2.7.6.6 海外第 III 相試験（試験番号 LRX-TRIUMPH 001）（資料番号 5.3.5.1.1、評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に、ボセンタン水和物またはシルデナフィルクエン酸塩併用下で MD-711 を 12 週間投与したときの有効性および安全性を検討した。
実施国・医療機関数	米国、オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、イギリス、アイルランド、ベルギー、スペイン、イスラエル・31 医療機関
公表論文	McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2010 May;55(18):1915-22.
治験期間	2005 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の治験終了日）
開発のフェーズ	第 III 相
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
被験者数（計画時）	登録被験者数として合計 220 例（各群 110 例）、治験完了被験者数（治験実施計画書の規定通りに来院し、すべての観察・検査および評価を終了した被験者数）として合計 200 例（各群 100 例） ［設定根拠］ 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量の MD-711 群とプラセボ群の差を 35 m、標準偏差を 75 m と仮定した。有意水準を両側 5%とし、検出力を 90%確保するための被験者数は 1 群 100 例であった。これに被験者の脱落率 10%を考慮し、目標被験者数を 1 群 110 例、合計 220 例に設定した。
治験薬の用法・用量	［治験薬］ 被験薬：MD-711 1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 3.3 mL 封入 対照薬：プラセボ ［用法・用量］ MD-711 またはプラセボを Optineb ネブライザに充填し、1 日 4 回、覚醒時間内で 4 時間おきに吸入投与した。開始時の 1 回量は 3 吸入（18 μg）とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、4 週時前までに限り、1 回量を 1 吸入（6 μg）または 2 吸入（12 μg）に減量した。その後、被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合は、1 回量として 1 吸入（6 μg）、2 吸入（12 μg）または 3 吸入（18 μg）ずつ漸増し、4 週時までに最低で 3 吸入（18 μg）、最大 9 吸入（54 μg）まで増量した。4 週時以降も同様の方法で漸増し、最大 9 吸入（54 μg）まで増量した。

項目	内容
併用薬の 用法・用量	［併用薬］ ボセンタン水和物（以下、ボセンタン）またはシルデナフィルクエン酸塩（以下、シルデナフィル） ［用法・用量］ 治験参加期間を通して、ボセンタンを 1 回 125 mg で 1 日 2 回、またはシルデナフィルを登録前と同じ用法・用量（被験者ごとの設定）で経口投与した。
組入れ基準	［選択基準］ （1）本治験への参加を文書により同意した患者 （2）米国の実施医療機関においては、医療保険の携行性と責任に関する法律（HIPAA）に基づき、個人情報が利用されることを承諾した患者。欧州の実施医療機関においては、規制当局からの要求に基づき個人情報が提示される可能性も含め、個人情報の取扱いについて説明され、承諾した患者。 （3）18 歳以上 75 歳以下の重症 PAH 患者（性別および人種は問わない）。妊娠する可能性のある女性の場合は、外科的避妊術を受けた患者、閉経後（12 ヵ月以上無月経）の患者または適切な避妊法（コンドームおよび殺精子剤などを用いた二重バリア法）を講じている患者。 （4）ベースライン時における 6 分間歩行距離が 200 m 以上 450 m 以下の患者 （5）NYHA 心機能分類が III 度または IV 度の、臨床的に安定した患者 （6）以下の PAH と診断された、臨床的に安定した患者 - 特発性 PAH - 家族性 PAH - 膠原病性血管疾患に伴う PAH - エイズウイルス感染症に伴う PAH - 食欲抑制剤に伴う PAH （7）登録前 13 ヵ月以内に実施された右心カテーテル検査の結果が PAH の診断所見と一致し、特に以下のすべてを満たす患者 - 安静時の mean PAP が 25 mmHg 以上 - 肺毛細血管楔入圧（PCWP）または左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下 - PVR が 3 mmHg/L/min 超 （8）登録前 12 ヵ月以内の胸部 X 線検査の結果が PAH の診断所見と一致する患者 （9）過去 3 ヵ月以上にわたり、ボセンタン 125 mg を 1 日 2 回継続投与している患者または一定用量のシルデナフィルを投与している患者 （10）治験実施計画書を遵守する意思があり、遵守可能な患者 ［除外基準］ （1）肺静脈性肺高血圧症、肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症、重症の慢性閉塞性肺疾患、先天性肺高血圧症または慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者 （2）妊娠を希望する患者、または妊娠中もしくは授乳中の患者 （3）選択基準で認められている疾患以外の急性合併症を有する患者

