床検査結果（基準範囲は 7 月 5 日と同じ）］NT-proBNP 28.2 pg/mL、BNP 4.0 pg/mL 未満
	10 月 4 日	ふらつき発現。
	10 月 18 日	ふらつきは継続。外来受診時、心臓エコー検査を施行したところ、推定右室圧は 98.3 mmHg であり、9 月 18 日と比較して上昇していた。 ［心臓エコー検査判定］LV asynergy は認めない。高度 PH。右心系拡大。前回より PH が増悪。 ［臨床検査結果（基準範囲は 7 月 5 日と同じ）］NT-proBNP 773.7 pg/mL、BNP 101.2 pg/mL
	11 月 9 日	ふらつきは改善せず、また 10 月 18 日の心臓エコー検査で推定右室圧の上昇を認めたことから、右心カテーテル検査による精査、治験薬投与量変更又は他治療検討目的で入院。 夕食後より治験薬を 1 回 1000 μg に減量。右心カテーテル検査の結果では、mPAP は 33 mmHg、PCWP は 6 mmHg、PVR は 506 dyn·sec/cm^5 であった。 嘔気があり、メトクロプラミド 5 mg 投与開始。 ［心臓エコー検査判定］高度 PH。右心系拡大。中等度左房拡大。過少評価の可能性もあるが、前回より PH は軽度改善と考える。 ［臨床検査結果（基準範囲は 7 月 5 日と同じ）］NT-proBNP 154.4 pg/mL、BNP 27.3 pg/mL

	11 月 12 日	嘔気の原因を特定するため、上部消化管内視鏡を施行したところ、症状の結果と考えられる逆流性食道炎を認めた。
	11 月 16 日	右心カテーテル検査施行。mPAP は 33 mmHg、PCWP は 6 mmHg、PVR は 506 dyn·sec/cm^5 であった。ふらつきは改善。 ［電気生理検査（EPS）診断］平均肺動脈圧は前回と著変なし。
	11 月 19 日	治験薬を 1 回 1200 μg に増量するも頭痛の訴えあり。治験薬を 1 回 1000 μg に減量。
	11 月 20 日	治験薬によるものと考えられる頭痛があり、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg を投与。
	11 月 21 日	頭痛が継続しているため、夕食後より治験薬を 1 回 1000 μg に減量。
	11 月 22 日	心臓エコー検査を施行したところ、推定右室圧は 43.3 mmHg であり、10 月 18 日と比較して改善を認めた。頭痛も回復したため、退院となった。 ［心臓エコー検査判定］軽度 PH（前回よりも PH は改善）。右心系拡大。軽度左房拡大。
	翌年 9 月 26 日	息切れの自覚あり、肺高血圧症の悪化が疑われた。
	翌年 11 月 26 日	心電図検査及び 10 月 24 日の心エコー検査より肺高血圧症が悪化していると考えられたため、入院して右心カテーテルを実施し、治験薬の調整を行うことを決定。
	翌年 12 月 5 日	右心カテーテル検査及び治験薬の増量を目的に入院。
	翌年 12 月 6 日	右心カテーテル検査施行し、mPAP は 42 mmHg、PCWP は 6 mmHg、PVR は 630 dyn·sec/cm^5 であった。治験薬を増量することを決定。
	翌年 12 月 9 日	治験薬を 1 回 1200 μg へ増量。
	翌年 12 月 16 日	治験薬を 1 回 1400 μg へ増量。
	翌年 12 月 20 日	下肢のしびれ及び顔のほてりの訴えあり、治験薬を 1 回 1200 μg へ減量。
	翌年 12 月 25 日	下肢のしびれ及び顔のほてりが改善されたため、再度治験薬を 1 回 1400 μg へ増量。
	翌年 12 月 27 日	右心カテーテル検査施行し、mPAP は 37 mmHg、PCWP は 7 mmHg、PVR は 471 dyn·sec/cm^5 であった。 下肢のしびれ及び顔のほてりの訴えあり、夕食後より治験薬を 1 回 1200 μg へ減量。
	翌年 12 月 28 日	退院
担当医の意見	浮動性めまい： 本事象は治験薬の減量により改善したことから、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。治験薬には血管拡張作用があり、また本症例が服用している併用薬の中にも血管拡張作用を持つものがあることから、治験薬と併用薬の相乗効果により本事象は発生したと考えた。 肺動脈性肺高血圧症： 本事象は治験薬内服中に発現した事象であるが、在宅時の活動量の増加により原疾患が悪化したと考えられ、増悪に治験薬が関連した可能性は低いと判断した。	
企業の意見	浮動性めまい： 浮動性めまいは、治験薬投与中の事象発現であり、減量後に症状軽快していることから、治験薬が事象発現に影響を及ぼした可能性を否定することはできず、因果関係は「可能性あり」と判断する。 なお、併用被疑薬として、ボセンタン、タダラフィル、ニフェジピン、スピロノラクトン及びトラピジルが報告されており、治験薬以外にこれらの薬剤の影響も考えられた。 肺動脈性肺高血圧症： 担当医の意見に異論なく、肺高血圧症増悪との因果関係は「なし」と判断する。	

【9.被験者識別コード：P19-02】

表 2.7.6.14.8-1 参照

【10.被験者識別コード：P20-01　肺動脈性肺高血圧症】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P20-01	女性、26、	400	頭痛	1	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復

1600	800	末梢性浮腫	22	12	なし	非重篤	軽度	継続	回復
	1000	悪心	29	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復
	1000	関節痛	29	8	あり	非重篤	中等度	継続	回復
	1000	頭痛	29	120	あり	非重篤	中等度	継続	回復
	1600	胸痛	216	423	なし	非重篤	軽度	継続	回復
	1600	頭痛	234	512	あり	非重篤	軽度	継続	回復
	1600	鼻咽頭炎	709	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
	1600	擦過傷	737	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
	1600	肺動脈性肺高血圧症	737	42	なし	重篤	重度	中止	軽快
	1600	上室性頻脈	739	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
	1600	血小板数減少	741	7	なし	非重篤	無症候性	継続	回復

既往歴	なし	
合併症	右室肥大	
発現までに使用した併用薬	シルデナフィルクエン酸塩、ボセンタン水和物、フロセミド、セフポドキシム　プロキセチル、ヘパリンナトリウム、ガドペンテト酸メグルミン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド	
経過及び処置	10 月 3 日	セレキシパグ治験文書同意取得
	10 月 5 日	治験薬（400 μg/日）服用開始
	10 月 19 日	治験薬（800 μg/日）へ増量
	11 月 2 日	治験薬（1200 μg/日）へ増量
	11 月 30 日	治験薬（1600 μg/日）へ増量
	翌々年 10 月 10 日	自転車運転中に失神あり救急搬送。急性増悪の疑いで緊急入院。 造影 CT、心エコー実施。ドブタミン塩酸塩 72 mg/日。労作時失神後かつ心エコー上も TR PG 上昇のため ICU 管理となる。 ［心エコー］TR PG：168 mmHg ［造影 CT］前回（2 年前の 10 月 13 日）と比較し肺動脈の拡張は進行増悪
	翌々年 10 月 11 日	右心カテーテル実施。原疾患の増加を確認。 ［右心カテーテル］PCWP：12 mmHg、PA：86/34 mean 53 mmHg、RV：85/3 mmHg、EDP：19 mmHg、 RA：6 mmHg、CO：4.74 L/min、心係数（CI）：3.6 L/min/m^2
	翌々年 10 月 12 日	AM 6 時から HR 160 bpm の PSVT 出現。血圧も 110→90 mmHg に低下あり。ジルチアゼム塩酸塩 1 mg/h で開始し洞調律、HR 80～90 へ復帰。ドブタミン塩酸塩が不整脈誘発誘因の可能性あり、本日で中止。
	翌々年 10 月 13 日	エポプロステノールナトリウム持続静注療法（0.3 ng/kg/min）開始。
	翌々年 10 月 14 日	エポプロステノールナトリウム（0.6 ng/kg/min）へ増量。血小板やや低値 $91\times10^3/\mu L$
	翌々年 10 月 15 日	エポプロステノールナトリウム（0.9 ng/kg/min）へ増量。
	翌々年 10 月 16 日	エポプロステノールナトリウム（1.2 ng/kg/min）へ増量。治験薬（800 μg/日）へ減量。
	翌々年 10 月 17 日	エポプロステノールナトリウム（1.5 ng/kg/min）へ増量。
	翌々年 10 月 18 日	エポプロステノールナトリウム（2.0 ng/kg/min）へ増量。治験薬中止。HR 90 台。 レートコントロールと強心目的でスピロノラクトン、メチルジゴキシン内服開始。
	翌々年 10 月 19 日	エポプロステノールナトリウム（2.5 ng/kg/min）へ増量。
	翌々年 10 月 20 日	エポプロステノールナトリウム（3.0 ng/kg/min）へ増量。血小板減少は増加傾向に転じる。
	翌々年 10 月 21 日	エポプロステノールナトリウム（3.5 ng/kg/min）へ増量。
	翌々年 10 月 22 日	エポプロステノールナトリウム（4.0 ng/kg/min）へ増量。
	翌々年 10 月 23 日	エポプロステノールナトリウム 1 日 1.0 ng/kg/min ずつ増量。
	翌々年 10 月 24 日	エポプロステノールナトリウム増量に伴い症状頭重感、胸痛が出現。
	翌々年 10 月 28 日	一般病棟へ転棟。
	翌々年 10 月 30 日	ヒックマンカテーテル留置。
	翌々年 11 月 20 日	エポプロステノールナトリウム（23 ng/kg/min）まで増量。 エポプロステノールナトリウム追加により症状軽快、退院となる。
担当医の意見	本事象は治療中の原疾患の増悪であり、治験薬との因果関係はないと判断した。	
企業の意見	担当医の評価に異論なく、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

【11.被験者識別コード：P21-01　血圧低下】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P21-01	女性、42、－	400	ほてり	1	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		400	頭痛	1	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		400	悪心	2	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		200	血圧低下	3	7	あり	重篤	重度	中止	回復

既往歴	なし	
合併症	混合性結合組織病、間質性肺炎、甲状腺機能低下、低カリウム症	
発現までに使用した併用薬	ボセンタン水和物、シルデナフィルクエン酸、スピノロラクトン、ランソプラゾール、ワーファリンカリウム、トコフェノールニコチン酸エステル、塩化カリウム、フロセミド、アレンドロ酸ナトリウム水和物、エチゾラム、フェキソフェナジン塩酸塩、メチルプレゾニゾロン、レボチロキシンナトリウム水和物	
経過及び処置	前年 4 月	結合組織病による肺動脈性肺高血圧と診断される。
	7 月 22 日	セレキシパグの治験に同意する（入院中）。スクリーニング検査開始
	7 月 23 日	ベラプロストナトリウム休止した。
	8 月 1 日	右心カテーテル検査実施
	8 月 3 日	セレキシパグ 2 錠分 2 で服用開始。顔のほてり、軽度の悪心あったがバイタル著変なく経過（Bp 90/70 mmHg）
	8 月 5 日	15 時 54 分頃、入院後浴室で低血圧によると思われる著明な気分不良と呼吸困難感あり、その場に座り込んだ。意識レベル清明、顔面蒼白、呼吸速迫、収縮期血圧 52 mmHg（拡張期血圧は測定できず）、SpO_2 70%後半（2 L nasal）。中心静脈カテーテル挿入、強心剤投与（ドブタミン塩酸塩 2.17 γ/h）にて Bp 105/80 mmHg、酸素 8 L（マスク）、で SpO_2 100%へ改善した。 治験薬は夕より内服中止となった。
	8 月 8 日	意識レベル清明。Bp 96/74 mmHg（ドブタミン塩酸塩 1.2 γ/h）、SpO_2 98%（2L nasal） 本日ドブタミン塩酸塩　OFF とするが、その後も Bp 80～90mmHg で経過。中心静脈カテーテル抜去となった。
	8 月 11 日	症状安定にて転帰回復。治験中止となった。
担当医の意見	本事象は治験開始後に起こった事象であり、治験薬セレキシパグとの因果関係は否定できない。	
企業の意見	治験薬投与開始前より血圧値は低値を示している患者であり、事象発現が入浴後であったことから、これらの要因による事象発現の可能性も考えられ、また、多剤を併用している患者であり、これら併用薬剤が影響を及ぼした可能性も考えられるが、セレキシパグ投与開始 3 日目の入浴後に重篤な血圧低下が発現し、セレキシパグの中止及び対症療法により血圧値は回復していることから、事象発現にセレキシパグ投与の影響を否定することはできず、因果関係は「可能性あり」と判断する。	

【12.被験者識別コード：P22－01　胸部不快感】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P22-01	女性、35、1600	400	頭痛	1	218	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		800	潮紅	9	16	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		800	筋肉痛	9	16	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		800	悪心	9	16	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		800	関節痛	9	16	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		800	背部痛	9	16	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		800	筋骨格硬直	9	16	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		800	顎痛	9	210	あり	非重篤	軽度	他	回復
		800	浮腫	9	231	なし	非重篤	軽度	他	未回復
		800	疲労	9	231	あり	非重篤	軽度	他	未回復
		800	アスパラギン酸	24	90	あり	非重篤	無症候	継続	回復

	アミノトランスフェラーゼ増加					性		
1200	下痢	25	145	あり	非重篤	軽度	継続	回復
1600	白血球減少症	57	183	あり	非重篤	軽度	継続	回復
1600	低血圧	86	133	あり	非重篤	軽度	他	回復
1200	鼻咽頭炎	144	11	なし	非重篤	軽度	継続	回復
800	末梢冷感	162	78	なし	非重篤	軽度	他	未回復
800	疼痛	162	78	なし	非重篤	軽度	他	未回復
800	紅斑	162	78	なし	非重篤	軽度	他	未回復
800	胸痛	163	30	あり	非重篤	軽度	減量	回復
800	口腔咽頭不快感	172	68	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
400	胸部不快感	192	12	あり	重篤	中等度	継続	回復

既往歴	なし	
合併症	アトピー性皮膚炎、便秘、薬物アレルギー（リザベン）、貧血、白血球減少症	
発現までに使用した併用薬	タダラフィル、アンブリセンタン、ワルファリンカリウム、センノシド、クエン酸第一鉄ナトリウム、白色ワセリン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、エピナスチン塩酸塩	
経過及び処置	11 月 29 日	治験参加に同意。
	12 月 9 日	治験スクリーニング時検査にて右心カテーテル検査実施。平均肺動脈圧：30 mmHg、PVR：443 dyn·sec/cm。 Bp：84/50 mmHg。
	12 月 13 日	治験薬 200 μg/回より投与開始。
	12 月 21 日	治験薬 400 μg/回に増量。
	翌年 1 月 6 日	治験薬 600 μg/回に増量。
	翌年 1 月 18 日	治験薬 800 μg/回に増量。
	翌年 4 月 3 日	治験薬投与 16 週検査にて右心カテーテル検査実施。平均肺動脈圧：28 mmHg、PVR：425 dyn·sec/cm。 Bp：95/54 mmHg。
	翌年 4 月 11 日	頭痛等の副作用強いため、治験薬 600 μg/回に減量。
	翌年 5 月 9 日	発熱あり、頭痛等の副作用強いため、治験薬 400 μg/回に減量。
	翌年 5 月 22 日	［臨床検査結果］NT-proBNP 174 pg/mL［基準範囲 0～55 pg/mL］
	翌年 6 月 19 日	予定の外来受診にて、Bp：68/43 mmHg と低血圧顕著であり、疲労時胸痛の訴えあり。 心電図、胸部レントゲン、肺機能検査、心エコー実施。心エコー結果、TR-PG：75 mmHg と肺血管抵抗の上昇による心拍出量低下が危惧されるため、6 月 24 日入院、7 月 2 日右心カテーテル検査予定とし一旦帰院。 ［臨床検査結果（基準範囲は 5 月 22 日と同じ）］NT-proBNP 234 pg/mL
	翌年 6 月 21 日	起床時より強い動悸あり、当院緊急受診。右心カテーテル検査実施目的のため緊急入院。 緊急右心カテーテル検査実施。平均肺動脈圧：32 mmHg。
	翌年 6 月 23 日	朝、動悸あるもバイタル著変なく、安静にてすぐに消失。現行治療続行。Bp：82/42 mmHg。
	翌年 6 月 25 日	治験薬開始後も治療効果発揮していない印象であり、主治医相談の上、本人希望あり治験中止。
	翌年 6 月 26 日	治験薬治療に変わり、ベラプロストナトリウム内服治療開始。 ［臨床検査結果（基準範囲は 5 月 22 日と同じ）］NT-proBNP 116 pg/mL
	翌年 7 月 2 日	バイタル著変なく、胸部症状もなし。退院。
担当医の意見	本事象は治験薬漸減期間中の事象であるため、治験薬及び併用薬との因果関係は否定できないと判断した。 「頭痛」、「発熱」、「低血圧」に関しては全て非重篤であり、治験薬との因果関係は「頭痛」、「低血圧」は有と、「発熱」は無と判断した。	
企業の意見	治験薬中止後に回復していることから、治験薬との関連性を否定することはできず、因果関係は「可能性あり」と判断する。なお、肺動脈性肺高血圧症の治療に治験薬を含む薬剤を併用するも効果がみられないとのことであり、原疾患による影響並びにこれら薬剤の影響も考えられた。	

【13.被験者識別コード：P37-01　インフルエンザ性肺炎】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P37-01	女性、71、2000	2400	鼻閉	119	531	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		2800	鉄欠乏性貧血	196	454	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		3200	下痢	216	148	あり	非重篤	中等度	継続	回復
		3200	頭痛	230	420	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		3200	潮紅	258	78	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	圧迫骨折	269	381	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
		3200	骨粗鬆症	272	378	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
		3200	肺炎	464	68	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	腹痛	526	6	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	心室性期外収縮	531	119	あり	非重篤	中等度	継続	未回復
		3200	背部痛	559	91	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		3200	インフルエンザ性肺炎	624	26	なし	重篤	重度	継続	回復
		3200	下痢	624	26	あり	非重篤	中等度	継続	未回復

既往歴	なし
合併症	腰痛症、睡眠障害、うつ病、末梢神経障害、三尖弁閉鎖不全、右心不全、潜在性甲状腺機能低下症、下肢静脈瘤、便秘症、頭痛
発現までに使用した併用薬	アンブリセンタン、タダラフィル、トラセミド、アゾセミド、フルルビプロフェン、酸化マグネシウム、フルボキサミンマレイン酸塩、フルニトラゼパム、トラゾドン塩酸塩、メコバラミン、ゾピクロン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ニトラゼパム、セフジニル、クロモグリク酸ナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、塩化カリウム、ビフィズス菌製剤（4）、ジクロフェナクナトリウム、エルデカルシトール、リセドロン酸ナトリウム水和物、エルカトニン、カルボシステイン、ジメモルファンリン酸塩、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、非ピリン系感冒剤（4）、レボフロキサシン水和物、アセトアミノフェン、酪酸菌配合剤、エスゾピクロン、ブチルスコポラミン臭化物、ビソプロロールフマル酸塩、ブチルスコポラミン臭化物