項目	内容
	(4) 過去 3 ヵ月以内に、抗凝固薬を除く PAH 療法（エンドセリン受容体拮抗薬やカルシウム拮抗薬に限定しない）が変更または中止された患者 (5) スクリーニング前 30 日以内に、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤またはシルデナフィル以外のホスホジエステラーゼ 5 阻害薬を投与された患者、または治験参加期間中に投与される予定の患者 (6) 出血リスクが増大している患者 (7) 本治験開始前 30 日以内に、他の治験薬を投与された患者、または治験参加期間中に投与される予定の患者。 (8) 薬剤、特にトレプロスチニルまたはプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤に対する不耐性を有する患者 (9) 治験に非協力的である可能性のある患者 (10) 過去 1 ヵ月以内に、抗凝固薬を除く PAH 療法（例：分類の異なる血管拡張薬、利尿薬）が、新たに追加された患者 (11) 肺高血圧症の原因となる疾患（例：閉塞性肺疾患、肺系統に影響する寄生虫病、鎌状赤血球貧血、僧帽弁狭窄症、門脈圧亢進症）を合併している患者 (12) 筋骨格系疾患またはその他の疾患により歩行が制限される患者 (13) 先天性心疾患または先天性心欠陥（修復の有無を問わない）を有する患者
禁止する治療法	登録前 3 ヵ月以内から治験参加期間終了まで： - PAH 療法の変更または中止（ただし、抗凝固薬を除く） 登録前 30 日以内から治験参加期間終了まで： - PAH 療法の新たな追加（ただし、抗凝固薬を除く） - プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の投与
治験参加期間	ベースライン時および 12 週間の治験薬投与期間 本治験の完了被験者のうち、12 週時（Visit 5）において非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）への登録に合意した被験者は、非盲検長期継続投与試験に移行した。

評価基準	［有効性］
	主要エンドポイント：
	- 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量
	副次エンドポイント：
	- 臨床症状悪化を示す以下の事象のうち、いずれか一つが初めて発生するまでの割付時（Visit 2）からの時間（臨床症状悪化までの時間）
	  - 死亡
	  - 肺移植
	  - PAH の悪化による入院（待機的手術、事故、および薬剤に関連した有害事象のための入院は含まない）
	  - 承認済み PAH 治療薬の新たな追加
	- 6 週時および 12 週時における Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量
	- 6 週時および 12 週時における New York Heart Association（NYHA）心機能分類のベースライン時からの変化
	- 12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

項目	内容
	- 6 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量 - 6 週時および 12 週時における QOL（ミネソタ心不全質問票：MLWHF）スコアのベースライン時からの変化量 - 6 週時および 12 週時における PAH の徴候・症状のベースライン時からの変化 - 1 日目における初回投与後のピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量 その他のエンドポイント： - 6 週時および 12 週時における血漿中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）濃度のベースライン時からの変化量 ［安全性］ 副次エンドポイント： - 有害事象 - 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査） - バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数） - 理学的検査（PAH の徴候・症状を含む） - 呼吸機能検査（努力肺活量［FVC］、1 秒量［FEV_1］） - 胸部 X 線検査 その他のエンドポイント： - トロポニン T
解析手法	［有効性］ 有効性の解析対象集団は、主要エンドポイントでは ITT および PP とし、副次エンドポイントおよびその他のエンドポイントでは ITT とした。 各解析対象集団の定義を以下に示した。 ITT：MD-711 群またはプラセボ群に割り付けられたすべての被験者を含む集団 PP：ITT に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たした被験者を含む集団 - 治験薬の投与期間が 8 週間以上であった。 - 組入れ基準を満たした。 - 治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった。 重大な逸脱の定義は、「間違った治験薬の投与」、「治験薬の切替え」および「12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離評価前の治験薬の未投与」とした。 有効性エンドポイントの解析手法を以下に示した。 - 主要エンドポイント： - 12 週時（Visit 4）におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時（Visit 1）からの変化量について、両群間の差の中央値を Hodges-Lehmann 法により推定し、ノンパラメトリック ANCOVA にて解析した。解析結果の頑健性を確認するため、あらかじめ規定した以外の欠測値の補完方法（全欠測値を最悪値で補完、LRCF［欠測データを最後に観測した順位に置き換える補完方法］で補完、補完せずの 3 種類）を用いて感度分析を実施した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
- 主要エンドポイントに対する投与群と以下の各共変量との交互作用について、ANCOVA にて解析した。
  - 年齢、性別、地域、シルデナフィルの用量変更の有無、PAH の臨床分類、ベースライン時の 6 分間歩行距離、併用肺血管拡張薬の種類（ボセンタン、シルデナフィル）、併用肺血管拡張薬の投与期間、12 週時の治験薬投与量

- 副次エンドポイント：
第 1 種の過誤を考慮して、副次エンドポイントを以下の記載順に解析し、各エンドポイントにおける変化を要約した。
  - 臨床症状悪化までの時間、Borg 呼吸困難スコア、NYHA 心機能分類、12 週時（Visit 5）におけるトラフ時 6 分間歩行距離、6 週時（Visit 3）におけるピーク時 6 分間歩行距離、QOL スコア、PAH の徴候・症状、1 日目（Visit 2）におけるピーク時 6 分間歩行距離
- その他のエンドポイント：
NT-proBNP 濃度の変化を要約した。

各エンドポイントにおける欠測値の補完方法を以下に示した。
- 12 週時および 6 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離、12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離

欠測理由	補完方法
死亡、PAH の悪化による治験薬の投与中止、症状進行による 6 分間歩行試験の未実施、または承認済み PAH 治療薬の新たな追加	最悪値またはその順位
有効性の欠如による治験薬の投与中止	背景情報をマッチさせたプラセボ群の平均値またはその順位
その他	LOCF/LRCF

- Borg 呼吸困難スコア

欠測理由	補完方法
死亡、PAH の悪化による治験薬の投与中止、PAH の悪化による 6 分間歩行試験の未実施、または承認済み PAH 治療薬の新たな追加	最悪値
その他	LOCF[a]

a：ベースライン時以外の測定値がない場合は BOCF

- NYHA 心機能分類、QOL スコア、PAH の徴候・症状（合計スコア）

欠測理由	補完方法
死亡、PAH の悪化による治験薬の投与中止、または承認済み PAH 治療薬の新たな追加	最悪値
その他	LOCF[a]

a：ベースライン時以外の測定値がない場合は BOCF

- 1 日目におけるピーク時 6 分間歩行距離、NT-proBNP 濃度および PAH の徴候・症状（項目別）は、欠測値を補完しなかった。

［安全性］
安全性解析対象集団は、治験薬を 1 度でも投与された被験者を含む集団とした。

安全性のエンドポイントの解析方法を以下に示した。
- 副次エンドポイント：
</td></tr>
</table>

項目	内容
	- 有害事象および副作用の発現率を算出した。副作用の定義は、有害事象と治験薬との因果関係を「おそらく関連あり（Probably related）」、「関連あるかもしれない（Possibly related）」、「おそらく関連なし（Unlikely related）」、「関連なし（Unrelated）」の 4 段階に分類し、「おそらく関連あり」および「関連あるかもしれない」に分類した有害事象とした。有害事象（医師記載名）の読み替えには、治験総括報告書では MedDRA/Ver. 10.1 を用い、本 2.7.6 項では MedDRA/J Ver. 24.0 に統一した。 - 臨床検査、バイタルサイン、理学的検査、呼吸機能検査および胸部 X 線検査における変化を要約した。 - その他のエンドポイント： トロポニン T の変化を要約した。