経過及び処置		
	5 月 24 日～5 月 28 日	治験薬 400 μg/回投与。
	5 月 29 日	治験薬 600 μg/日投与。
	5 月 30 日～6 月 25 日	治験薬 800 μg/日投与。
	6 月 26 日	治験薬 1000 μg/日投与。
	6 月 27 日～7 月 16 日	治験薬 1200 μg/日投与。
	7 月 17 日	治験薬 1400 μg/日投与。
	7 月 18 日～8 月 14 日	治験薬 1600 μg/日投与。
	8 月 15 日～9 月 17 日	治験薬 2000 μg/日投与。
	9 月 18 日～12 月 5 日	治験薬 2400 μg/日投与。
	12 月 6 日～12 月 11 日	治験薬 2800 μg/日投与。
	12 月 12 日～	治験薬 3200 μg/日投与。
	翌々年 2 月 6 日	今朝から、38 度台熱発、呼吸苦出現。当院受診。インフルエンザ（-）　BNP 450.8、CRP 3.59。 明らかな肺炎所見は認められず上気道感染が考えられ、BNP の上昇も認められ右心不全の増悪傾向もあるため精査加療目的 HCU 入院となった。SpO2 88%、酸素 5 L マスク、ロセフィン投与開始。
	翌々年 2 月 7 日	インフルエンザ再検 A 型（+）、インフルエンザ感染症による肺炎と診断。抗生剤ゾシンへ変更。血圧 60 台低値、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩投与開始。昇圧剤開始後も血圧低下、チアノーゼ認め、リザーバーマスクへ変更 CV カテ挿入。ICU 転室し全身管理となった。
	翌々年 2 月 8 日	血圧低下改善ないためノルアドレナリン投与開始、その後症状安定傾向となる。
	翌々年 2 月 9 日	血圧上昇あり、ドパミン塩酸塩中止。
	翌々年 2 月 10 日	血圧安定傾向、ドブタミン塩酸塩中止
	翌々年 2 月 11 日	ノルアドレナリン中止後も血圧安定。呼吸苦なし。
	翌々年 2 月 12 日	CV カテ抜去。リザーバーマスク中止。酸素 5 L マスクへ変更。HCU へ転室。

	翌々年 2 月 14 日	酸素化良好ではないが、症状安定したため一般病棟へ転室。
	翌々年 2 月 25 日	［臨床検査結果］BNP 116.1 pg/mL（H）［基準範囲 0.0～18.4 pg/mL］、CRP 0.68 mg/dL（H）［基準範囲 0.00～0.30 mg/dL］
担当医の意見	インフルエンザ感染症による肺炎のため、治験薬との因果関係はないと判断された。	
企業の意見	担当医の評価に異論なく、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

【14.被験者識別コード：P39-01　帯状疱疹】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P39-01	女性、70、3200	1000	上気道の炎症	15	7	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	肺うっ血	29	15	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		2000	潮紅	29	134	あり	非重篤	軽度	継続	回復
		2800	軟便	43	485	あり	非重篤	軽度	継続	軽快
		3200	低酸素症	100	428	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
		3200	鉄欠乏性貧血	120	408	あり	非重篤	軽度	継続	軽快
		3200	網膜出血	162	170	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
		3200	帯状疱疹	259	11	なし	重篤	中等度	継続	回復
		3200	ヘルペス後神経痛	275	113	なし	非重篤	軽度	継続	回復
		3200	中耳炎	333	27	なし	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	間質性肺炎、強皮症、慢性関節リウマチ、上室性期外収縮、逆流性食道炎、慢性胃炎、骨粗鬆症、左室肥大、肺うっ血、白内障、白癬
発現までに使用した併用薬	アンブリセンタン、タダラフィル、メチルプレドニゾロン、アスピリン・ダイアルミネート、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ランソプラゾール、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テプレノン、リマプロスト　アルファデクス、レボフロキサシン水和物、フロセミド、ポビドンヨード、インドメタシン、トコフェロール・ビタミン A 油、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ビフィズス菌製剤（5）、ラノコナゾール、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ツロブテロール、炭酸水素 Na・無水リン酸二水素Ｎａ、トシリズマブ（遺伝子組換え）、クエン酸第一鉄ナトリウム、塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン

経過及び処置	9 月 13 日	強皮症に対しメチルプレドニゾロン内服中、20[redacted]年[redacted]月から慢性関節リウマチに対しトシリズマブ（遺伝子組換え）使用中。 本治験の参加に同意された。
	9 月 27 日	治験薬投与開始。400 μg/日から漸増。
	11 月 15 日	3200 μg/日まで問題なく治験薬増量。以後、同量で投与継続。
	翌年 5 月 2 日	慢性関節リウマチに対するトシリズマブ（遺伝子組換え）を 360 mg から 400 mg に増量。
	翌年 6 月 12 日	左腰背部から下肢にかけて水疱形成。
	翌年 6 月 14 日	当院皮膚科を受診、帯状疱疹と診断され治療のために緊急入院。 アシクロビル 750 mg/日にて治療開始。
	翌年 6 月 20 日	水疱は痂皮化。アシクロビルによる治療終了。
	翌年 6 月 22 日	退院。
担当医の意見	トシリズマブ（遺伝子組換え）増量後に帯状疱疹が出現していることにより、トシリズマブ（遺伝子組換え）、またメチルプレドニゾロンによる免疫抑制療法が原因で帯状疱疹が出現したと判断できた。その間、治験薬の投与量の変更なく、治験薬とは因果関係がないと考えた。	
企業の意見	担当医の評価に異論なく、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

a：MedDRA/J ver17.0　PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）
d：中止後の Visit で「中止」→「その他」に変更となった

［5.3.5.2-1 p.805 表 122 を引用］

表 2.7.6.14.8-3 その他の重篤な有害事象に関する叙述（追跡調査期間中）

【1.被験者識別コード：P30-01 咳そうの悪化】

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P30-01	女性、53、－	200	悪心	1	1	あり	非重篤	中等度	休薬	回復
		200	頭痛	1	2	あり	非重篤	中等度	休薬	回復
		－	咳そうの悪化	25	4	なし	重篤	不明	－	回復

既往歴	なし	
合併症	SLE（全身性エリテマトーデス）、肋骨骨折、便秘、咳嗽、高アンモニア血症、不眠、湿疹、放射線肺臓炎、エバンス症候群、脾腎シャント、足爪真菌	
発現までに使用した併用薬	タダラフィル、ファモチジン、耐性乳酸菌製剤（3）、肝不全用成分栄養剤（1）、ピコスルファートナトリウム水和物、アゾセミド、エピナスチン塩酸塩、プレゾニゾロン、フロセミド、スピノロラクトン、チペピジンヒベンズ酸塩、ラクツロース、ロキソプロエンナトリウム水和物、ラモセトロン塩酸塩、トリアゾラム、ジフルコルトロン吉草酸エステル、亜鉛華、ブテナフィン塩酸塩、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質	
経過及び処置	11 月 14 日	セレキシパグの参加に同意。
	11 月 18 日	セレキシパグ投与開始（200 μg）。服用後より頭痛・嘔気出現し内服継続できず、治験中止。
	11 月 20 日	頭痛・嘔気改善し経過良好のため退院。
	12 月 12 日	咳そう症状悪化のため入院。ステロイドミニパルス療法開始。
	12 月 15 日	3 日間のステロイドミニパルス療法終了し咳そう症状回復したため退院。
担当医の意見	患者は治験開始前より咳を有しており、咳の発現もセレキシパグ未投与中であった。したがって、本事象は治験薬と直接関連性はないと考えられた。	
企業の意見	事象が発現した 12/12 時点で投与中止から 3 週間以上経過していることから、治験薬がもともと合併していた咳そうを悪化させたとは考え難く、担当医の評価同様、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。	

a：MedDRA/J ver17.0 PT 、「咳そうの悪化」は医師記載名
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 p.805 表 122 を引用］

表 2.7.6.14.8-4 治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧（1/6）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	No.	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日[a]/ 持続期間[b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置[c]/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
P05-01	男性、30、2000	1	下痢	20	1600	軽度	継続	回復
			下痢	2	8	非重篤	なし	あり
		2	頭痛	9	1200	軽度	継続	回復
			頭痛	2	1	非重篤	なし	あり
		3	下痢	47	2000	軽度	継続	回復
			下痢	2	4	非重篤	なし	あり
		4	下痢	57	2000	軽度	継続	回復
			下痢	2	14	非重篤	なし	あり
		5	下痢	83	2000	中等度	継続	回復
			下痢	2	40	非重篤	あり	あり
		6	感冒	176	3200	軽度	継続	回復
			鼻咽頭炎	9	42	非重篤	あり	なし
		7	右心不全の悪化	187	3200	重度	他	未回復
			右室不全	131	53	重篤	あり	なし
		8	網膜中心静脈閉塞症	163	3200	中等度	他	未回復
			網膜静脈閉塞	155	29	非重篤	なし	あり
		9	低カリウム血症	215	3200	中等度	他	回復
			低カリウム血症	106	81	非重篤	あり	なし
		10	肝機能値上昇	235	3200	無症候性	継続	回復
			肝機能検査異常	5	101	非重篤	なし	なし
		11	頭痛	236	3200	軽度	継続	回復
			頭痛	2	102	非重篤	あり	なし
		12	右眼網膜出血	187	3200	軽度	継続	回復
			網膜出血	39	53	非重篤	なし	あり
		13	上気道炎	189	3200	中等度	継続	回復
			上気道感染	79	55	非重篤	あり	なし
		14	PAH の悪化	279	3200	重度	中止	未回復
			肺動脈性肺高血圧症	39	145	非重篤	あり	なし
P06-02	女性、33、2400	1	頭痛	1	400	軽度	継続	回復
			頭痛	139	1	非重篤	あり	あり
		2	嘔気	86	2200	軽度	継続	回復
			悪心	27	1	非重篤	なし	あり
		3	顎痛	22	1200	軽度	継続	回復
			顎痛	118	1	非重篤	なし	あり
		4	筋肉痛	22	1200	軽度	継続	回復
			筋肉痛	118	1	非重篤	なし	あり
		5	関節痛	22	1200	軽度	継続	回復
			関節痛	118	1	非重篤	なし	あり
		6	息切れ	108	2400	中等度	継続	回復
			呼吸困難	10	22	非重篤	なし	あり
		7	下痢	22	1200	軽度	継続	回復
			下痢	30	1	非重篤	なし	あり
		8	浮腫	108	2400	軽度	継続	回復
			浮腫	10	22	非重篤	あり	あり
		9	PAH の悪化	118	2400	中等度	他[d]	軽快
			肺動脈性肺高血圧症	58	32	重篤	あり	なし
		10	歯周炎	110	2400	軽度	継続	回復
			歯周炎	1	24	非重篤	なし	なし
		11	非症候性甲状腺機能低下	117	2400	無症候性	他	回復
			甲状腺機能低下症	59	31	非重篤	なし	あり
		12	QT 時間延長	1	400	無症候性	継続	回復
			心電図 QT 延長	112	1	非重篤	なし	あり

表 2.7.6.14.8-4 治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧（2/6）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	No.	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日[a]/ 持続期間[b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置[c]/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
P08-01	女性、41、800	1	頭痛	8	600	中等度	減量	回復
			頭痛	756	1	非重篤	あり	あり
		2	嘔気	8	600	中等度	継続	回復
			悪心	63	1	非重篤	なし	あり
		3	下顎痛	8	600	中等度	継続	回復
			顎痛	70	1	非重篤	あり	あり
		4	右心不全悪化	70	800	中等度	継続	回復
			右室不全	29	14	非重篤	あり	なし
		5	便秘	77	800	軽度	継続	回復
			便秘	7	21	非重篤	あり	なし
		6	下顎痛	82	1000	軽度	継続	回復
			顎痛	682	1	非重篤	なし	あり
		7	嘔気	82	1000	軽度	継続	回復
			悪心	115	1	非重篤	なし	あり
		8	貧血	117	800	中等度	継続	回復
			貧血	31	35	非重篤	あり	なし
		9	嘔気	336	800	軽度	継続	回復
			悪心	428	254	非重篤	なし	あり
		10	鼻出血	429	800	軽度	継続	回復
			鼻出血	1	347	非重篤	なし	なし
		11	眠気	456	800	軽度	継続	未回復
			傾眠	341	374	非重篤	なし	あり
		12	軟便	499	800	軽度	継続	回復
			軟便	204	417	非重篤	なし	あり
		13	背部痛	337	800	軽度	継続	回復
			背部痛	142	255	非重篤	あり	なし
		15	貧血	562	800	軽度	継続	回復
			貧血	57	480	非重篤	あり	なし
		16	顔面紅潮	562	800	軽度	継続	回復
			潮紅	202	480	非重篤	なし	あり
		17	眼痛	562	800	軽度	継続	回復
			眼痛	57	480	非重篤	なし	あり
		18	鼻出血	618	800	軽度	継続	未回復
			鼻出血	179	536	非重篤	なし	なし
		19	下肢倦怠感	562	800	軽度	継続	未回復
			倦怠感	235	480	非重篤	あり	あり
		20	低K血症	757	800	無症候性	継続	未回復
			低カリウム血症	40	675	非重篤	なし	なし
		21	PAHの悪化	671	800	中等度	中止	未回復
			肺動脈性肺高血圧症	126	589	非重篤	あり	なし
		22	顔面紅潮	764	－	軽度	他	未回復
			潮紅	33		非重篤	なし	なし
		23	嘔気	764	－	中等度	他	未回復
			悪心	33		非重篤	あり	なし
		24	頭痛	764	－	中等度	他	未回復
			頭痛	33		非重篤	あり	なし
		25	下顎痛	764	－	中等度	他	未回復
			顎痛	33		非重篤	あり	なし
		26	右上肢の疼痛	764	－	軽度	他	回復
			疼痛	1		非重篤	なし	なし
		27	右上肢のしびれ	764	－	軽度	他	回復
			感覚鈍麻	1		非重篤	なし	なし

表 2.7.6.14.8-4 治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧（3/6）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	No.	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日[a]/ 持続期間[b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置[c]/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
P08-02	女性、27、3200	1	顔面紅潮	15	800	軽度	継続	回復
			潮紅	562	6	非重篤	なし	あり
		2	ウイルス性感染	34	2000	中等度	継続	回復
			ウイルス感染	11	4	非重篤	あり	なし
		3	下顎痛	28	1600	軽度	継続	回復
			顎痛	75	6	非重篤	なし	あり
		4	感染性胃腸炎	76	3200	軽度	継続	回復
			胃腸炎	4	12	非重篤	あり	なし
		5	全身倦怠感	84	3200	軽度	継続	回復
			倦怠感	1	20	非重篤	なし	なし
		6	微熱	84	3200	軽度	継続	回復
			発熱	1	20	非重篤	なし	なし
		7	口腔内しびれ感	86	3200	軽度	継続	回復
			口の感覚鈍麻	276	22	非重篤	なし	あり
		8	嘔吐	89	3200	軽度	継続	回復
			嘔吐	1	25	非重篤	あり	あり
		9	微熱	136	3200	軽度	継続	回復
			発熱	2	72	非重篤	なし	なし
		10	動悸	136	3200	軽度	継続	回復
			動悸	1	72	非重篤	なし	なし
		11	胃痛	136	3200	軽度	継続	回復
			上腹部痛	10	72	非重篤	あり	なし
		12	食欲不振	136	3200	軽度	継続	回復
			食欲減退	10	72	非重篤	なし	なし
		13	右眼充血	150	3200	軽度	継続	回復
			眼充血	12	86	非重篤	あり	なし
		14	熱感	153	3200	軽度	継続	回復
			熱感	1	89	非重篤	なし	なし
		15	脱水	79	3200	中等度	継続	回復
			脱水	1	15	非重篤	あり	なし
		16	回転性めまい	197	3200	中等度	継続	回復
			回転性めまい	4	133	非重篤	あり	あり
		17	下顎痛	256	3200	軽度	継続	回復
			顎痛	324	192	非重篤	なし	あり
		18	感冒	333	3200	軽度	継続	回復
			鼻咽頭炎	29	269	非重篤	あり	なし
		19	紫斑（左ふくらはぎ）	424	3200	軽度	継続	回復
			紫斑	29	360	非重篤	なし	なし
		20	回転性めまい	445	3200	軽度	継続	回復
			回転性めまい	2	381	非重篤	なし	あり
		21	嘔気	445	3200	軽度	継続	回復
			悪心	2	381	非重篤	なし	あり
		22	PAH の悪化	501	3200	中等度	中止	未回復
			肺動脈性肺高血圧症	105	437	非重篤	あり	なし
		23	前胸部化膿性皮下腫瘤	494	3200	軽度	継続	回復
			皮膚腫瘤	43	430	非重篤	あり	なし
		24	嘔気	575	－	軽度	他	回復
			悪心	1		非重篤	なし	なし
		25	頭痛	536	3200	軽度	継続	回復
			頭痛	40	472	非重篤	あり	あり

表 2.7.6.14.8-4 治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧（4/6）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	No.	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日[a]/ 持続期間[b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置[c]/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
P17-02	女性、59、2000	1	下痢	6	800	軽度	減量	回復
			下痢	107	2	非重篤	あり	あり
		2	腹痛	12	1200	軽度	継続	未回復
			腹痛	212	1	非重篤	あり	あり
		3	下顎痛	12	1200	軽度	継続	回復
			顎痛	70	1	非重篤	なし	あり
		4	腰痛	12	1200	軽度	継続	回復
			背部痛	16	1	非重篤	なし	あり
		5	嘔気	14	1000	軽度	減量	回復
			悪心	97	1	非重篤	あり	あり
		6	倦怠感	37	1600	軽度	継続	回復
			倦怠感	74	2	非重篤	なし	あり
		7	腹部膨満感	37	1600	軽度	継続	未回復
			腹部膨満	187	2	非重篤	あり	あり
		8	右心不全	203	2000	重度	中止	死亡
			右室不全	21	143	重篤	あり	あり
		9	甲状腺機能低下症	200	2000	軽度	継続	未回復
			甲状腺機能低下症	24	140	非重篤	あり	あり
		10	脱水	214	2000	中等度	継続	未回復
			脱水	10	154	非重篤	あり	あり
		11	血圧低下	217	―	中等度	休薬	未回復
			血圧低下	7	1	非重篤	あり	あり
		12	嘔気	180	2000	軽度	継続	未回復
			悪心	44	120	非重篤	あり	あり
		13	関節痛	180	2000	軽度	継続	未回復
			関節痛	44	120	非重篤	あり	あり
		14	腎機能障害	200	2000	軽度	継続	未回復
			腎機能障害	24	140	非重篤	なし	あり
P19-02	女性、66、400	1	下痢	3	400	中等度	継続	回復
			下痢	3	3	非重篤	あり	なし
		2	全身関節痛	5	600	軽度	継続	回復
			関節痛	8	1	非重篤	なし	なし
		3	両肩、両上腕筋肉痛	5	600	軽度	継続	回復
			筋肉痛	28	1	非重篤	あり	なし
		4	咽頭痛	14	1400	軽度	継続	回復
			口腔咽頭痛	1	1	非重篤	なし	なし
		5	腰痛	14	1400	軽度	継続	回復
			背部痛	1	1	非重篤	なし	なし
		6	頭痛	15	1600	軽度	継続	回復
			頭痛	1	1	非重篤	なし	なし
		8	心窩部痛	14	1400	軽度	継続	回復
			上腹部痛	5	1	非重篤	なし	なし
		9	ほてり	14	1400	軽度	継続	回復
			ほてり	1	1	非重篤	なし	なし
		10	低酸素症の悪化	17	1600	重度	減量	回復
			低酸素症	9	3	重篤	あり	あり
		11	下痢	17	1600	軽度	継続	回復
			下痢	2	3	非重篤	あり	なし
		12	右心不全の悪化	48	400	中等度	継続	回復
			右室不全	9	26	非重篤	あり	なし
		14	両足第 1 趾関節部痛	71	400	軽度	継続	回復
			関節痛	66	49	非重篤	あり	なし

表 2.7.6.14.8-4 治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧（5/6）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	No.	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日[a]/ 持続期間[b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置[c]/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
		15	変形性脊椎症	100	400	中等度	継続	回復
			変形性脊椎症	37	78	非重篤	あり	なし
		16	腰椎椎間板炎	100	400	中等度	継続	回復
			椎間板炎	37	78	非重篤	あり	なし
		17	呼吸困難感の悪化	137	400	重度	継続	回復
			呼吸困難	10	115	重篤	なし	なし
		18	右心不全の悪化	137	400	中等度	継続	回復
			右室不全	10	115	重篤	なし	なし
		19	下痢	158	400	軽度	継続	回復
			下痢	1	136	非重篤	あり	なし
		20	右心不全の悪化	200	400	重度	中止	死亡
			右室不全	140	178	重篤	あり	なし
		21	変形性脊椎症（頸椎）	200	400	軽度	継続	未回復
			変形性脊椎症	140	178	非重篤	なし	なし
		22	呼吸困難感の悪化	256	400	重度	継続	未回復
			呼吸困難	84	234	重篤	あり	なし
		23	心室性期外収縮	306	400	無症候性	継続	回復
			心室性期外収縮	7	284	非重篤	なし	なし
		24	異所性洞調律	312	400	無症候性	継続	未回復
			洞調律	28	290	非重篤	なし	なし
P20-01	女性、26、1600	1	頭痛	1	400	軽度	継続	回復
			頭痛	8	1	非重篤	なし	あり
		2	下肢浮腫	22	800	軽度	継続	回復
			末梢性浮腫	12	7	非重篤	あり	なし
		3	頭痛	29	1000	中等度	継続	回復
			頭痛	120	1	非重篤	なし	あり
		4	吐き気	29	1000	軽度	継続	回復
			悪心	8	1	非重篤	なし	あり
		5	関節痛	29	1000	中等度	継続	回復
			関節痛	8	1	非重篤	なし	あり
		6	胸痛	216	1600	軽度	継続	回復
			胸痛	423	159	非重篤	なし	なし
		7	頭痛	234	1600	軽度	継続	回復
			頭痛	512	177	非重篤	あり	あり
		8	感冒	709	1600	軽度	継続	回復
			鼻咽頭炎	2	652	非重篤	あり	なし
		9	原疾患の増悪	737	1600	重度	中止	軽快
			肺動脈性肺高血圧症	42	680	重篤	あり	なし
		10	血小板減少	741	1600	無症候性	継続	回復
			血小板数減少	7	684	非重篤	なし	なし
		11	発作性上室性頻拍	739	1600	軽度	継続	回復
			上室性頻脈	1	682	非重篤	あり	なし
		12	擦過傷	737	1600	軽度	継続	回復
			擦過傷	1	680	非重篤	なし	なし
P21-01	女性、42、Missing	1	顔のほてり	1	400	軽度	継続	回復
			ほてり	3	1	非重篤	なし	あり
		2	悪心	2	400	軽度	継続	回復
			悪心	1	2	非重篤	なし	なし
		3	頭痛	1	400	軽度	継続	回復
			頭痛	1	1	非重篤	なし	あり
		4	血圧低下	3	200	重度	中止	回復
			血圧低下	7	1	重篤	あり	あり

表 2.7.6.14.8-4 治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧（6/6）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	No.	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日[a]/ 持続期間[b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置[c]/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
P33-01	女性、41、2800	1	胃のむかつき	16	1200	軽度	継続	回復
			悪心	1	1	非重篤	なし	なし
		2	皮疹	72	2800	軽度	継続	回復
			発疹	2	2	非重篤	なし	あり
		3	感冒	113	2800	軽度	継続	回復
			鼻咽頭炎	8	43	非重篤	あり	なし
		4	洞性頻脈	204	2800	軽度	継続	未回復
			洞性頻脈	232	134	非重篤	あり	なし
		5	歯肉炎	281	2800	中等度	継続	回復
			歯肉炎	36	211	非重篤	あり	なし
		6	SLE 増悪	290	2800	軽度	中止	未回復
			全身性エリテマトーデス	146	220	非重篤	あり	なし
		7	軟便	272	2800	中等度	継続	回復
			軟便	129	202	非重篤	あり	あり
		8	肝機能検査異常	204	2800	無症候性	継続	回復
			肝機能検査異常	197	134	非重篤	なし	なし
		9	白血球数増加	204	2800	無症候性	継続	回復
			白血球数増加	141	134	非重篤	なし	なし
		10	感冒	290	2800	中等度	継続	回復
			鼻咽頭炎	4	220	非重篤	あり	なし

a：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
b：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）
c：「他」は治験薬投与終了中止後 72 時間以内に発現した有害事象
d：中止後の Visit で「中止」→「その他」に変更となった

［5.3.5.2-1 p.3944 16.2.7.6 項参照］

表 2.7.6.14.8-5 治験薬の用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象の一覧（1/2）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日[a]/ 持続期間[b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
P01-01	男性、43、2800	倦怠感	11	1200	中等度	減量	未回復
		倦怠感	884	5	非重篤	なし	あり
		ほてり	11	1200	軽度	減量	未回復
		ほてり	884	5	非重篤	なし	あり
		咽頭違和感	25	2400	軽度	減量	未回復
		口腔咽頭不快感	870	1	非重篤	なし	あり
P04-01	女性、42、1200	下痢	8	800	軽度	減量	回復
		下痢	168	4	非重篤	なし	あり
		下痢	613	1200	軽度	減量	回復
		下痢	32	305	非重篤	あり	あり
P04-02	女性、56、400	頭痛の増悪	21	800	軽度	減量	回復
		頭痛	44	6	非重篤	なし	あり
P05-02	女性、23、1600	頭痛	1	400	中等度	減量	回復
		頭痛	226	1	非重篤	あり	あり
		胃部不快感	19	2000	中等度	減量	回復
		腹部不快感	240	1	非重篤	あり	あり
		下痢	1	400	中等度	減量	回復
		下痢	226	1	非重篤	あり	あり
P08-01	女性、41、800	頭痛	8	600	中等度	減量	回復
		頭痛	756	1	非重篤	あり	あり

表 2.7.6.14.8-5 治験薬の用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象の一覧（2/2）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日 [a]/ 持続期間 [b]	発現時投与量（μg/日）/ 発現時投与量後の日数（日）	程度/ 重篤度	治験薬の処置/ 有害事象治療	転帰/ 因果関係
P08-03	女性、50、1200	下痢	12	1200	中等度	減量	未回復
		下痢	524	1	非重篤	あり	あり
		過呼吸	31	1800	軽度	減量	回復
		過換気	1	1	非重篤	なし	なし
P08-04	女性、41、2400	頭痛	6	400	中等度	減量	軽快
		頭痛	528	6	非重篤	あり	あり
		下顎痛	40	2400	中等度	減量	回復
		顎痛	464	5	非重篤	なし	あり
		胃部不快感	118	2400	中等度	減量	回復
		腹部不快感	360	60	非重篤	あり	あり
		嘔気	288	2000	中等度	減量	回復
		悪心	50	119	非重篤	なし	あり
P15-02	男性、56、3200	逆流性食道炎	148	3200	中等度	減量	回復
		胃食道逆流性疾患	417	113	非重篤	あり	あり
		ふらつき	122	3200	軽度	減量	回復
		浮動性めまい	50	87	重篤	なし	あり
		頭痛	169	2400	中等度	減量	回復
		頭痛	2	2	非重篤	あり	あり
		足のしびれ	564	2600	軽度	減量	回復
		感覚鈍麻	1	1	非重篤	なし	あり
		足のしびれ	571	2600	軽度	減量	未回復
		感覚鈍麻	54	1	非重篤	なし	あり
		顔のほてり	564	2600	軽度	減量	回復
		ほてり	1	1	非重篤	なし	あり
		顔のほてり	571	2600	軽度	減量	未回復
		ほてり	54	1	非重篤	なし	あり
P17-02	女性、59、2000	下痢	6	800	軽度	減量	回復
		下痢	107	2	非重篤	あり	あり
		嘔気	14	1000	軽度	減量	回復
		悪心	97	1	非重篤	あり	あり
		血圧低下	217	－	中等度	休薬	未回復
		血圧低下	7	1	非重篤	あり	あり
P19-02	女性、66、400	低酸素症の悪化	17	1600	重度	減量	回復
		低酸素症	9	3	重篤	あり	あり
P22-01	女性、35、1600	頭痛	1	400	中等度	減量	回復
		頭痛	218	1	非重篤	なし	あり
		胸痛	163	800	軽度	減量	回復
		胸痛	30	15	非重篤	なし	あり
P30-01	女性、53、Missing	頭痛	1	200	中等度	休薬	回復
		頭痛	2	1	非重篤	あり	あり
		嘔気	1	200	中等度	休薬	回復
		悪心	1	1	非重篤	あり	あり
P32-01	女性、39、1200	嘔気	62	1200	中等度	減量	回復
		悪心	115	1	非重篤	あり	あり
		下痢	62	1200	中等度	減量	回復
		下痢	304	1	非重篤	あり	あり
		低血圧	337	1000	中等度	減量	軽快
		低血圧	365	1	非重篤	なし	あり
		吐き気	589	800	中等度	減量	未回復
		悪心	113	252	非重篤	なし	あり

a：投与開始日を 1 日目として起算（日目）

b：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 p.3959 16.2.7.7 項参照］

表 2.7.6.14.8-6 有害事象一覧（因果関係別）：有効性評価期間（16 週目まで）（1/2）

	0-16 w（N=37）	
SOC PT	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)
有害事象発現例数	36(97.3)	35(94.6)
胃腸障害	27(73.0)	22(59.5)
下痢	17(45.9)	16(43.2)
悪心	13(35.1)	11(29.7)
嘔吐	4(10.8)	4(10.8)
便秘	2(5.4)	1(2.7)
上腹部痛	2(5.4)	
腹痛	1(2.7)	1(2.7)
軟便	1(2.7)	1(2.7)
腹部不快感	1(2.7)	1(2.7)
腹部膨満	1(2.7)	1(2.7)
口の感覚鈍麻	1(2.7)	1(2.7)
消化不良	1(2.7)	
潰瘍性大腸炎	1(2.7)	
舌痛	1(2.7)	
神経系障害	24(64.9)	23(62.2)
頭痛	24(64.9)	23(62.2)
感覚鈍麻	2(5.4)	2(5.4)
浮動性めまい	1(2.7)	1(2.7)
傾眠	1(2.7)	1(2.7)
感染症および寄生虫症	11(29.7)	
鼻咽頭炎	4(10.8)	
咽頭炎	2(5.4)	
歯周炎	2(5.4)	
上気道感染	1(2.7)	
胃腸炎	1(2.7)	
ウイルス感染	1(2.7)	
椎間板炎	1(2.7)	
筋骨格系および結合組織障害	24(64.9)	22(59.5)
顎痛	16(43.2)	16(43.2)
筋肉痛	8(21.6)	7(18.9)
四肢痛	5(13.5)	5(13.5)
関節痛	5(13.5)	4(10.8)
背部痛	4(10.8)	2(5.4)
顎関節症候群	2(5.4)	2(5.4)
筋骨格硬直	1(2.7)	1(2.7)
変形性脊椎症	1(2.7)	
筋炎	1(2.7)	
頚部痛	1(2.7)	
血管障害	15(40.5)	14(37.8)
潮紅	9(24.3)	9(24.3)
ほてり	7(18.9)	6(16.2)
低血圧	1(2.7)	1(2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(16.2)	4(10.8)
低酸素症	2(5.4)	2(5.4)
上気道の炎症	2(5.4)	
呼吸困難	1(2.7)	1(2.7)
口腔咽頭不快感	1(2.7)	1(2.7)
口腔咽頭痛	1(2.7)	
過換気	1(2.7)	
肺うっ血	1(2.7)	

表 2.7.6.14.8-6 有害事象一覧（因果関係別）：有効性評価期間（16 週目まで）（2/2）

	0-16 w（N=37）	
SOC PT	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
（MedDRA/J Ver.17.0）	n(%)	n(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12(32.4)	9(24.3)
倦怠感	6(16.2)	4(10.8)
疼痛	2(5.4)	2(5.4)
浮腫	2(5.4)	1(2.7)
疲労	1(2.7)	1(2.7)
異常感	1(2.7)	1(2.7)
発熱	1(2.7)	
末梢性浮腫	1(2.7)	
心臓障害	4(10.8)	2(5.4)
右室不全	2(5.4)	
動悸	1(2.7)	1(2.7)
心室性期外収縮	1(2.7)	1(2.7)
上室性期外収縮	1(2.7)	1(2.7)
臨床検査	4(10.8)	4(10.8)
血圧低下	1(2.7)	1(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)	1(2.7)
心電図 QT 延長	1(2.7)	1(2.7)
肝酵素上昇	1(2.7)	1(2.7)
眼障害	1(2.7)	
結膜充血	1(2.7)	
血液およびリンパ系障害	3(8.1)	3(8.1)
貧血	2(5.4)	2(5.4)
白血球減少症	1(2.7)	1(2.7)
代謝および栄養障害	3(8.1)	1(2.7)
食欲減退	2(5.4)	1(2.7)
低カリウム血症	1(2.7)	
脱水	1(2.7)	
傷害、中毒および処置合併症	2(5.4)	
挫傷	2(5.4)	
皮膚および皮下組織障害	3(8.1)	1(2.7)
発疹	3(8.1)	1(2.7)
精神障害	2(5.4)	
不眠症	2(5.4)	
腎および尿路障害	1(2.7)	
蛋白尿	1(2.7)	

［5.3.5.2-1 p.160 表 31、p.374 表 110 を改変］

表 2.7.6.14.8-7 有害事象一覧（程度別）：有効性評価期間（16 週目まで）（1/2）

	0-16 w（N=37）				
SOC PT （MedDRA/J Ver.17.0）	無症候性 n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	合計 n(%)
有害事象発現例数(%)	0(0.0)	15(40.5)	19(51.4)	2(5.4)	36(97.3)
胃腸障害	0(0.0)	17(45.9)	10(27.0)	0(0.0)	27(73.0)
下痢		10(27.0)	7(18.9)		17(45.9)
悪心		10(27.0)	3(8.1)		13(35.1)
嘔吐		4(10.8)			4(10.8)
上腹部痛		2(5.4)			2(5.4)
便秘		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
軟便		1(2.7)			1(2.7)
腹部膨満		1(2.7)			1(2.7)
腹痛		1(2.7)			1(2.7)
消化不良		1(2.7)			1(2.7)
舌痛		1(2.7)			1(2.7)
口の感覚鈍麻		1(2.7)			1(2.7)
腹部不快感			1(2.7)		1(2.7)
潰瘍性大腸炎			1(2.7)		1(2.7)
神経系障害	0(0.0)	12(32.4)	12(32.4)	0(0.0)	24(64.9)
頭痛		13(35.1)	11(29.7)		24(64.9)
感覚鈍麻		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
浮動性めまい		1(2.7)			1(2.7)
傾眠		1(2.7)			1(2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	18(48.6)	6(16.2)	0(0.0)	24(64.9)
顎痛		12(32.4)	4(10.8)		16(43.2)
筋肉痛		8(21.6)			8(21.6)
四肢痛		5(13.5)			5(13.5)
関節痛		4(10.8)	1(2.7)		5(13.5)
背部痛		4(10.8)			4(10.8)
顎関節症候群		2(5.4)			2(5.4)
筋炎		1(2.7)			1(2.7)
頚部痛		1(2.7)			1(2.7)
筋骨格硬直		1(2.7)			1(2.7)
変形性脊椎症			1(2.7)		1(2.7)
血管障害	0(0.0)	15(40.5)	0(0.0)	0(0.0)	15(40.5)
潮紅		9(24.3)			9(24.3)
ほてり		7(18.9)			7(18.9)
低血圧		1(2.7)			1(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	10(27.0)	2(5.4)	0(0.0)	12(32.4)
倦怠感		5(13.5)	1(2.7)		6(16.2)
浮腫		2(5.4)			2(5.4)
疼痛		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
疲労		1(2.7)			1(2.7)
異常感		1(2.7)			1(2.7)
末梢性浮腫		1(2.7)			1(2.7)
発熱		1(2.7)			1(2.7)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	7(18.9)	4(10.8)	0(0.0)	11(29.7)
鼻咽頭炎		4(10.8)			4(10.8)
咽頭炎		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
歯周炎		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
胃腸炎		1(2.7)			1(2.7)
上気道感染		1(2.7)			1(2.7)
ウイルス感染			1(2.7)		1(2.7)
椎間板炎			1(2.7)		1(2.7)

表 2.7.6.14.8-7 有害事象一覧（程度別）：有効性評価期間（16 週目まで）（2/2）

	0-16 w（N=37）				
SOC PT （MedDRA/J Ver.17.0）	無症候性 n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	合計 n(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	3(8.1)	2(5.4)	1(2.7)	6(16.2)
上気道の炎症		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
低酸素症		1(2.7)		1(2.7)	2(5.4)
過換気		1(2.7)			1(2.7)
肺うっ血		1(2.7)			1(2.7)
口腔咽頭不快感		1(2.7)			1(2.7)
口腔咽頭痛		1(2.7)			1(2.7)
呼吸困難			1(2.7)		1(2.7)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	2(5.4)	1(2.7)	0(0.0)	3(8.1)
貧血		1(2.7)	1(2.7)		2(5.4)
白血球減少症		1(2.7)			1(2.7)
臨床検査	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	4(10.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)				1(2.7)
心電図 QT 延長	1(2.7)				1(2.7)
肝酵素上昇	1(2.7)				1(2.7)
血圧低下				1(2.7)	1(2.7)
心臓障害	0(0.0)	1(2.7)	3(8.1)	0(0.0)	4(10.8)
右室不全			2(5.4)		2(5.4)
動悸		1(2.7)			1(2.7)
上室性期外収縮		1(2.7)			1(2.7)
心室性期外収縮			1(2.7)		1(2.7)
代謝および栄養障害	0(0.0)	1(2.7)	2(5.4)	0(0.0)	3(8.1)
食欲減退		2(5.4)			2(5.4)
脱水			1(2.7)		1(2.7)
低カリウム血症			1(2.7)		1(2.7)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.1)
発疹		3(8.1)			3(8.1)
精神障害	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)
不眠症		2(5.4)			2(5.4)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)
挫傷		2(5.4)			2(5.4)
眼障害	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
結膜充血		1(2.7)			1(2.7)
腎および尿路障害	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
蛋白尿		1(2.7)			1(2.7)