表 2.7.6.6-2 試験スケジュール

	Visit 1（ベースライン時）	Visit 2（Visit 1 後 24～72 時間）（割付時／1 日目）	2 週時および 4 週時	Visit 3（6 週時）	8 週時および 10 週時	Visit 4（Visit 5 前 24～72 時間）	Visit 5（12 週時）
同意取得	○						
選択基準/除外基準	○			○			○
治療歴/服薬歴	○						
理学的検査（PAH の徴候・症状を含む）	○			○			○
6 分間歩行試験 [a]	○	○		○		○	○
Borg 呼吸困難スコア [b]	○	○		○		○	○
NYHA 心機能分類	○			○			○
QOL（MLWHF）スコア	○						○
臨床検査 [c]、妊娠検査 [d]	○			○			○
バイタルサイン [e]	○	○		○		○	○
呼吸機能検査	○						○
胸部 X 線検査	○						○
NT-proBNP 濃度／トロポニン T 評価用採血	○			○			○
薬物動態評価用採血 [f]	○						○
有害事象 [g]	○	○	○	○	○	○	○
忍容性確認 [g]		○	○	○	○	○	○
併用治療の確認	○		○	○	○		○
電話連絡 [h]			○		○		
ボセンタンまたはシルデナフィル投与	○	○	○	○	○	○	○
吸入手技指導／確認	○	○		○			
治験薬投与		○	○	○	○	○	○

a：Visit 1 では、ボセンタン投与後 3～5 時間またはシルデナフィル投与後 30～120 分（血漿中ボセンタン濃度または血漿中シルデナフィル濃度のピーク範囲）に実施した。Visit 2～4 では、治験薬投与後 15～30 分間の安全性確認後～60 分かつボセンタン投与後 3 時間～5 時間またはシルデナフィル投与後 30～120 分に実施した。Visit 5 には、直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後、かつボセンタン投与後 3～5 時間またはシルデナフィル投与後 30～120 分に実施した。

b：6 分間歩行試験後に実施した。

c：血液学的検査の項目は、赤血球数、白血球数および分画、ヘモグロビン、ヘマトクリットならびに血小板数、血液生化学的検査の項目は、AST（GOT）、ALT（GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、アルブミン、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、ナトリウム、カルシウム、カリウム、クロールおよび重炭酸塩、血液凝固検査の項目は、プロトロンビン時間（PT）およびプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）とした。

d：妊娠する可能性のある女性を対象に尿を用いて実施した。

e：Visit 2～4 では、治験薬投与前および治験薬投与後 15～30 分に実施した。

f：ベースライン時および 12 週時に 1 時点ずつ採血されたものの、治験訳が被験者の忍容性に応じて漸増する用法・用量であったこと、1 時点のみの採血であったことから、正確な用量－反応関係の検討は行われなかった。

g：Visit 2～4 では、治験薬投与後 15～30 分に急性反応の有無を観察した。

h：被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を最大 9 吸入まで漸増した。また、併用薬の投与状況および有害事象を確認した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 9.5.1 を改変

2.7.6.6.2 結果の要約

2.7.6.6.2.1 対象被験者

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

割付被験者数は 235 例（MD-711 群：115 例、プラセボ群：120 例）であり、その全例に治験薬が投与された。治験完了被験者数は 212 例（MD-711 群：102 例、プラセボ群：110 例）であり、治験中止被験者数は 23 例（MD-711 群：13 例、プラセボ群：10 例）であった。中止理由は、MD-711 群では有害事象が 7 例、PAH の悪化が 3 例、同意撤回が 3 例であり、プラセボ群では同意撤回が 5 例、有害事象が 4 例、死亡が 1 例であった。