同一カテゴリで同一被験者に同じ事象が複数回発現した時は、例数は一番重い程度として集計した。

［5.3.5.2-1 p.388 表 111 を改変］

・有効性評価期間（16 週目まで）に、死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.14.8-8 その他の重篤な有害事象一覧：有効性評価期間（16 週目まで）

被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
P04-02	女性、56、400	400	嘔吐	1	3	あり	重篤	軽度	継続	回復
P06-02	女性、33、2400	2400	肺動脈性肺高血圧症	118	58	なし	重篤	中等度	他 [d]	軽快
P19-02	女性、66、400	1600	低酸素症	17	9	あり	重篤	重度	減量	回復
P21-01	女性、42、－	200	血圧低下	3	7	あり	重篤	重度	中止	回復

a：MedDRA/J ver17.0 PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）
d：中止後の Visit で「中止」→「その他」に変更となった

［5.3.5.2-1 p.805 表 122 を改変］

表 2.7.6.14.8-9 治験薬投与中止に至った有害事象：有効性評価期間（16 週目まで）

PT（MedDRA/J Ver.17.0）	0-16 w（N=37）n(%)
中止に至った有害事象発現例数	1(2.7%)
血圧低下	1(2.7%)

中止に至った重篤な有害事象を含む

［5.3.5.2-1 p.853 表 124 を引用］

表 2.7.6.14.8-10 治験薬投与中止に至った有害事象の発症症例一覧：有効性評価期間（16 週目まで）

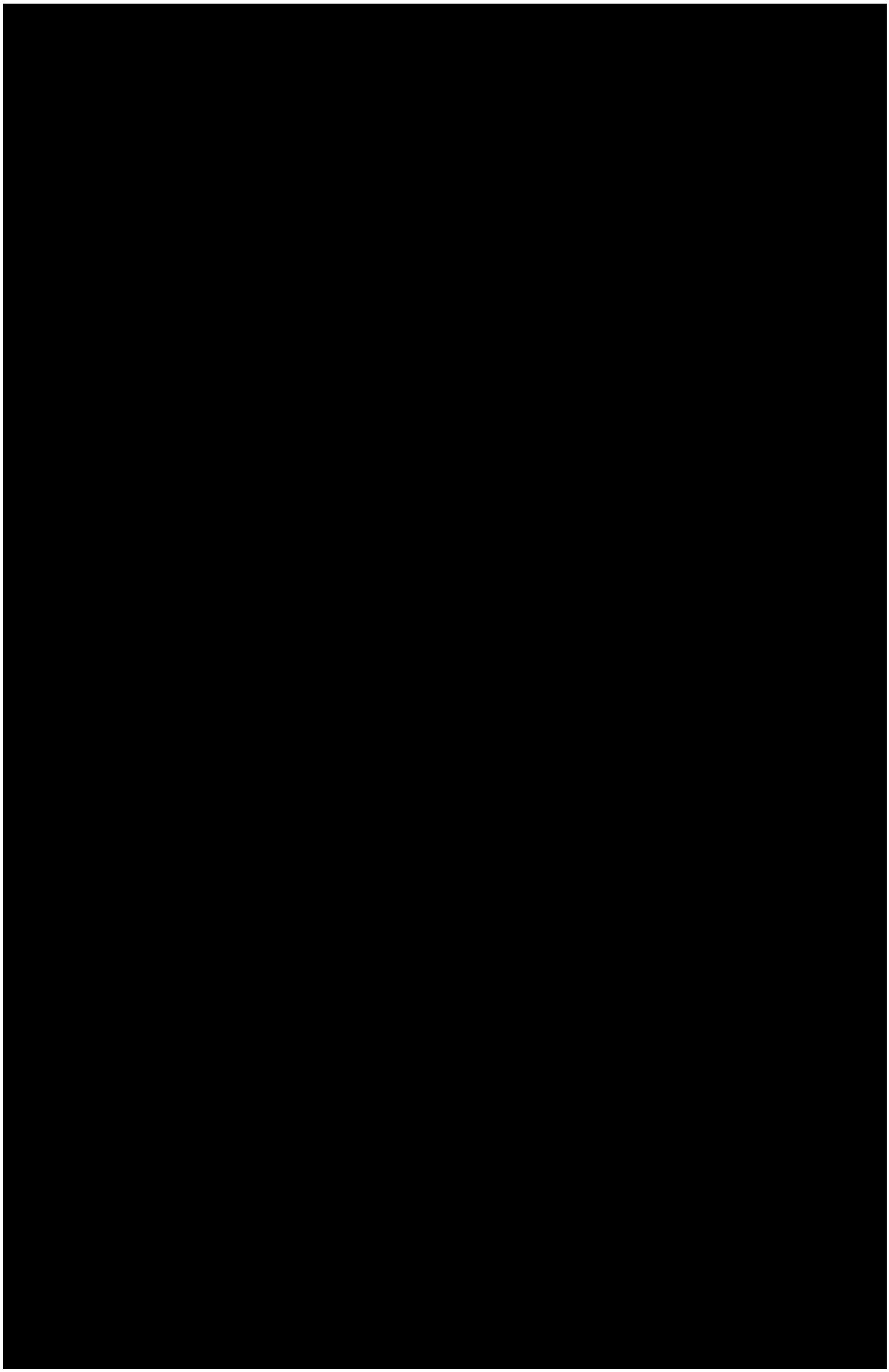
被験者識別コード	性別、年齢（歳）、維持用量（μg）	No.	有害事象（Original term/ MedDRA/J ver17.0 PT）	発現日 [a]/持続期間 [b]	発現時投与量（μg/日）/発現時投与量後の日数（日）	程度/重篤度	治験薬の処置/有害事象治療	転帰/因果関係
P21-01	女性、42、Missing	1	顔のほてり	1	400	軽度	継続	回復
			ほてり	3	1	非重篤	なし	あり
		2	悪心	2	400	軽度	継続	回復
			悪心	1	2	非重篤	なし	なし
		3	頭痛	1	400	軽度	継続	回復
			頭痛	1	1	非重篤	なし	あり
		4	血圧低下	3	200	重度	中止	回復
			血圧低下	7	1	重篤	あり	あり

a：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
b：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 p.3944 16.2.7.6 項参照］

2.7.6.15 国内第 II 相：CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AC-065B201）

資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）



[redacted]

2.7.6.15.5 安全性

[redacted]

[redacted]

2.7.6.15.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.15.5.2-1 に示す。

有害事象は NS-304 群の全 25 例（100%）に、プラセボ群の 9 例中 8 例（88.9%）に発現した。主要な有害事象は、NS-304 群では頭痛、下痢、鼻咽頭炎、顎痛、筋肉痛、ほてり、プラセボ群では頭痛、下痢、動悸であった。NS-304 群の 2 例に重篤な有害事象が発現し、そのうちの 1 例が重篤な有害事象（うっ血性心不全）のために死亡に至った。有害事象の多くは軽度及び中等度であった。

表 2.7.6.15.5.2-1 有害事象の要約

投与群			NS-304	プラセボ
安全性解析対象例数			25	9
有害事象発現例数（%）		有害事象	25（100%）	8（88.9%）
		副作用	22（88.0%）	6（66.7%）
程度別	有害事象発現例数（%）	無症候性	0	1（11.1%）
		軽度	15（60.0%）	4（44.4%）
		中等度	9（36.0%）	3（33.3%）
		高度	1（4.0%）	0
	副作用発現例数（%）	無症候性	0	0
		軽度	14（56.0%）	5（55.6%）
		中等度	7（28.0%）	1（11.1%）
		高度	1（4.0%）	0
死亡例数（%）		全死亡例数	1（4.0%）	0
		副作用	1（4.0%）	0
その他の重篤な有害事象発現例数（%）		全発現例数	2（8.0%）	0
		副作用	2（8.0%）	0
中止に至った非重篤な有害事象の発現例数（%）		全発現例数	0	0
		副作用	0	0

［5.3.5.4-1 p.156 Table 36、p.167 Section 12.3.3、p.555 Table 164、p.584 Table 172、p.586 Table 174、p.589 Table 177 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

有害事象及び副作用の発現状況を投与群別に表 2.7.6.15.5.2-2 に示す。有害事象名は、MedDRA/J ver.13.0 にて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で分類した。

有害事象は NS-304 群の全 25 例（100%）に、プラセボ群の 9 例中 8 例（88.9%）に発現した。最も発現率の高かった有害事象は、両投与群とも頭痛であった［NS-304 群 60.0%（15/25 例）、プラセボ群 44.4%（4/9 例）］。その他の主要な有害事象は、NS-304 群では下痢 52.0%（13/25 例）、鼻咽頭炎 44.0%（11/25 例）、顎痛 36.0%（9/25 例）、筋肉痛 28.0%（7/25 例）、ほてり 20.0%（5/25 例）、倦怠感、悪心、潮紅が各 16.0%（4/25 例）であり、プラセボ群では下痢、動悸が各 22.2%（2/9 例）に認められた。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、NS-304 群においては 88.0%（22/25 例）に認められ、内容は頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、ほてりなどであった。プラセボ群においては 66.7%（6/9 例）に認められ、内容は頭痛及び下痢などであった。

両投与群とも、発現した有害事象の多くは軽度（NS-304 群 60.0%、プラセボ群 44.4%）又は中等度（NS-304 群 36.0%、プラセボ群 33.3%）であった。NS-304 群の 1 例に高度の有害事象が認められた［播種性血管内凝固（DIC）、うっ血性心不全及びストレス心筋症］。

表 2.7.6.15.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）（1/2）

事象名（MedDRA/J ver.13.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
発現例数	25	8	22	6
発現率	100.0%	88.9%	88.0%	66.7%
発現件数	163	39	102	18
SOC　PT	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
血液およびリンパ系障害	2（8.0%）		2（8.0%）	
貧血	1（4.0%）		1（4.0%）	
播種性血管内凝固	1（4.0%）		1（4.0%）	
心臓障害	6（24.0%）	2（22.2%）	4（16.0%）	1（11.1%）
右室不全	3（12.0%）	1（11.1%）	2（8.0%）	
うっ血性心不全	1（4.0%）		1（4.0%）	
動悸	1（4.0%）	2（22.2%）	1（4.0%）	1（11.1%）
上室性頻脈性不整脈	1（4.0%）			
ストレス心筋症	1（4.0%）		1（4.0%）	
耳および迷路障害	3（12.0%）		3（12.0%）	
耳鳴	2（8.0%）		2（8.0%）	
回転性めまい	1（4.0%）		1（4.0%）	
眼障害	4（16.0%）	2（22.2%）	1（4.0%）	
白内障	1（4.0%）	1（11.1%）		
結膜炎	1（4.0%）			
眼脂	1（4.0%）			
眼瞼浮腫	1（4.0%）		1（4.0%）	
硝子体浮遊物		1（11.1%）		
胃腸障害	16（64.0%）	6（66.7%）	13（52.0%）	3（33.3%）
下痢	13（52.0%）	2（22.2%）	10（40.0%）	2（22.2%）
悪心	4（16.0%）	1（11.1%）	3（12.0%）	
便秘	2（8.0%）	1（11.1%）		
嘔吐	2（8.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
腹痛	2（8.0%）			
腹部不快感	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	1（11.1%）
腹部膨満	1（4.0%）		1（4.0%）	
齲歯	1（4.0%）			
唾液腺痛	1（4.0%）		1（4.0%）	
胃炎		1（11.1%）		
歯肉出血		1（11.1%）		
全身障害および投与局所様態	8（32.0%）	3（33.3%）	7（28.0%）	1（11.1%）
倦怠感	4（16.0%）		4（16.0%）	
末梢性浮腫	2（8.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
発熱	2（8.0%）		1（4.0%）	
胸部不快感	1（4.0%）	1（11.1%）		1（11.1%）
浮腫	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
肝胆道系障害	3（12.0%）		2（8.0%）	
肝機能異常	3（12.0%）		2（8.0%）	
感染症および寄生虫症	14（56.0%）			
鼻咽頭炎	11（44.0%）			
咽頭炎	2（8.0%）			
皮膚真菌感染	1（4.0%）			
ヘルペスウイルス感染	1（4.0%）			
尿路感染	1（4.0%）			
口腔ヘルペス	1（4.0%）			
傷害、中毒および処置合併症	1（4.0%）			
肋骨骨折	1（4.0%）			

表 2.7.6.15.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）（2/2）

事象名（MedDRA/J ver.13.0）	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
SOC　PT	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
臨床検査	2（8.0%）	2（22.2%）	2（8.0%）	1（11.1%）
酸素飽和度低下	1（4.0%）		1（4.0%）	
尿蛋白	1（4.0%）		1（4.0%）	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1（11.1%）		
肝酵素上昇		1（11.1%）		1（11.1%）
代謝および栄養障害	2（8.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
脱水	1（4.0%）			
食欲減退	1（4.0%）		1（4.0%）	
低血糖症		1（11.1%）		
筋骨格系および結合組織障害	15（60.0%）	4（44.4%）	14（56.0%）	3（33.3%）
顎痛	9（36.0%）		9（36.0%）	
筋肉痛	7（28.0%）	1（11.1%）	7（28.0%）	
関節痛	3（12.0%）	1（11.1%）	3（12.0%）	1（11.1%）
四肢痛	2（8.0%）			
背部痛	1（4.0%）	1（11.1%）		
関節硬直	1（4.0%）		1（4.0%）	
筋骨格痛	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	1（11.1%）
筋骨格硬直	1（4.0%）		1（4.0%）	
関節炎		1（11.1%）		1（11.1%）
神経系障害	15（60.0%）	5（55.6%）	14（56.0%）	4（44.4%）
頭痛	15（60.0%）	4（44.4%）	14（56.0%）	3（33.3%）
感覚鈍麻	2（8.0%）		1（4.0%）	
浮動性めまい	1（4.0%）		1（4.0%）	
味覚異常	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	1（11.1%）
傾眠		1（11.1%）		1（11.1%）
精神障害	2（8.0%）	1（11.1%）		
不眠症	2（8.0%）	1（11.1%）		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（12.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
呼吸困難	1（4.0%）		1（4.0%）	
鼻出血	1（4.0%）	1（11.1%）		
低酸素症	1（4.0%）			
口腔咽頭不快感	1（4.0%）		1（4.0%）	
口腔咽頭痛	1（4.0%）			
皮膚および皮下組織障害	4（16.0%）	2（22.2%）	2（8.0%）	
湿疹	2（8.0%）		1（4.0%）	
そう痒症	1（4.0%）			
全身性そう痒症	1（4.0%）		1（4.0%）	
接触性皮膚炎		1（11.1%）		
乾皮症		1（11.1%）		
血管障害	9（36.0%）	1（11.1%）	9（36.0%）	1（11.1%）
ほてり	5（20.0%）		5（20.0%）	
潮紅	4（16.0%）	1（11.1%）	4（16.0%）	1（11.1%）

［5.3.5.4-1 p.552 Table 163、p.555 Table 164 を改変］

（3） 特に注目すべき有害事象

本試験では、類薬と関連し、かつ非臨床試験で認められた有害事象である血小板減少、骨代謝マーカーの上昇及び血圧低下を注目すべき有害事象としたが、本試験において、注目すべき有害事象は認められなかった。

（4） 投与量の減量に至った有害事象

投与量の減量を要する有害事象はNS-304群で40.0%（10/25例）、プラセボ群で11.1%（1/9例）に認められた。これらの有害事象は発現期間中に投与量の変更に至った。

2.7.6.15.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡に至った有害事象は、NS-304群で1例認められた（表 2.7.6.15.5.3-1）。

当該被験者（被験者コード：008-01、75歳日本人男性）は、NS-304を117日間投与された（最終維持用量 1600 μg/日）後に高度及び重篤なうっ血性心不全を来たし、ストレス心筋症を発現した。2日後にDICを続発した。CCUにて集中治療を受けるも発現から14日後死亡に至った。治験責任医師の見解によると、うっ血性心不全はCTEPHに起因した心圧増加に付随した慢性左室拡張機能不全によるストレス心筋症の発現に起因したと考えられた。また、ストレス心筋症はCTEPHに起因した心圧増加に付随した慢性左室拡張機能不全によるものと考えられ、DICは急性心不全による血液循環障害と考えられた。治験責任医師は発現事象のうっ血性心不全と治験薬の関連性について、治験薬投与期間中に起きた事象であり因果関係は不明であるが、本事象と治験薬との関連性については低いと考えられるとコメントしている。

プラセボ群では死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.15.5.3-1 死亡例一覧

群	被験者コード	性別 年齢（歳）	疾患分類/併用療法	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	008-01	男性 75	その他/単独	800	うっ血性心不全	117	15	関連あり	高度	重篤	中止	死亡

a：発現時投与量（μg/日）

b：MedDRA/J ver 13.0 PT

c：投与開始日を1日目として起算（日目）

d：発現日を0日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 16.2.7.6を引用］

【NS-304 群　008-01】

群	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[a]	有害事象名[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	008-01	男性 75	600	頭痛	10	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	66	7	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	眼瞼浮腫	84	14	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	悪心	84	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	浮腫	97	35	あり	非重篤	中等度	継続	軽快
			1600	鼻咽頭炎	97	21	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			800	うっ血性心不全	117	15	あり	重篤	高度	中止	死亡
			800	ストレス心筋症	117	12	あり	重篤	高度	中止	回復
			-	肝機能異常	118	9	あり	非重篤	無症候性	その他	回復
			-	播種性血管内凝固	119	13	あり	重篤	高度	その他	未回復

既往歴	なし
合併症	慢性心不全、下肢深部静脈血栓症、慢性閉塞性肺疾患、レストレスレッグス症候群、左副腎腫瘍、肺血管腫、右室肥大、便秘症、白内障、不眠症
発現までに使用した併用薬	フロセミド、トラセミド、ワルファリンカリウム、ヘパリン製剤、酒石酸ゾルピデム、塩酸プラミペキソール水和物、非ピリン系感冒剤、ジゴキシン、臭化チオトロピウム水和物、テプレノン、酸化マグネシウム、センノシド、セフジトレンピボキシル
死因	両心不全
経過及び処置	9 月 30 日 治験薬服薬開始。 翌年 1 月 24 日（投与開始日から 117 日目） 16 時頃：心エコー実施（治験規定外検査）時に前胸部痛を自覚。 18 時頃：胸痛が持続したため、心電図を施行したが、明らかな異常は認められなかった。SpO_2 低下があり、酸素吸入をリザーバマスク 6 L/min に変更。 19 時頃：再度心電図を施行されるも著変を認めなかったが、起座呼吸が出現し、リザーバマスク 8 L/min が必要であった。 20 時頃：心筋梗塞の疑いで循環器内科に紹介され、心エコーで著明な左室壁運動低下を認め CCU 管理となった。 22 時頃:CCU に入室し SG カテーテルを施行。PAP 124/41 (67)、CO:2.6、PCWP:28、CVP:27、BP:147/92 (110)、HR:112。 23 時頃：呼吸状態の改善を認めないため人工呼吸管理となった。鎮静後より体血圧低下し、心停止となったため、心肺蘇生法（CPR）を実施。ボスミン投与に反応がみられず CPR を継続しながら経皮的心肺補助装置（PCPS）を挿入した。 翌年 1 月 25 日（118 日目） 尿量減少、アシドーシスも著明なため持続的血液濾過透析（CHDF）を開始。緊急開鍵の結果、治験薬は NS-304 であったことが判明。 翌年 1 月 26 日（119 日目） 心エコーにて左室心筋収縮はやや改善傾向。PAP 高値のためフローラン 0.5 ng/kg/min より開始。DIC が出現しリコモジュリン投与された。 翌年 1 月 27 日（120 日目） PCPS 抜去を試みるが、血圧低下、酸素化も不良により再挿入された。IABP 挿入。 翌年 1 月 28 日（121 日目） PCPS の flow 減量を試みるが、体血圧の低下、PAP 上昇のため、フローラン増量、ボセンタン 1 日 125 mg 分 2 を開始された。胸部 X 線にて肺出血時の血栓による左無気肺があり、気管支鏡下で無気肺解除。 翌年 1 月 29 日（122 日目） DIC に対してレミナロン開始。抗凝固としてナファモスタットに変更、エラスポール開始。PAP 依然として高値のため NO 開始、シルデナフィル開始。 翌年 1 月 30 日（123 日目） フローラン 25 ng/kg/min まで増量。 翌年 1 月 31 日（124 日目） 体血圧低下著明なため、フローラン 14 ng/kg/min まで減量し、体血圧は上昇し PAP は、著変なし。PCPS 膜交換。 翌年 2 月 1 日（125 日目）

	心エコーにて左室壁運動は改善。 翌年 2 月 2 日（126 日目） PCPS の flow を減量するが、体血圧低下、PAP 上昇。 翌年 2 月 3 日（127 日目） 家族へ状況説明し、CHDF 中止、PCPS の交換中止を決定。 翌年 2 月 4 日（128 日目） CHDF 中止し、輸液減量。 翌年 2 月 5 日（129 日目） 浮腫軽減のため、フルセミド 40 mg 投与も無尿継続。 翌年 2 月 6 日（130 日目） BP 低下のため、家人付き添い指示。 翌年 2 月 7 日（131 日目） AM3 時頃より wide QRS 波形が混在するようになり、PCPS の flow の低下も認めた。 AM5 時頃より VF 波形が出現し、その後徐々に脈拍は低下していき、午前 8 時 4 分、家人が見守る中永眠された。家族同意のもと、病理解剖を実施。 剖検所見（主病変）：肺動脈血栓塞栓症＋肺出血性梗塞
担当医等の意見	治験の右心カテーテル評価目的に翌年 1/23 に入院。1/24 昼の診察まで著変なかったが、16 時頃より左心機能低下を主とした両心不全増悪を認めたため、CCU で治療するも奏功せず死亡した。また、CTEPH による右心負荷に伴う左室拡張不全が背景にあり、左室機能不全増悪につながった可能性も考えられるが、臨床経過より左心機能低下の原因としてタコツボ型心筋症が強く疑われた。タコツボ型心筋症により高度の両心不全に陥り、その結果重度の循環障害により DIC が発現したと考える。治験薬は 1600 μg/day まで漸増後一定量で継続し、継続中に明らかな副作用はみられなかったが、投与期間中に起きた事象であり因果関係は不明。本事象と治験薬との関連性は低いと考えられ、治験実施計画書を見直す必要はないと考える。 剖検の結果、主病変は肺動脈血栓塞栓症＋肺出血性梗塞であり、病理学的に心臓は肥大型心筋症を認めるのみ。タコツボ型心筋症は病理診断が困難であり、臨床経過で心収縮能の回復を認めていることからも改善したと考える。副病変として肺出血＋肺水腫、血性胸水が指摘され、腎臓の著明なうっ血もあり、病理学的にも DIC が疑われる。
報告企業の意見	治験薬開始後、増量中の 3 週間及び最高用量である 1600 μg/day 投与中の 13 週間は明らかな副作用はみられなかったことから、治験薬の影響というよりも、原疾患等によるタコツボ型心筋症を契機とした両心不全、高度の循環障害による DIC が発現し、死亡に至った可能性が考えられる。しかし、両心不全及びタコツボ型心筋症は治験薬投与中に、DIC は治験薬中止 2 日後に認められていることから、治験薬との関連性を完全に否定することはできない。

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 p.594 Table 182 を改変］

（2） その他の重篤な有害事象

本試験におけるその他の重篤な有害事象発現率は、NS-304 群で 2 例 3 件認められ、プラセボ群では認められなかった。内訳を表 2.7.6.15.5.3-2 に示す。なお、被験者コード 008-01（NS-304 群）の重篤な有害事象の叙述は、2.7.6.15.5.3（1）項に記載した。

表 2.7.6.15.5.3-2 その他の重篤な有害事象一覧

群	被験者コード	性別 年齢	疾患分類/併用療法	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	001-02	男性 57	残存/併用	1400	右室不全	71	8	関連あり	軽度	重篤	減量	回復
NS-304	008-01	男性 75	その他/単独	800	ストレス心筋症	117	12	関連あり	高度	重篤	中止	回復
				-	播種性血管内凝固	119	13	関連あり	高度	重篤	終了後	未回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1　16.2.7.7 を引用］

【NS-304 群　001-02　右室不全】

群	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[a]	有害事象名[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	001-02	男性 57	800	下痢	15	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			800	鼻咽頭炎	16	21	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	顎痛	23	70	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	頭痛	23	70	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	下痢	36	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	倦怠感	36	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	筋肉痛	37	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	下痢	61	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	右室不全	71	8	あり	重篤	軽度	減量	回復

既往歴	なし
合併症	痛風、貧血、胃炎、うっ血肝、右心不全、右室肥大
発現までに使用した併用薬	塩酸ラニチジン、クエン酸第一鉄ナトリウム、アロプリノール、スピロノラクトン、フロセミド、ボセンタン水和物、ワルファリンカリウム、ヘパリンナトリウム
経過及び処置	6 月 13 日（投与開始日から 69 日目） 労作時の息切れが悪化していること、両足首に浮腫が出現していることを自覚した。 6 月 15 日（71 日目） 外来受診し、労作時息切れ、両足首の浮腫を認め CTR 61.2%（6 月 4 日 60.6%）、BNP 145.3（6/8 144.3)であった。右心不全が悪化していると診断し、加療目的で入院とした。入院後の心エコーでは、T 弁圧較差 82 mmHg（6/4）→75 mmHg（6/15）、推定 CO 4.1 L/min（6/4）→ 4.7 L/min（6/15）と悪化は認められなかった。NS-304 を 1200 μg/日へ減量し、ラシックス 20 mg/日に加え、アルダクトン A 25 mg/日の内服を開始し、経過観察中である。 6 月 18 日（74 日目） 自覚症状は軽減し、両足首の浮腫は消失した。 6 月 22 日（78 日目） 軽快退院となった。
担当医等の意見	症状が治験薬の増量後のタイミングで出現していることから、治験薬との因果関係はあると考えられる。本治験薬の血管拡張作用により、循環血流量の増加による前負荷の増大ならびに 6/12 に運動したことによる負荷が加わり右心不全を併発したと考える。入院後、治験薬減量と安静で改善した。
報告企業の意見	治験薬との関連性を否定することはできない。患者は合併症に右室不全を有しており、副作用発現前日に 1 時間運動していたことから、その影響も考えられた。

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 p.598 Table 183 を引用］

（3） 治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象は認められなかった。

（4） 他の重要な有害事象

本試験では、重要な有害事象は定義しなかった。

2.7.6.15.5.4 臨床検査値

投与開始 17 週後までに、NS-304 群では、ヘマトクリット（3 例）及びヘモグロビン（2 例）の異常変動（減少）が認められた。また、γ-GTP の異常変動（増加）が 2 例に、AST、ALT 及び甲状腺刺激ホルモンの異常変動（増加）が各 1 例に認められた。プラセボ群では、ALT の異常変動（増加）が 1 例に認められた。

血液学的検査、生化学検査及び尿検査において、平均値のベースラインからの変化に一過性の変動が認められたが、これらは個々の患者特有の変動であると考えられ、いずれの検査項目においても特筆すべき傾向はみられなかった。ベースラインからの変化は両群でほぼ同様であった。

すべての被験者において、臨床的に重要な臨床検査値異常はみられなかった。

2.7.6.15.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

NS-304 群において、収縮期血圧のベースライン値から投与 5 週、9 週、13 週及び 17 週間後への変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ 5 ± 16、5 ± 15、5 ± 14 及び 0 ± 16 mmHg、拡張期血圧では-1 ± 7、3 ± 10、1 ± 11 及び-1 ± 9 mmHg、脈拍では 5 ± 9、7 ± 9、8 ± 12 及び-2 ± 13 bpm であり、いずれのパラメータもベースラインから顕著な変化は認められなかった。プラセボ群において、収縮期血圧のベースライン値から 5 週、9 週、13 週及び 17 週間後への変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ 1 ± 19、-3 ± 17、4 ± 22 及び 2 ± 16 mmHg、拡張期血圧では-4 ± 15、-3 ± 12、-1 ± 14 及び-1 ± 10 mmHg、脈拍では-5 ± 11、-3 ± 11、0 ± 12 及び-4 ± 13 bpm であった。バイタルサインの平均値の推移は NS-304 群とプラセボ群でほぼ同様であった。

（2） 妊娠検査

妊娠検査を実施した女性被験者全てにおいて陰性であった。

（3） 標準 12 誘導心電図

治験薬投与開始後、QTc が 450 msec を超えた被験者は、NS-304 群で 25 例中 9 例（36.0%）に認められたが、9 例中 5 例はベースライン時にも 450 msec を超えていた。また、ベースライン後に 480 msec を超えた症例は認められなかった。プラセボ群では治験薬投与開始後に QTc が 450 msec を超えた被験者は認められなかった。いずれの心電図パラメータもベースラインから顕著な変化はみられず、QTc の延長傾向もみられなかった。心電図パラメータの平均値の推移はすべての評価項目で NS-304 群とプラセボ群でほぼ同様であった。

（4） 眼底検査

眼底検査は 10 例（NS-304 群 7 例、プラセボ群 3 例）で実施された。

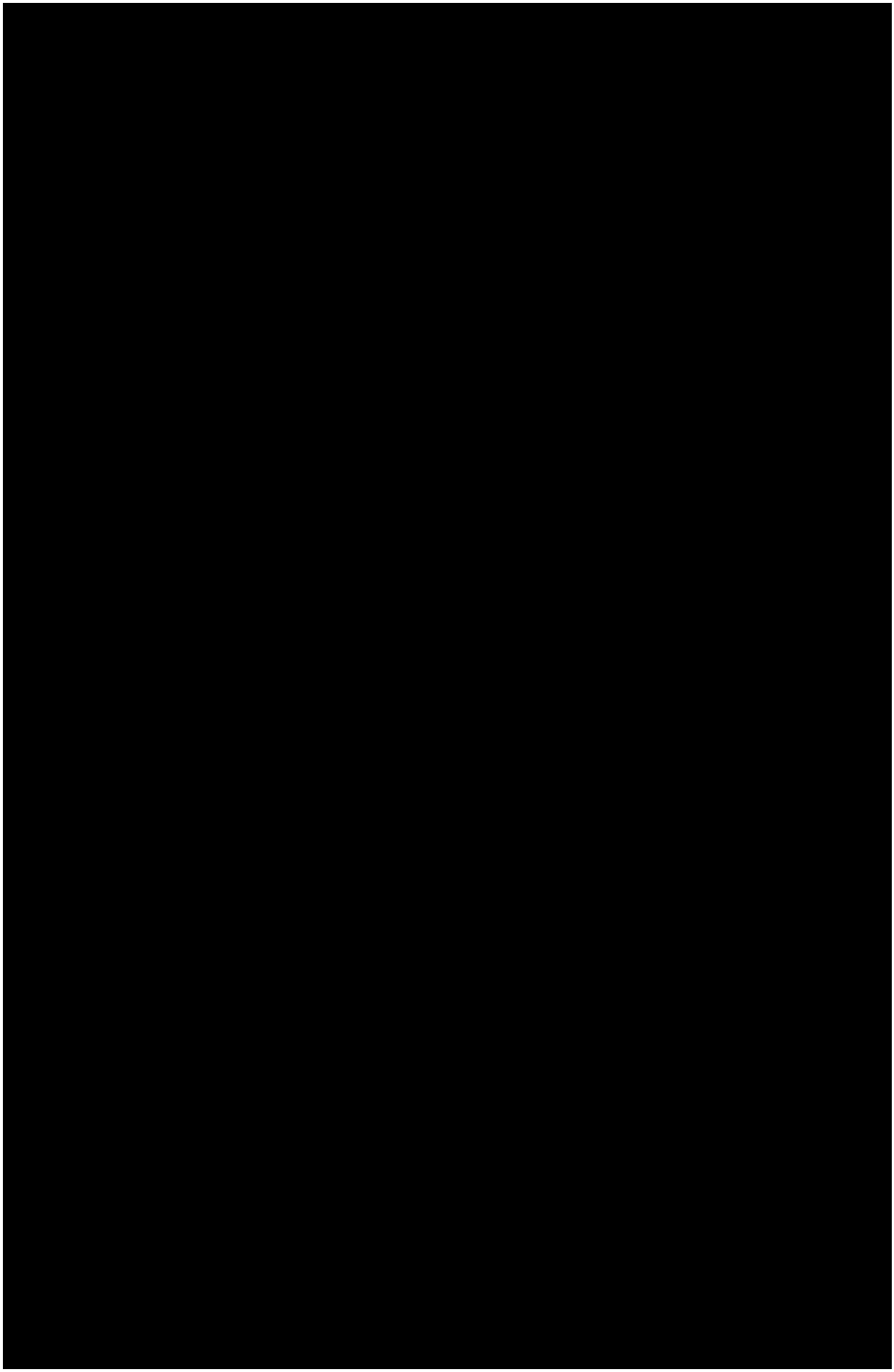
本試験において、眼底検査に関する異常所見及び有害事象は認められなかった。

2.7.6.15.6 結論

[redacted]また、CTEPH 患者において、NS-304 最大 1600 μg/日投与までの安全性及び十分な忍容性が認められた。

2.7.6.16 国内第 II 相：CTEPH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065B202）

資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）



2.7.6.16.5 安全性

[redacted]

2.7.6.16.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.16.5.2-1 に示す。

有害事象は 26 例（100%）の被験者に発現した。発現率の高かった有害事象（発現率が 50%以上）は、鼻咽頭炎、頭痛、下痢、顎痛であった。重篤な有害事象は 9 例（34.6%）の被験者に発現し、死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.16.5.2-1 有害事象の要約

安全性解析対象例数			26
有害事象発現例数（%）		有害事象	26（100%）
		副作用	24（92.3%）
程度別	有害事象発現例数（%）	軽度	4（15.4%）
		中等度	21（80.8%）
		高度	1（3.8%）
	副作用発現例数（%）	軽度	9（34.6%）
		中等度	14（53.8%）
		高度	1（3.8%）
死亡例数（%）		全死亡例数	0
		副作用	0
その他の重篤な有害事象発現例数（%）		全発現例数	9（34.6）
		副作用	5（19.2）
中止に至った非重篤な有害事象の発現例数（%）		全発現例数	0
		副作用	0

［5.3.5.4-2 p.110 12.3.3 項、p.240 表 29、p.302 表 31、p.366 表 38、p.369 15.3.3 項を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.16.5.2-2 に示す。

有害事象発現率は 100.0%（26 例）であり、主な有害事象（発現率 50%以上）は、鼻咽頭炎 76.9%（20 例）、頭痛 65.4%（17 例）、下痢 61.5%（16 例）、顎痛 50.0%（13 例）であった。そのうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 92.3%（24 例）であり、頭痛 57.7%（15 例）、下痢 46.2%（12 例）、顎痛 50.0%（13 例）などであった。

程度別でみると、有害事象の多くは軽度（15.4%）又は中等度（80.8%）であった。高度の有害事象は 1 例 2 件（肺高血圧症及び上部消化管出血）認められた。

表 2.7.6.16.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）（1/4）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26	
	因果関係を問わない有害事象	因果関係が否定できない有害事象
発現例数	26	24
発現率	100.0%	92.3%
発現件数	438	160
SOC　PT	n(%)	n(%)
血液およびリンパ系障害	7(26.9)	3(11.5)
鉄欠乏性貧血	4(15.4)	1(3.8)
貧血	3(11.5)	2(7.7)
心臓障害	12(46.2)	3(11.5)
右室不全	7(26.9)	2(7.7)
動悸	2(7.7)	1(3.8)
心室性期外収縮	2(7.7)	
心房粗動	1(3.8)	
心不全	1(3.8)	
上室性頻脈性不整脈	1(3.8)	
耳および迷路障害	3(11.5)	2(7.7)
回転性めまい	2(7.7)	1(3.8)
耳鳴	1(3.8)	1(3.8)
眼障害	8(30.8)	2(7.7)
白内障	2(7.7)	1(3.8)
皮質白内障	2(7.7)	
結膜炎	1(3.8)	
眼乾燥	1(3.8)	
眼脂	1(3.8)	
眼瞼浮腫	1(3.8)	
黄斑症	1(3.8)	
網膜出血	1(3.8)	1(3.8)
胃腸障害	23(88.5)	16(61.5)
下痢	16(61.5)	12(46.2)
悪心	7(26.9)	4(15.4)
嘔吐	5(19.2)	1(3.8)
腹痛	4(15.4)	1(3.8)
腹部不快感	3(11.5)	2(7.7)
上腹部痛	3(11.5)	1(3.8)
便秘	3(11.5)	
齲歯	3(11.5)	
胃炎	2(7.7)	
胃腸出血	2(7.7)	1(3.8)
口内炎	2(7.7)	
バレット食道	1(3.8)	
腹部膨満	1(3.8)	1(3.8)
胃ポリープ	1(3.8)	
裂孔ヘルニア	1(3.8)	
逆流性食道炎	1(3.8)	
唾液腺痛	1(3.8)	1(3.8)
流涎過多	1(3.8)	1(3.8)
上部消化管出血	1(3.8)	1(3.8)
大腸出血	1(3.8)	1(3.8)
腹壁血腫	1(3.8)	
全身障害および投与局所様態	14(53.8)	9(34.6)
倦怠感	6(23.1)	5(19.2)
末梢性浮腫	3(11.5)	1(3.8)
異常感	2(7.7)	2(7.7)
浮腫	2(7.7)	2(7.7)
発熱	2(7.7)	1(3.8)
胸部不快感	1(3.8)	