表 2.7.6.6-3 本治験に組み入れられた被験者の内訳

Study Disposition	Treatment		
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120	Total n = 235
Completed Study n (%)	**102 (89)**	**110 (92)**	**212 (90)**
Did Not Complete Study n (%)	**13 (11)**	**10 (8)**	**23 (10)**
Death	0	1 (<1)	1 (<1)
Worsening PAH	3 (3)	0	3 (1)
Adverse Event	7 (6)	4 (3)	11 (5)
Withdrawal of Consent	3 (3)	5 (4)	8 (3)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 10.1

2.7.6.6.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

2.7.6.6.2.1.2.1 組入れ基準に関する逸脱

組入れ基準に関する逸脱が認められた被験者数（件数）は 9 例（10 件）であった。内訳は、登録前 13 ヵ月以内に右心カテーテル検査が実施されなかった被験者または右心カテーテル検査の結果が選択基準を逸脱したにもかかわらず組み入れられた被験者が 5 例、過去 3 ヵ月以上前より所定の用法・用量のボセンタンまたはシルデナフィルを継続して投与されなかった被験者が 2 例ならびに NYHA 心機能分類がベースライン時に II 度であったものの III 度として無作為化された被験者、心房中隔欠損の外科的縫合の手術歴を有する被験者およびベースライン時の年齢が 76 歳であった被験者が各 1 例であった。

2.7.6.6.2.1.2.2 治験薬投与に関する逸脱

治験実施計画書で規定した治験薬の最大 1 回投与量は 9 吸入であったものの、1 回 12 吸入で投与された被験者が 4 例（MD-711 群：3 例、プラセボ群：1 例）認められた。治験薬の 1 回投与量が 12 吸入であった時期および期間は被験者ごとに異なっていた。MD-711 群の 3 例に

ついては、被験者番号[redacted]は1回9吸入で投与された後、治験薬投与44日目から9日間にわたって1回12吸入に増量されたが、治験薬投与57日目に1回9吸入に減量された。被験者番号[redacted]は1回量9吸入で投与された後、治験薬投与27日目に1回12吸入に増量された。被験者番号[redacted]は治験薬投与1日目から1回12吸入で投与された。プラセボ群の1例については、被験者番号[redacted]は1回9吸入で投与された後、治験薬投与57日目に1回12吸入に増量された。MD-711群の被験者番号[redacted]を除く3例の1回投与量は12吸入の投与開始後は治験終了時まで変更されなかった。本逸脱の被験者数は少数であったことから、本逸脱による有効性評価への影響を考慮した追加解析は実施しなかった。

MD-711群の被験者番号[redacted]は、6週時に誤ってプラセボ投与に切り替えられた。本被験者は、統計解析計画書に基づきMD-711群として解析された。

2.7.6.6.2.1.2.3 6分間歩行距離に関する逸脱

MD-711群の被験者番号[redacted]は、同意取得、割付けおよび治験薬の投与後すぐに治験を一旦中止されたが、その約3ヵ月後に再開された。再開時は、中止時と同一キットの治験薬および同一のネブライザが用いられた。当該被験者は再開後のデータに基づき評価された。プラセボ群の被験者番号[redacted]は、ベースライン時の6分間歩行距離が470 mであり、選択基準に合致しないにもかかわらず本治験に登録された。実施医療機関の担当者は、本被験者が例外的に登録されたと判断し、症例報告書におけるベースライン時の6分間歩行距離を登録前15日に測定した410 mとした。これらの逸脱2件は治験実施計画書からの重要な逸脱であるため、データの取扱いを考慮し、主要エンドポイントの追加解析を実施した。(2.7.6.6.2.2.1.4 項参照)。