表 2.7.6.16.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）（2/4）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26 因果関係を問わない有害事象	N=26 因果関係が否定できない有害事象
SOC　PT	n(%)	n(%)
胸痛	1(3.8)	
疼痛	1(3.8)	
口渇	1(3.8)	
穿刺部位疼痛	1(3.8)	
肝胆道系障害	3(11.5)	1(3.8)
肝機能異常	3(11.5)	1(3.8)
胆管結石	1(3.8)	
胆管炎	1(3.8)	
胆石症	1(3.8)	
免疫系障害	1(3.8)	
季節性アレルギー	1(3.8)	
感染症および寄生虫症	23(88.5)	
鼻咽頭炎	20(76.9)	
咽頭炎	2(7.7)	
肺炎	2(7.7)	
気管支炎	1(3.8)	
皮膚真菌感染	1(3.8)	
ヘルペスウイルス感染	1(3.8)	
インフルエンザ	1(3.8)	
限局性感染	1(3.8)	
爪囲炎	1(3.8)	
尿路感染	1(3.8)	
白癬感染	1(3.8)	
口腔ヘルペス	1(3.8)	
傷害、中毒および処置合併症	6(23.1)	
節足動物刺傷	1(3.8)	
損傷	1(3.8)	
肋骨骨折	1(3.8)	
歯牙損傷	1(3.8)	
腰椎骨折	1(3.8)	
皮膚損傷	1(3.8)	
処置による疼痛	1(3.8)	
臨床検査	12(46.2)	6(23.1)
尿蛋白	2(7.7)	2(7.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.8)	
血中ビリルビン増加	1(3.8)	
血圧低下	1(3.8)	1(3.8)
心電図 QT 延長	1(3.8)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(3.8)	
尿中血陽性	1(3.8)	1(3.8)
INR 減少	1(3.8)	1(3.8)
INR 増加	1(3.8)	
肝機能検査異常	1(3.8)	
酸素飽和度低下	1(3.8)	1(3.8)
白血球数増加	1(3.8)	
オステオカルシン増加	1(3.8)	1(3.8)
QRS 軸異常	1(3.8)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1(3.8)	
血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	1(3.8)	1(3.8)

表 2.7.6.16.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）（3/4）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26 因果関係を問わない有害事象	N=26 因果関係が否定できない有害事象
SOC PT	n(%)	n(%)
代謝および栄養障害	4(15.4)	
高尿酸血症	2(7.7)	
脱水	1(3.8)	
低カリウム血症	1(3.8)	
高脂血症	1(3.8)	
筋骨格系および結合組織障害	23(88.5)	18(69.2)
顎痛	13(50.0)	13(50.0)
筋肉痛	9(34.6)	9(34.6)
背部痛	7(26.9)	1(3.8)
関節痛	6(23.1)	5(19.2)
四肢痛	3(11.5)	
筋骨格硬直	3(11.5)	2(7.7)
筋骨格痛	2(7.7)	2(7.7)
関節炎	1(3.8)	
側腹部痛	1(3.8)	
筋痙縮	1(3.8)	1(3.8)
骨粗鬆症	1(3.8)	
関節周囲炎	1(3.8)	
筋骨格系胸痛	1(3.8)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(7.7)	1(3.8)
良性単クローン性高γグロブリン血症	1(3.8)	1(3.8)
骨の良性新生物	1(3.8)	
神経系障害	20(76.9)	15(57.7)
頭痛	17(65.4)	15(57.7)
感覚鈍麻	3(11.5)	
浮動性めまい	2(7.7)	1(3.8)
アルツハイマー型認知症	1(3.8)	
知覚過敏	1(3.8)	
末梢性ニューロパチー	1(3.8)	
失神寸前の状態	1(3.8)	
傾眠	1(3.8)	
精神障害	7(26.9)	
不眠症	6(23.1)	
譫妄	1(3.8)	
腎および尿路障害	2(7.7)	
緊張性膀胱	1(3.8)	
蛋白尿	1(3.8)	
腎機能障害	1(3.8)	
生殖系および乳房障害	4(15.4)	
性器出血	2(7.7)	
良性前立腺肥大症	1(3.8)	
子宮頚管ポリープ	1(3.8)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15(57.7)	6(23.1)
鼻出血	7(26.9)	3(11.5)
咳嗽	3(11.5)	
呼吸困難	3(11.5)	2(7.7)
喀血	3(11.5)	2(7.7)
低酸素症	2(7.7)	
上気道の炎症	2(7.7)	
喘息	1(3.8)	
慢性気管支炎	1(3.8)	
息詰まり感	1(3.8)	
しゃっくり	1(3.8)	

表 2.7.6.16.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）（4/4）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26 因果関係を問わない有害事象	N=26 因果関係が否定できない有害事象
SOC PT	n(%)	n(%)
間質性肺疾患	1(3.8)	
肺高血圧症	1(3.8)	
アレルギー性鼻炎	1(3.8)	
口腔咽頭不快感	1(3.8)	1(3.8)
口腔咽頭痛	1(3.8)	
皮膚および皮下組織障害	12(46.2)	2(7.7)
接触性皮膚炎	3(11.5)	
湿疹	2(7.7)	1(3.8)
蕁麻疹	2(7.7)	
水疱	1(3.8)	
皮膚炎	1(3.8)	
皮膚乾燥	1(3.8)	
発汗障害	1(3.8)	
紅斑	1(3.8)	
皮下出血	1(3.8)	
過角化	1(3.8)	
そう痒症	1(3.8)	
脂漏性皮膚炎	1(3.8)	
皮膚亀裂	1(3.8)	
乾皮症	1(3.8)	
全身性そう痒症	1(3.8)	1(3.8)
外科および内科処置	1(3.8)	
白内障手術	1(3.8)	
血管障害	12(46.2)	11(42.3)
潮紅	6(23.1)	6(23.1)
ほてり	6(23.1)	5(19.2)
高血圧	1(3.8)	
静脈瘤	1(3.8)	
出血	1(3.8)	1(3.8)

［5.3.5.4-2 p.101 表 13 を引用］

（3） 特に注目する有害事象

先行する AC-065B201 試験で特に注目する有害事象とした血小板減少、骨代謝マーカーの上昇、血圧低下に加え、本試験では、甲状腺関連の有害事象と眼底所見を特に注目する有害事象とした。

注目する有害事象は 26 例中 3 例（11.5%）に認められ、オステオカルシン増加・血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加、血圧低下、黄斑症・網膜出血が各 1 例であった。黄斑症を除き、治験薬投与との因果関係ありとされた。血圧低下は投与量の減量に至った有害事象であった。

（4） 投与量の減量に至った有害事象

投与量の減量を要する有害事象は 26 例中 12 例（46.2%）に認められ、これらの有害事象に血圧低下（1 例）及び肝機能異常（1 例）が含まれていた。

2.7.6.16.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.16.5.3-1 に、詳細を 2.7.6.16.7.1 項に示す。

重篤な有害事象は 9 例（34.6%）13 件に認められた。喀血、良性単クローン性高 γ グロブリン血症、大腸出血、右室不全及び上部消化管出血は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.16.5.3-1 その他の重篤な有害事象一覧

被験者コード	AC-065 B201 試験の群	性別 年齢（歳）	疾患分類/併用療法	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
001-05	NS-304	女性 36	末梢/併用	1400	喀血	262 /115	16	関連あり	中等度	重篤	減量	回復
004-01	NS-304	男性 68	末梢/単独	1000	良性単クローン性高 γ グロブリン血症	461 /309	127	関連あり	中等度	重篤	中止	未回復
				1000	肺炎	539 /387	15	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
004-02	NS-304	女性 55	末梢/併用	1600	大腸出血	441 /294	44	関連あり	軽度	重篤	継続	回復
004-03	NS-304	男性 66	末梢/併用	1600	右室不全[e]	120/-	14	関連あり	中等度	重篤	継続	回復
005-01	NS-304	男性 75	末梢/併用	1200	肺炎	990 /840	13	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
				1200	胆管炎	1075/ 925	9	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
				1200	間質性肺疾患	1161/ 1011	50	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
007-01	プラセボ	女性 60	末梢/単独	1200	心房粗動	340	300	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
009-01	NS-304	男性 37	末梢/併用	800	上部消化管出血	490 /336	254	関連あり	高度	重篤	中断	回復
				1600	肺高血圧症	899 /745	117	関連なし	高度	重篤	中止	回復
014-02	NS-304	女性 75	その他/併用	1200	低酸素症	805 /658	16	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
017-01	NS-304	女性 75	末梢/単独	1200	白内障手術	164 /13	3	関連なし	中等度	重篤	継続	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）
d：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）
e：前試験（AC-065B201 試験）からの移行期間中に発現

［5.3.5.4-2 p.369 15.3.3 を改変］

（3） 治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象は認められなかった。

（4） 他の重要な有害事象

本試験では、重要な有害事象は定義しなかった。

2.7.6.16.5.4 臨床検査値

血液学的検査では、ヘマトクリット（7 例）、ヘモグロビン（6 例）及び白血球数（1 例）の異常変動（減少）が認められた。生化学検査では、γ-GTP（7 例）、AST 及び ALT（各 3 例）、並びに ALP、BUN、グルコース及びアルブミン（各 1 例）の異常変動（増加）認められ、カリウム及びアルブミン（各 1 例）の異常変動（減少）が認められた。

血液学的検査、生化学検査及び尿検査において、平均値のベースラインからの変化に一過性の変動が認められたが、これらは個々の被験者特有の変動であると考えられ、いずれの検査項目においても特筆すべき傾向はみられなかった。各臨床検査値の平均値の推移は、AC-065B201 試験で NS-304 を投与していた群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

臨床検査値異常（治験責任医師による判定）は、ヘモグロビンが 8 例、ヘマトクリット、AST 及び ALT が各 6 例認められたが、臨床的に重要な臨床検査値異常はみられなかった。

2.7.6.16.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

基準範囲を超えた値を示した被験者を認めたが、バイタルサインのベースライン値からの平均変化量について特筆すべき点はなかった。

バイタルサインに関する有害事象（血圧低下）は全投与期間で 1 例の被験者に認められた。本事象は、投与量の減量に至った有害事象であった。

（2） 妊娠検査

妊娠検査を実施した女性被験者 6 例において陰性であった。

（3） 標準 12 誘導心電図

心電図所見に関する有害事象 2 件（心電図 QT 延長及び QRS 軸異常）が発現した。心電図 QT 延長について、実測値はベースラインで 414 ms、治験薬投与開始後 1075 日で 501 ms であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

また、AC-065B201 試験での NS-304 群とプラセボ群とでは、いずれの心電図パラメータ（QT、QTc、QRS、PR 及び RR）もベースラインからの変化は顕著な違いはみられなかった。

（4） 眼底検査

先行する AC-065B201 試験の Visit 6 で眼底検査を実施した 7 例（AC-065B201 試験で NS-304 群: 5 例、プラセボ群：2 例）の被験者が眼底検査を受けた。

1 例の被験者で眼底所見に関する異常が有害事象として報告された。本症例（被験者コード：004-02）（ベースライン時に眼科検査は実施せず）では、16 ヵ月の NS-304 の投与を受けた後に左眼の網膜出血及び黄斑症が発現した。本症例は、ワルファリンカリウム、ロキソプロフェンナト

リウム及びクエン酸シルデナフィルを併用したが、NS-304 は 1 回 800 μg を 1 日 2 回継続投与された。網膜出血は発現後 5 ヵ月で回復したことを追跡調査の眼底検査で確認された。眼底写真（規定外）は中央判定に提出され、中央判定医師により左眼網膜出血及び黄斑症と評価され、治験責任医師により黄斑症と評価された。

また、1 例の被験者（被験者コード：001-05）で軽度の網膜静脈拡張所見が認められた。中央判定医師により病的所見でないと判断され、治験責任医師により有害事象ではないと評価された。本症例は、NS-304 は 1 回 600 μg を 1 日 2 回継続投与され、1 年後の追跡調査の眼底検査の結果は正常であった。

2.7.6.16.6 結論

CTEPH 患者において 1 日 1600 μg 投与までの NS-304 長期投与の安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.16.7 付録

2.7.6.16.7.1 その他の重篤な有害事象の叙述

【001-05 喀血】

群[a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	001-05	女性 36	600	異常感	8/-	258	あり	非重篤	軽度	減量	回復
			1000	頭痛	16/-	168	あり	非重篤	軽度	減量	回復
			1400	筋肉痛	21/-	245	あり	非重篤	軽度	減量	回復
			1400	下痢	64/-	202	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	悪心	134/-	155	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	喀血	262/115	16	あり	重篤	中等度	減量	回復
			1200	腹痛	311/164	34	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	倦怠感	316/169	29	あり	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	463/316	29	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			-	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	532/385	16	なし	非重篤	無症候性	その他	回復
			-	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	534/387	14	なし	非重篤	無症候性	その他	回復

既往歴	なし
合併症	うつ病、逆流性食道炎、鉄欠乏性貧血、ヘパリンによる肝障害、右室肥大、右軸偏位
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、クエン酸シルデナフィル、ゾピクロン、酒石酸ゾルピデム、エスタゾラム、クロキサゾラム、ラベプラゾールナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、ビフィズス菌製剤(4)、塩酸ロペラミド、アセトアミノフェン、塩酸エペリゾン
経過及び処置	11 月 29 日（投与開始 1 日目） 治験薬 NS-304 200 μg 分 2 で開始した。 翌年 1 月 11 日（44 日目） 「頭痛」、「筋肉痛」、「異常感」の副作用が強いため、治験薬 NS-304 は 1400 μg 分 2 へ減量した。 翌年 8 月 17 日（263 日目） 0 時、血痰が出るとのことで夜間救急外来を受診した。PT-INR 2.34 と治療域であった。胸部 CT 検査で、左舌区に斑状影を認めた。受診時には出血を認めず、血圧、脈拍安定しており、SpO2 98%と低下ないため自宅で安静にし、日中外来受診予定とした。自宅に戻ってからは、喀血はなかった。 11 時、外来中に喀血があり、SpO2 80%まで低下した。PT-INR は 2.39 と治療域であった。入院の上、ワルファリンカリウム中止、止血剤（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸）投与、治験薬の減量（800 μg 分 2）で経過観察となった。 翌年 8 月 23 日（269 日目） 喀痰に混入する血液の性状が茶色となり、止血されたと判断し、治験薬 NS-304 を 600 μg 分 2 へ増量した。 翌年 8 月 30 日（276 日目） 血痰は消失したため治験薬 NS-304 を 1200 μg 分 2 へ増量した。 翌年 8 月 31 日（277 日目） 本事象から回復し、通院となった。
担当医等の意見	ワルファリンカリウム並びに治験薬の血小板凝集抑制作用が本事象に関連した可能性を否定できない。
報告企業の意見	本症例は、抗凝固剤、ホスホジエステラーゼ-5 阻害剤、アセトアミノフェンで治療を受けていた。これらの薬剤も本事象との関連性が疑われるものと考えられた。本事象は回復と報告されたが、その間 NS-304 の投与は低用量で続けられ、また、用量を増量した後も本事象の再発はなかった。したがって、「喀血」と NS-304 の関連性は低いと考えられる。

【004-01　1. 良性単クローン性高γグロブリン血症】

群[a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	004-01	男性 68	200	脱水	2/-	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			700	回転性めまい	20/-	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	筋肉痛	39/-	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	結膜炎	48/-	15	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鼻咽頭炎	116/-	6	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	右室不全	181/29	407	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1000	喀血	220/68	11	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鼻咽頭炎	220/68	11	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	尿蛋白	300/148	255	あり	非重篤	無症候性	継続	回復
			1000	筋肉痛	356/204	232	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
			1000	鼻咽頭炎	440/288	22	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1000	良性単クローン性高γグロブリン血症	461/309	127	あり	重篤	中等度	中止	未回復
			1000	貧血	463/311	125	あり	非重篤	中等度	継続	未回復
			1000	鼻咽頭炎	530/378	24	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	肺炎	539/387	15	なし	重篤	中等度	継続	回復
			1000	INR 増加	540/388	2	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
			1000	口内炎	542/390	21	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	不眠症	544/392	44	なし	非重篤	中等度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	心不全、う歯
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、アゾセミド
経過及び処置	8 月 10 日 慢性血栓塞栓性肺高血圧に対する NS-304（短期試験）治験に同意。 8 月 26 日（投与 1 日目） 治験薬投与開始。 12 月 21 日 慢性血栓塞栓性肺高血圧に対する NS-304（長期試験）治験に同意。 翌年 1 月 25 日 治験薬投与開始。 翌年 10 月 27 日（428 日目） 近医でインフルエンザの予防接種をうけ、1 週間後から感冒様症状（咽頭痛・咳・痰・微熱）出現。11 月 15 日から 17 日までの 3 日間、鎮咳薬、去痰剤を内服し症状は改善されるが、それと同時に徐々に体重の増加と下腿浮腫の増強を認める。 翌年 11 月 28 日（460 日目） 家族からの電話で、下腿浮腫強く体重もかなり増加しているとの相談を受けたため、医師に連絡し翌日当センター受診となる。 翌年 11 月 29 日（461 日目） 当センター受診時、体重増加 7 kg（54 kg → 61 kg）、下腿浮腫著明に認め、「右室不全」疑いにて精査加療目的で入院。 翌年 11 月 30 日（462 日目） 右心カテーテル検査を実施し、前回施行（前年 12 月）した時と肺動脈圧は変化なし。また、心エコー、血液検査、下肢エコー等の検査も行い、下腿浮腫は右心不全の増悪や深部静脈血栓症などによるものではないと判断。他の要因として入院時からの貧血、低蛋白血症、蛋白尿が認められていないためこの原因精査を行う。 翌年 12 月 5 日（467 日目） 下腿浮腫については、入院時から安静と飲水・塩分制限で体重も順調に減り（61 kg → 55 kg）、下腿浮腫は改善された。 翌年 12 月 7 日（469 日目）

	胸腹部 CT、腹部エコー、PET 検査を施行し、特に異常を認めず、尿蛋白電気泳動検査の結果、アミロイドーシス疑いがあると判定される。 翌年 12 月 12 日（474 日目） 下腿浮腫、体重増加については改善され（61 kg → 53 kg）、十分外来で通院可能となったため、本日退院となる。また、アミロイドーシスについては、他院の血液内科にて詳しい検査を依頼し退院。（第 1 報 同年 12 月 IRB にて報告） 翌年 12 月 22 日（484 日目） 退院後、他院にて骨髄検査施行。 翌々年 1 月 12 日（505 日目） 骨髄検査の結果、「良性単クローン性高 γ グロブリン血症」と診断され、PET 検査も施行されるが、溶骨所見なく、現時点では無症候性であると判断し経過観察となる。しかし、心アミロイドーシスがあれば治療適応となるため、当センターで検査予定。 翌々年 1 月 13 日（506 日目） 当センターで PET-MRI 検査施行する。 翌々年 1 月 24 日（517 日目） 検査の結果、心アミロイドーシスの所見認められず。（第 2 報 同年 2 月 IRB にて報告） 確定診断するには心筋生検が必要だが、本人と相談し、現時点では心筋生検を行わない方針となった。 翌々年 3 月 15 日（568 日目） 他院からの情報提供書にて、PET で骨病変、腫瘤形成、組織障害は認めておらず、今後も 2 ヵ月に一度のフォローを継続、病変は不変状態だが、今後の治療の必要性を考慮し、2 月 28 日に治験薬の投与を中止。
担当医等の意見	本症例は、「右室不全」の疑いにて精査加療目的で入院となったため重篤な有害事象と判断した。当初はアミロイドーシスの疑いで報告したが、他院の検査で「良性単クローン性高 γ グロブリン血症」と診断されたため、事象名を変更し、転帰を未回復とした。本事象に関しては当センターでは専門的な病状の評価が困難なため引き続きフォローすることし、転帰を未回復として、報告を終了する。 今回の事象は他院で確定診断に至ったが原因は不明であり、治療期間中に起こった事象であるため因果関係は不明と判断する。
報告企業の意見	NS-304 の投与を受けた 70 歳男性患者での「良性単クローン性高 γ グロブリン血症」の報告である。本事象は高齢の患者において、NS-304 の投与開始後 15 ヵ月で発現した。本症例は、本事象発現の 2 週間前にインフルエンザワクチンの接種を受けており、その後インフルエンザに似た症状が発生した。また、緩徐進行性の貧血、低蛋白血症（ベースラインで既にアルブミン値が 3.3 g/dL と低値）、蛋白尿（本事象の 10 ヵ月前に既に罹患）に罹患していることが分かった。NS-304 の投与は中止された。

【004-01　2. 肺炎】

その他の有害事象、既往歴、合併症は、004-01　1. 良性単クローン性高 γ グロブリン血症と同じ	
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、アゾセミド、硫酸鉄(3)
経過及び処置	8 月 10 日 慢性血栓塞栓性肺高血圧に対する NS-304（短期試験）治験に同意。 8 月 26 日（投与 1 日目） 治験薬投与開始。 12 月 21 日 慢性血栓塞栓性肺高血圧に対する NS-304（長期試験）治験に同意。 翌年 1 月 25 日 治験薬投与開始 翌々年 2 月 6 日（530 日目） 咳嗽と発熱（38°C 程度）出現し、ロキソプロフェンナトリウムを内服し、様子を見ていた。 翌々年 2 月 10 日（534 日目） 症状軽快せず、40°C の熱発あったが、家族の不幸事があり病院受診せず放置。 翌々年 2 月 13 日（537 日目） 解熱する様子なく、症状悪化したため、近医クリニックを受診。インフルエンザの検査は陰性であったため、鎮咳薬、去痰剤のみ処方され帰宅。 翌々年 2 月 14 日（538 日目）

	症状軽快せず、昨日とは別の病院受診し、血液検査と胸部 CT から「肺炎」と診断された。 翌々年 2 月 15 日（539 日目） 基礎疾患の CTEPH があることから、他院では対応が困難であるため、本日当センターに緊急入院となった。入院時、T 39.1°C と熱発しており、血液検査では WBC・CRP がかなり上昇、血培の結果、肺炎連鎖球菌を検出し、抗菌剤開始となる。また、肺炎による低酸素状態で SaO_2 が 90%より上昇せず、呼吸困難の訴えはないが、観察しながら適宜酸素を増量する。 翌々年 2 月 17 日（541 日目） 抗生剤 8 時間ごと投与にて WBC・CRP とも低下し、微熱程度で経過。SaO_2 も徐々に改善傾向。胸部 X-P に関しては、まだ右中下肺野に浸潤影認める。 翌々年 2 月 19 日（543 日目） 咳嗽・呼吸苦に伴い時折 SaO_2 低下を認めるが、観察しながら酸素増減している。X-P 上では肺炎像改善してきており、発熱も認めず経過。抗菌剤は継続し、様子を見る。 翌々年 2 月 23 日（547 日目） 咳嗽は軽減、ベッド上からトイレ歩行へと安静度 UP。 翌々年 2 月 24 日（548 日目） 肺音問題なく、咳嗽軽減し、血液検査の炎症反応もほぼ正常に戻ってきており、一般病棟へ移動する。 翌々年 2 月 26 日（550 日目） 抗菌剤 2 週間投与にて血液所見、胸部 X-P 上ほぼ治癒しており、抗菌剤は本日で終了。 翌々年[redacted]月[redacted]日（553 日目） 発熱なく、咳嗽等の症状消失し、SaO_2 も安定、他所見も問題ないため「肺炎」回復とする。
担当医等の意見	本症例は、「肺炎」のため加療目的で入院となったため重篤な有害事象と判断した。今回の事象は「鼻咽頭炎」が誘因となり、本人の諸事情により未治療のまま放置していたため、症状が悪化し、「肺炎」となったと考えられる。したがって、治療薬との因果関係はなしと判断し、治験の継続は可、同意説明文書の改訂は不要と考える。
報告企業の意見	因果関係については、投与期間中の事象であるが、「鼻咽頭炎」が引き金となり、「肺炎」の起因菌も検出されており、因果関係を「なし」と判断した担当医の判断を支持する。

【004-02　大腸出血】

群[a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	004-02	女性 55	400	耳鳴	5/-	5	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			600	ほてり	8/-	906	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	全身性そう痒感	31/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	頭痛	66/-	833	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	皮膚真菌感染	81/-	848	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	鼻咽頭炎	158/11	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	顎痛	193/46	721	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	胃炎	316/169	598	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1600	胃腸出血	437/290	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	大腸出血	441/294	44	あり	重篤	軽度	継続	回復
			1600	バレット食道	442/295	472	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	裂孔ヘルニア	442/295	472	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	逆流性食道炎	442/295	472	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	皮質白内障	484/337	430	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	黄斑症	484/337	430	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	網膜出血	484/337	163	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	817/670	3	なし	非重篤	中等度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	心不全、不眠症、便秘、真菌症（左下肢）、高脂血症
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、クエン酸シルデナフィル、フロセミド、スピノロラクトン、レバミピド、酒石酸ゾルピデム、酸化マグネシウム、ロキソプロフェンナトリウム
経過及び処置	8 月 6 日

	慢性血栓塞栓性肺高血圧に対する NS-304（短期試験）治験に同意。 9 月 21 日（投与 1 日目） 治験薬投与開始。 翌年 1 月 13 日 慢性血栓塞栓性肺高血圧に対する NS-304（長期試験）治験に同意。 翌年 2 月 15 日（148 日目） 治験薬投与開始。 翌年 12 月 1 日（437 日目） 排便時、本人が血便を確認する。特にそれまでの自覚症状はなかった。 翌年 12 月 2 日（438 日目） 翌日も血便を確認したため近医受診し、精査入院を勧められる。 翌年 12 月 5 日（441 日目） 近医に精査入院となる。 翌年 12 月 6 日（442 日目） 上部消化管内視鏡では明らかな出血病変を認めず。 翌年 12 月 9 日（445 日目） 下血が止まった後、下部消化管内視鏡を施行し、大腸に多数の憩室を認めた。下血の原因は憩室からの出血と判断された。 翌年 12 月 12 日（448 日目） 血便は 12 月 7 日から認めておらず、現時点では治療の必要はないため退院となる。今後は外来で 1 年に 1 回の精査を含めフォローしていく予定。（12 月 IRB にて報告） 翌々年 1 月 17 日（484 日目） 退院後「大腸出血」認めず経過しており、回復とする。
担当医等の意見	本症例は、血便を認め精査目的で入院となったため重篤な有害事象と判断した。 血便は精査の結果、大腸の憩室からの出血が原因であると考えられた。出血の原因に関しては、抗凝固剤・ロキソプロフェンナトリウム等を服用中であり、これらの薬剤による誘因も考えられるが､治験薬のようなプロスタサイクリン系の薬剤には血小板機能の抑制作用があり、治験薬投与期間中であることから、治験薬の作用も否定できず、治験薬との因果関係については否定できないと判断する。 なお、治験の継続は可、同意説明文書の改訂は不要と考える。
報告企業の意見	本症例は、抗凝固剤と非ステロイド系抗炎症薬で治療を受けていた。これらの薬剤も本事象との関連性が疑われるものと考えられた。本事象は回復と報告され、その間 NS-304 の投与は続けられた。したがって、出血と NS-304 の関連性は低いと考えられる。

【004-03　右室不全 [f]】

群 [a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量 [b]	有害事象名 [c]	発現日 [d]	持続期間 [e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	004-03	男性 66	400	下痢	7/-	6	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	下痢	61/-	875	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	右室不全	120/-	14	あり	重篤	中等度	継続	回復
			1600	貧血	121/-	815	あり	非重篤	中等度	継続	未回復
			1600	末梢性ニューロパチー	178/9	40	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	咳嗽	200/31	34	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	喀血	200/31	34	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻出血	377/208	186	あり	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	皮質白内障	506/337	430	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	関節周囲炎	510/341	426	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1600	齲歯	611/442	1	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	失神寸前の状態	642/473	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	766/597	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	813/644	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
既往歴			なし								
合併症			右心不全、膿疱性乾癬、痛風								
発現までに使用した併用薬			ワルファリンカリウム、アスピリン・ダイアルミネート、フロセミド、スピロノラクトン、アロプリノール、クエン酸シルデナフィル、塩酸オロパタジン、レバミピド、エトレチナ								

	ート、ベシル酸アムロジピン、マキサカルシトール、プロピオン酸アルクロメタゾン、尿素、フルドロキシコルチド、吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン
経過及び処置	8 月 17 日 NS-304 治験参加への同意を取得する。 10 月 4 日（投与 1 日目） 治験薬投与開始。NS-304 1 回投与量 100 μg（200 μg/日）。 翌年 1 月 31 日（120 日目） 治験実施計画書による既定のカテーテル検査のため入院となる。 入院時に体重増加見られる（57.5 kg→63.7 kg）。 BNP 1392 と高値で、労作時の呼吸困難感あり。 臨床検査や心エコー検査から「右室不全」増悪と判断した。 翌年 2 月 2 日（122 日目） フロセミド 20 mg 及び塩酸カリウム 600 mg を投与開始。 翌年 2 月 3 日（123 日目） カテーテル検査実施。「右室不全」増悪を確認する。 翌年 2 月 7 日（127 日目） 右心不全治療のため、入院期間の延長を決定。（BNP 1106.5） 翌年 2 月 13 日（133 日目） 利尿剤投与と食事療法および安静により、「右室不全」症状も改善し体重も回復した（54.65 kg）ため退院となる。
担当医等の意見	今回の事象は、合併症の「右室不全」が悪化してカテーテル検査入院が延長となったため、重篤な有害事象として報告する。治験薬投与中でありかつ開鍵前であるため治験薬との因果関係値ついては否定できないと判断する。しかし既知の事象であり「右室不全」も軽度ですみやかに回復したため治験の継続は可、同意説明文書の改訂は不要と考える。 「右室不全」は、軽度であったことから、治験薬投与継続は可能と判断した。 本被験者に対して利尿薬投与を開始したところ、速やかに「右室不全」症状が改善したことから、体内での水分量が増加したために、「右室不全」症状が悪化したと考える。正月の食生活の影響も考えられるが、本被験者は毎年同様な食生活を送っていることから考えると本治験薬により体内での水分量が増加した可能性も否定できないことから、因果関係ありと判断した。
報告企業の意見	因果関係については、投与期間中の事象で、既知の事象であることから、因果関係を「否定できない」と判断した担当医の判断を支持する。

【005-01　1. 肺炎】

群[a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	005-01	男性 75	200	酸素飽和度低下	1/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			200	嘔吐	1/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			200	発熱	2/-	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			400	頭痛	5/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			400	ほてり	5/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	下痢	80/-	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	腹部不快感	193/43	40	あり	非重篤	軽度	用量減少	回復
			1200	下痢	228/78	5	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	胆石症	284/134	913	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1200	鉄欠乏性貧血	284/134	118	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	四肢痛	423/273	65	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	感覚鈍麻	453/303	744	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	背部痛	484/334	89	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	緊張性膀胱	488/338	709	なし	非重篤	軽度	継続	軽快
			1200	蕁麻疹	493/343	57	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	良性前立腺肥大症	550/400	647	なし	非重篤	軽度	継続	軽快
			1200	肝機能異常	711/561	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	右室不全	711/561	486	あり	非重篤	軽度	継続	軽快
			1200	鉄欠乏性貧血	795/645	113	なし	非重篤	軽度	継続	回復

	1200	高尿酸血症	851/701	346	なし	非重篤	軽度	継続	軽快
	1200	しゃっくり	990/840	8	なし	非重篤	軽度	継続	回復
	1200	肺炎	990/840	13	なし	重篤	中等度	継続	回復
	1200	胆管炎	1075/925	9	なし	重篤	軽度	継続	回復
	1200	心電図 QT 延長	1075/925	29	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
	1200	胆管結石	1079/929	118	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
	1200	間質性肺疾患	1161/1011	50	なし	重篤	中等度	継続	軽快

既往歴	なし
合併症	糖尿病、不眠症、便秘症、不完全右脚ブロック、心室性期外収縮
発現までに使用した併用薬	フロセミド、ジゴキシン、ピモベンダン、ボセンタン水和物、ファモチジン、ボグリボース、ワルファリンカリウム、マレイン酸レボメプロマジン、エチゾラム、ブロチゾラム、ナフトピジル、トラセミド、アロプリノール
経過及び処置	3 月 25 日 先行試験（AC-065B201 試験/プラセボ対照/二重盲検）に同意。 4 月 5 日（投与 1 日目） 治験薬投与を開始。 7 月 28 日 本治験、同意取得。 9 月 2 日 本治験薬投与開始。 翌々年 12 月 19 日（990 日目） 発熱のため近医を受診。血液検査で炎症反応が高値を示ため、近医から当院に紹介があった。当院においても画像検査、血液検査等を実施。「肺炎」と診断。入院加療することとなった。 翌々年 12 月 30 日（1001 日目） 入院期間中、抗生剤投与の継続により解熱、炎症反応の低下（CRP 2.56）を認める。 翌々年 12 月 31 日（1002 日目） 状態安定しており、退院の運びとなる。本事象を「回復」とする。
担当医等の意見	症状から細菌性の肺炎が強く疑われるため、治験薬と本事象との因果関係は否定できる。
報告企業の意見	細菌性の肺炎が疑われるため、治験薬の影響はないと考えられた。

【005-01　2. 胆管炎】

その他の有害事象、既往歴、合併症、発現までに使用した併用薬は、005-01　1. 肺炎と同じ	
	4 月 5 日（投与 1 日目） 治験薬投与を開始。 明明後年 3 月 14 日（1075 日目） 投与 132 週目の治験規定来院。来院直後から発熱が見られ、血液検査にて肝酵素数値及び CRP 上昇がみられた。また、以前から胆石も指摘されていたことから胆嚢炎を疑い入院加療となった。 同日から抗生剤の静脈内投与開始。 明明後年 3 月 15 日（1076 日目） 解熱傾向。血液検査においても肝酵素数値が低下。 明明後年 3 月 18 日（1079 日目） 腹部エコーの結果から胆嚢結石による「胆管炎」と診断。 明明後年 3 月 21 日（1082 日目） 肝酵素数値及び CRP も更に低下。状態も安定。 明明後年 3 月 22 日（1083 日目） 経過良好と判断。退院とした。
担当医等の意見	以前から指摘されていた胆嚢結石による「胆管炎」であり、治験薬と本事象との因果関係は否定できる。
報告企業の意見	以前からの胆嚢結石による「胆管炎」と判断されたため、治験薬の影響はないと考えられた。

【005-01　3. 間質性肺疾患】

その他の有害事象、既往歴、合併症、発現までに使用した併用薬は、005-01　1. 肺炎と同じ

経過及び処置	4 月 5 日（投与 1 日目） 治験薬投与を開始。 明明後年 6 月 8 日（1161 日目） 6 月 7 日からの咳や痰、息苦しさ等を訴え、当院救急外来を受診。胸部 CT で肺野に炎症所見がみられ感染が疑われた。入院治療は望まなかったため、外来にて抗生剤及び去痰剤を処方。 明明後年 6 月 12 日（1165 日目） 治験規定来院日。当日も呼吸苦あり。6 月 8 日の胸部 CT 上では間質病変を示していたが、入院を希望しなかったため、抗生剤を変更し来週外来にてフォローすることになった。なお、この来院から NS-304C-P2OE 試験へ移行。NS-304C-P2OE 試験用の治験薬へ切り替えられた（治験薬の成分、用量の変更はない）。 明明後年 6 月 18 日（1171 日目） 呼吸苦の改善がないため救急受診。SpO_2 が 89～92%。臨床検査値から CRP：1.26 mg/dL、KL-6：1921 U/mL と高値を示したため「間質性肺疾患」と診断。入院し加療することになった。リザーバーマスク下で酸素 6 L/min。ステロイドパルス療法を開始。 明明後年 6 月 22 日（1175 日目） ステロイドパルス療法終了（～6 月 21 日）。プレドニゾロン 50 mg/日を開始。 明明後年 6 月 24 日（1177 日目） ステロイドパルス療法後の胸部画像は良好であり、安静時の呼吸状態は安定。 明明後年 7 月 16 日（1199 日目） 治験薬を用いた DLST 検査結果（7 月 2 日出検）が陰性であることを確認。 明明後年 7 月 19 日（1202 日目） プレドニゾロン 30 mg/日を経口投与で開始。 明明後年 7 月 22 日（1205 日目） 胆道系酵素上昇が「胆管結石」のためと考えられたため、ERCP 施行し、結石を除去。 明明後年 7 月 26 日（1209 日目） ボセンタン水和物再開。 明明後年 7 月 27 日（1210 日目） 経過良好のため、本事象は軽快と判断し、退院となる。
担当医等の意見	治験薬との因果関係について、第 1 報時点では「否定できない」としていたが、本治験薬の DLST 試験の結果が陰性であったことから、薬剤誘起性ではなく原因不明の突発性間質性肺炎であると診断できるため、治験薬との因果関係は「否定できる」と考えられる。
報告企業の意見	原因不明の突発性間質性肺炎と診断できるため、治験薬との因果関係はないと考えられた。

【007-01　心房粗動】

群 [a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量 [b]	有害事象名 [c]	発現日 [d]	持続期間 [e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
プラセボ	007-01	女性 60	200	処置による疼痛	2	11	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			600	頭痛	8	589	あり	非重篤	中等度	継続	回復
			600	筋肉痛	8	53	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30	610	なし	非重篤	無症候性	継続	未回復
			1000	腹部不快感	31	368	あり	非重篤	中等度	継続	回復
			1100	背部痛	114	483	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	133	6	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	高尿酸血症	142	498	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1200	血中アルカリホスファターゼ増加	163	477	なし	非重篤	無症候性	継続	未回復
			1200	低カリウム血症	163	178	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	心房粗動	340	300	なし	重篤	中等度	継続	軽快
			1200	腎機能障害	340	76	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
			1200	鉄欠乏性貧血	368	272	なし	非重篤	中等度	継続	軽快

1200	悪心	404	2	なし	非重篤	中等度	継続	回復
1400	眼瞼浮腫	416	91	なし	非重篤	軽度	継続	回復
1600	蛋白尿	450	85	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
1600	下痢	515	125	あり	非重篤	軽度	継続	回復
1600	感覚鈍麻	585	12	なし	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	深部静脈血栓症
合併症	不眠症、右心不全、歯周炎、難治性逆流性食道炎
発現までに使用した併用薬	クロチアゼパム、ランソプラゾール、エチゾラム、ファモチジン、アロプリノール、ワルファリンカリウム、フロセミド、スピロノラクトン
経過及び処置	6 月 4 日 NS-304 二重盲検試験の同意説明。翌日同意取得。スクリーニング検査開始。 6 月 14 日 二重盲検試験投与開始。 10 月 14 日 本試験の同意説明、同意取得。 11 月 1 日 Key open。プラセボ群の割付けであった。 11 月 8 日（投与 1 日目） 本試験の治験薬開始（NS-304 200 μg/日）。BP　88/64、P 91、SpO_2 95～97%（O_2 2L/min）。 11 月 27 日（20 日目） 増量中、「頭痛」、「筋肉痛」の出現あるが治験薬継続に問題なく退院。4 週に 1 度外来通院。 翌年 3 月 1 日（114 日目） BNP 519.1。上昇傾向のため、3 月 2 日から治験薬 1200 μg/日に増量。 翌年 7 月 14 日（249 日目） BNP 402.8。胸部 CT 検査施行。明らかな右心不全の増悪所見なし。 翌年 12 月 8 日（396 日目） 倦怠感、訴えあり。BP 90/66、P 101、SpO_2 95～97%（O_2 2 L/min）、BNP 411.7、CTR = 66%、congestion (-)、pericardial effusion (++)、左室の扁平化、TAPSE 低下あり。 以上から、右心不全の増悪のため入院加療が必要と判断。 翌年 12 月 9 日（397 日目） CCU　入院。 翌年 12 月 12 日（400 日目） 「倦怠感」持続。BNP 392.2。過去検査所見を再考した結果、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の心電図所見以後、「心房粗動」の出現あり。本人も同期の増加を自覚。「心房粗動」により右心不全が増悪している可能性あり。治験薬は継続とし、アブレーションを 12/15 施行予定。 翌年 12 月 16 日（404 日目） アブレーション施行。本人の疲労により Block line の完全形成はできなかったが、Isthmus 焼灼中に「心房粗動」は消失。術後心嚢液なし。帰室時心電図は洞性頻脈。 翌年 12 月 19 日（407 日目） PVC の 2 段脈が時折出現。自覚症状なし。アブレーション後の経過として問題なし。 翌々年 1 月 15 日（434 日目） アブレーション後、症状改善。ECG：Sinus rhythm。治験薬増量後も継続に問題なく、退院。今後は外来でフォローとする。 翌々年 6 月 14 日（585 日目） BNP 398.4。心電図：洞調律、心拍数 93b pm、右軸偏位、右室肥大。SpO_2 95（O_2 2L/min）。 アブレーション後も BNP、自覚症状に改善なく、治験薬の治験検討目的で入院。 翌々年 6 月 15 日（586 日目） 心エコー： 1）Chamber size：AoD/LAD 33 mm/42 mm、IVS/PW 7 mm/8 mm、LVDd/s 32 mm/22 mm、EF：61.3% 2）Valves：tricuspid、calcification (-)、opening: good、MV：prolapse (-) 3）Wall motion: no local asynergy 4）Doppler：Ar (-)、Mr trivial、Tr severe、PG (RA-RV) 67 mmHg、Pr mild、 LV inflow：E/A 37.3/70.2 cm/s、DoT 172 msec、Ad 153 msec、 TDI-PW：E' 7.3 cm/s、A' 5.8 cm/s、S' 5.6 cm/s、E/E' 5.10 (<15)、Tei index 1.12 5）Pericardial effusion：LV 後壁：ED = 6 mm、ES = 10 mm、LV 下壁：ED = 10 mm、ES = 13 mm、 RA 頭側：ED = 7 mm、ES = 11 mm、RV 心尖部：ED = 7 mm、ES = 6 mm、Chamber

	collapse (-) 6）IVC 20 mm、 respiratory movement (↓) 7）LA thrombus：none 6 分間歩行：332m（O_2 2L 下） 翌々年 6 月 18 日（589 日目） 心臓カテーテル検査：mPAP：48 mmHg、PVR：1839 dyn/s/cm^5、CI：1.17 翌々年 6 月 25 日（596 日目） 諸検査の結果から治験薬効果不十分と判断。中止時検査実施。BNP 151.1。次治療開始。（シルデナフィルクエン酸塩 60 mg/日） 翌々年 7 月 22 日（623 日目） 治験薬中止後も右心不全の増悪なし。自覚症状は改善、副作用も許容できる範囲にて経過し、次治療薬継続に問題なく退院。 翌々年 8 月 7 日（639 日目） 追跡検査実施。BNP 190.5。本事象は、再発なく安定して経過しているため本日で追跡終了。その他の有害事象についても追跡終了。
担当医等の意見	過去検査所見から再考した結果、「心房粗動」によって右心不全が増悪している可能性あり。本事象を「心房粗動」に変更とする。また本事象は原疾患に起因する所見であり、長期的に服薬している治験薬と本事象との因果関係については否定できる。 翌々年 1 月 16 日 12 月 16 日のアブレーションにより「心房粗動」は消失、本事象は軽快とする。今後、再度出現する可能性あり経過観察とした。 翌々年 8 月 7 日 治験薬中止後も「心房粗動」の再発なし。アブレーションにて軽快後は安定して経過しており、本報告を最終報とする。
報告企業の意見	「心房粗動」は、原疾患に起因したと考えられるため、治験薬との因果関係なしと考えられた。

【009-01　1. 上部消化管出血】

群[a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	009-01	男性 37	1200	潮紅	21/-	10	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	顎痛	28/-	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	下痢	50/-	941	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	尿蛋白	64/-	92	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	右室不全	64/-	952	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	351/197	29	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	470/316	6	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			800	口渇	490/336	1	なし	非重篤	軽度	その他	回復
			800	上部消化管出血	490/336	254	あり	重篤	高度	中断	回復
			0	そう痒症	491/337	5	なし	非重篤	軽度	その他	回復
			0	皮膚損傷	491/337	5	なし	非重篤	軽度	その他	回復
			1600	鼻出血	607/453	27	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	出血	634/480	249	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	嘔吐	790/636	157	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	肺高血圧症	899/745	117	なし	重篤	高度	中止	回復
			1600	齲歯	934/780	90	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	末梢性浮腫	938/784	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	浮動性めまい	941/787	27	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻出血	946/792	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	静脈瘤	987/833	37	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			-	譫妄	991/837	6	なし	非重篤	軽度	その他	回復

既往歴	深部静脈血栓症
合併症	右心不全
発現までに使用した併用薬	セレキシパグ、ボセンタン水和物、ワルファリンカリウム、スピロノラクトン、フロセミド、塩酸ロペラミド
経過及び処置	7 月 7 日

	「CTEPH に対する NS-304（セレキシパグ）の有効性、安全性の探索的評価試験」同意取得。 8 月 4 日（投与 1 日目） NS-304 200 μg/日投与開始。 12 月 1 日 「CTEPH に対する NS-304（セレキシパグ）の探索的評価試験のオープンラベル長期投与試験」同意取得。 翌年 1 月 4 日 「CTEPH に対する NS-304（セレキシパグ）の有効性、安全性の探索的評価試験」用治験薬 NS-304 の投与終了。解錠の結果、実薬投与群であったことが判明。 翌年 1 月 5 日 「CTEPH に対する NS-304（セレキシパグ）の探索的評価試験のオープンラベル長期投与試験」用治験薬 NS-304　1600 μg 投与開始。以後、バイタルサイン、体重等大きな変化なく経過される。 翌年 12 月 6 日（490 日目） 2 週間前から感冒症状発現（11 月 16 日からロキソプロフェンナトリウムを 1 日 3 回・1 日 60 mg・4 日間服用）、数日前（詳細不明）から黒色便を認める。 12 月 6 日、黒色物の嘔吐を 6 回繰り返し、倦怠感増強し、体動不可能となり救急要請。 救急隊現着時バイタル：血圧（86/49）、脈拍（95）、SpO_2（98%） 病院到着時、血圧（81/49）、脈拍（99）、SpO_2（90%）、PaO_2（60.4）　RBC：192　Hb：5.6　Ht：17.9 O_2：5 L マスク開始。胃管挿入し黒残査を吸引。 15 時 28 分　Hb 5.6 に対し濃厚赤血球を 4 U 輸血開始。ICU 入院。 17 時 16 分　上部内視鏡検査実施。十二指腸に多発性の潰瘍を認める。活動性の出血は無し。 18 時以後、嘔気なし。嘔吐なし。20 時　O_2: 3 L ナザールへ変更。 23～24 時の間に暗血色の多量の便を認める。 翌年 12 月 7 日（491 日目） 8 時 5 分　Hb 6.4 に対し濃厚赤血球を 2 U 輸血。O_2　3 L ナザール継続中。 飲水可能となる。飲水後も腹痛の発現なし。 翌年 12 月 8 日（492 日目） Hb 6.5 に対し濃厚赤血球を 4 U 輸血。O_2　3 L ナザール継続中。 上部内視鏡検査を実施。十二指腸潰瘍残存も治癒傾向。 CTEPH に対しヘパリンナトリウム 10000 単位開始し救急救命一般病棟へ転棟。 翌年 12 月 9 日（493 日目） 潰瘍食開始。循環器内科へ転科。CTEPH に対し、ボセンタン水和物 125 mg 再開。 RBC: 248　Hb: 7.2　Ht: 22.9 貧血に対しクエン酸第一鉄ナトリウム開始。 翌年 12 月 13 日（497 日目） 右心カテーテル。rtPA 85/23/44　Fick C.O 6.37 (L/min) Fick C.I 2.94 ($L/min/m^2$)　PVR 376 $dyns/cm^5$ 翌年 12 月 16 日（500 日目） Hb 8.1　濃厚赤血球を 2 U 輸血 NS-304　1600 μg/日　再開。 翌年 12 月 21 日（505 日目） 退院 翌々年 8 月 15 日（743 日目） RBC 447、Hb 13.7、Ht 41.6 と正常範囲へ改善。これをもって回復とした。
担当医等の意見	治験薬投与中に発現していること、治験薬の薬理作用から、当該事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。 （転帰回復までの追跡調査と報告がプロトコルに規定されており、8 月 15 日で回復が確認できたため、これをもって本事象の報告を最終とする）
報告企業の意見	本患者は、抗凝固剤と非ステロイド系抗炎症薬で治療を受けていた。これらも本事象との関連性が疑われるものと考えられた。本事象は回復と報告された。その間 NS-304 の投与は一時中断の後、追加で 8 か月投与された。上記の出血と NS-304 の関連性は低いと考えられる。

【009-01　2. 肺高血圧症】

その他の有害事象、既往歴、合併症は、009-01　1. 上部消化管出血と同じ	
発現までに使用した併用薬	ボセンタン水和物、ワルファリンカリウム、スピロノラクトン、フロセミド、トリクロルメチアジド、ラベプラゾールナトリウム
経過及び処置	8 月 4 日（投与 1 日目） NS-304 200 μg/日投与開始。 翌年 12 月 6 日（490 日目） 黒色物の嘔吐を繰り返し緊急入院。SAE「上部消化管出血」発現。輸血、止血剤、抗潰瘍剤等で治療。 翌々年 8 月 15 日（743 日目） SAE「上部消化管出血」の回復を認める。 翌々年 11 月 7 日（827 日目） 6 分間歩行試験にて 6 分間歩き続けることができず、自覚症状の悪化が疑われた。後日、RHC を実施し精査することとした。 明明後年 1 月 18 日（899 日目） RHC 実施。mPAP 53、PV 662 であり、「肺高血圧症」を有害事象として評価。 mPAP：治験薬投与開始前 55、DB 試験有効性評価時 44 PVR：治験薬投与開始前 836、DB 試験有効性評価時 377 明明後年 4 月 15 日（986 日目） 「肺高血圧症」の治療のため、NS-304 投与を中止し PEA 実施する方針とし、当該日付から治療のための入院を開始。 明明後年 4 月 18 日（989 日目） NS-304 朝の服薬をもって中止。 明明後年 4 月 19 日（990 日目） PEA 施行。循環停止後、左右の肺動脈の病変部位の内膜を剥離。外科手術の所要時間は予定どおり 8 時間程であった。術後、ICU 帰室時、PAP 25/9（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で PAP 88/40 (53)）、体血圧 113/46、麻酔から覚醒したことを確認。 明明後年 4 月 20 日（991 日目） 見当識障害が認められる。 明明後年 4 月 21 日（992 日目） 胸腹部 CT 施行し、明らかな出血や血腫の所見なし。 見当識障害のフォローとして頭部 CT 施行し、明らかな出血は認められなかった。見当識障害の症状としては、会話が成り立たないこと、従命できないこと等。四肢麻痺はない。 明明後年 4 月 22 日（993 日目） 夕から食事再開。 明明後年 4 月 25 日（996 日目） ICU から一般病棟へ転棟。術後、皮膚障害等も認められなかった。 見当識障害、改善。その後、見当識障害は見られず、一過性の術後せん妄であったと考えられる。 明明後年 4 月 26 日（997 日目） 歩行開始。 明明後年 5 月 7 日（1008 日目） RHC 施行。mPAP 20、PVR 54。 6MWT 実施。513 m、Borg score 5。 明明後年 5 月 14 日（1015 日目） 退院。SAE「肺高血圧症」の転帰を回復と評価する。
担当医等の意見	原疾患の自然推移であり、治験薬との関連は否定できる。
報告企業の意見	治験薬の影響はないと考えられた。

【014-02　低酸素症】

群[a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	014-02	女性 75	400	下痢	13/-	10	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			800	悪心	26/-	11	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鼻出血	176/29	92	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鉄欠乏性貧血	176/29	813	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1200	限局性感染	343/196	7	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	皮膚炎	344/197	645	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	アルツハイマー型認知症	392/245	597	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	皮膚亀裂	547/400	30	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	下痢	595/448	11	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	脂漏性皮膚炎	603/456	106	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	接触性皮膚炎	748/601	241	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	胸痛	800/653	1	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	低酸素症	805/658	16	なし	重篤	中等度	継続	回復
			1200	上腹部痛	807/660	182	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	背部痛	807/660	182	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1200	関節痛	942/795	47	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			200	流涎過多	948/801	41	あり	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	橋本病、骨粗鬆症、腰痛、花粉症、卵円孔開存
発現までに使用した併用薬	クエン酸シルデナフィル、ワルファリンカリウム、リセドロン酸ナトリウム水和物、レボチロキシンナトリウム、アルファカルシドール、塩酸ドネペジル、ケトプロフェン
経過及び処置	2 月 9 日（AC-065B201 試験を含めて投与 148 日目） 治験薬投与開始。 翌年 11 月 14 日（792 日目） 定期来院。Bp 94/63 mmHg、HR 73 bpm、WHO 機能クラス分類 II、酸素療法（カヌラ 2 L）下で SpO_2 96%、症状訴えなし。 翌年 11 月 22 日（800 日目） 胸部違和感の訴えあり。症状は安静時に消失。血液検査・胸部 X 線検査で特に問題なし。ECG 上 VPC・APC 散発。 翌年 11 月 27 日（805 日目） 労作後突然の呼吸困難、振戦を認め、安静時でも改善しないため精査加療目的で入院となった。入院時、意識清明、ベンチュリーマスク 28%で BGA 上、PaO_2 60 torr。 翌年 12 月 4 日（812 日目） 血液検査、胸部 X 線検査、心エコー、ECG にて原疾患の悪化や明らかな心不全兆候を認めず。酸素療法、安静療法で入院後は呼吸困難の訴えなく、カヌラ 1.5 L で SpO_2 は 90%後半で経過。PaO_2 も正常値に回復した。心不全の予防目的でフロセミド 20 mg/日を追加し、薬物療法継続。 翌年 12 月 5 日（813 日目） 頭部 MRI 施行。呼吸困難の要因となる病変なし。 翌年 12 月 6 日（814 日目） 軽快退院。退院後、自宅での軽労作時も呼吸困難を認めず経過。
担当医等の意見	本事象は、入院後、安静・酸素投与後は入院前の状態まで酸素化は改善しており、新たな塞栓症などの器質的な疾患の悪化及び心不全所見は認められないことから、労作に伴う一過性の低酸素血症が遷延した状態であり、肺高血圧症患者に特有の症状であると考えられる。以上の観点から、治験薬との因果関係はないものと考えられる。
報告企業の意見	担当医と同様に、肺高血圧症患者に特有の症状であると考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると考えられる。

【017-01　白内障手術】

群[a]	被験者コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	017-01	女性 75	400	下痢	5/-	7	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	四肢痛	115/-	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	嘔吐	115/-	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	白内障手術	164/13	3	なし	重篤	中等度	継続	回復
			1200	気管支炎	214/63	72	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	歯牙損傷	338/187	86	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	404/253	29	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	頭痛	628/477	29	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	高血圧	628/477	132	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1600	鼻咽頭炎	684/533	29	なし	非重篤	中等度	継続	回復

既往歴	深部静脈血栓症
合併症	白内障、高脂血症、てんかん、両側変形性膝関節症、歯牙損傷、慢性胃炎、花粉症（アレルギー鼻炎）
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、フェノフィブラート、フェニトイン・フェノバルビタール(3)、ガバペンチン、ジサイクロミン・水酸化アルミニウム配合剤、ウルソデスオキシコール酸、ジアゼパム、ケトプロフェン
経過及び処置	4 月 4 日（投与 1 日目） 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与開始。 7 月 27 日（115 日目） 先行試験 17 週後の有効性評価のため、右心カテーテル検査実施。 9 月 2 日 オープンラベル長期投与試験にて、NS-304 1 回 600 μg　1 日 2 回投与開始。 9 月 14 日（164 日目） 合併症・右眼白内障の手術目的で、当院眼科入院。 9 月 15 日（165 日目） 白内障（右眼）水晶体超音波乳化吸引＋眼内レンズ挿入施行。 9 月 16 日（166 日目） 経過良好にて退院。
担当医等の意見	治験開始前（昨年 1 月頃）から白内障により右眼が見づらいと言う訴えがあったが、治験のスケジュールを考慮し、9 月 15 日に手術となった。 治験開始以後に白内障は悪化していないため、治験薬との因果関係はないと判断した。
報告企業の意見	治験開始前に発症し、治験開始後に悪化していないため、治験薬の影響はないと考えられた。

a：前試験（AC-065B201 試験）での群

b：発現時投与量（μg/日）

c：MedDRA/J ver 13.0 PT

d：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）

e：発現日を 0 日として転帰までの日数を起算（日）

f：前試験（AC-065B201 試験）からの移行期間中に発現

［5.3.5.4-2 p.369 15.3.3 を引用］

2.7.6.17 付録

Page 462～1244 医薬品部会不提出部分