MD-711群の1例(被験者番号[redacted])およびプラセボ群の2例(被験者番号[redacted]および[redacted])は同一の治験実施医療機関で治験に参加し、ベースライン時の6分間歩行試験が不適切に実施された。具体的には、治験実施計画書で禁止していた被験者が歩行する際の測定者の付き添い、被験者が歩行を中断した際の時間計測の中断、および6分間歩行試験中の酸素投与量の変更が行われた。本逸脱はFDAに報告され、FDAとの合意に基づき、その後の評価時点における6分間歩行試験もベースライン時と同じ方法で実施することとした。また、これらの3例は主要な解析対象集団であるITTに含めた。

2.7.6.6.2.1.3 解析したデータセット(解析対象集団)

2.7.6.6.2.1.3.1 有効性解析対象集団

有効性評価における主要な解析対象集団はITTとし、主要エンドポイントのみITTおよびPPとした。

ITTはすべての割付被験者235例(MD-711群:115例、プラセボ群:120例)であった。MD-711群の被験者番号[redacted](6週時に誤ってプラセボ投与に切替え[2.7.6.6.2.1.2.2 項参照])は、統計解析計画書に基づきMD-711群の被験者として解析された。

PPは197例(MD-711群:97例、プラセボ群:100例)であった。

2.7.6.6.2.1.3.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は ITT と同一であった。

2.7.6.6.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

ITT の人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.6-4 に、シルデナフィルの 1 回量を表 2.7.6.6-5 に示した。

ITT における年齢（平均値 ± 標準偏差）は 53.7 ± 13.1 歳（最小値 - 最大値：18 - 75 歳）であり、被験者の性別は、女性が 81.3%（191/235 例）、男性が 18.7%（44/235 例）であった。NYHA 心機能分類は、III 度が 97.9%（230/235 例）、IV 度が 2.1%（5/235 例）であった。PAH の臨床分類は、特発性または家族性 PAH が 55.7%（131/235 例）、膠原病性血管疾患に伴う PAH が 32.8%（77/235 例）、その他の PAH（食欲抑制剤に伴う PAH、エイズウイルス感染症に伴う PAH など）が 11.5%（27/235 例）であった。ベースライン時の 6 分間歩行距離（平均値 ± 標準偏差）は 348 ± 66 m であった。PAH に対する併用治療は、ボセンタンで治療されていた被験者が 70.2%（165/235 例）およびシルデナフィルで治療されていた被験者が 29.8%（70/235 例）であり、ボセンタンおよびシルデナフィルの投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 93.73 ± 76.59 週および 70.39 ± 64.03 週であった。

ベースライン時におけるボセンタンの用法・用量が 1 回 125 mg で 1 日 2 回投与であった被験者は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 92.2%（71/77 例）および 97.7%（86/88 例）であった。シルデナフィルについては、1 回量が 20 mg であった被験者が最も多く、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 55.3%（21/38 例）および 34.4%（11/32 例）であった。

表 2.7.6.6-4 人口統計学的および他の基準値の特性（ITT、ベースライン時）

項目[a]		MD-711群 (n=115)	プラセボ群 (n=120)	全体 (n=235)
年齢（歳）		55.4 ± 12.2	51.9 ± 13.7	53.7 ± 13.1
性別	女性	93（80.9）	98（81.7）	191（81.3）
	男性	22（19.1）	22（18.3）	44（18.7）
NYHA心機能分類	III度	112（97.4）	118（98.3）	230（97.9）
	IV度	3（ 2.6）	2（ 1.7）	5（ 2.1）
PAHの臨床分類	特発性または家族性PAH	64（55.7）	67（55.8）	131（55.7）
	膠原病性血管疾患に伴うPAH	40（34.8）	37（30.8）	77（32.8）
	その他[b]	11（ 9.6）	16（13.3）	27（11.5）
6分間歩行距離（m）		346 ± 63	351 ± 69	348 ± 66
併用肺血管拡張薬	ボセンタン	77（67.0）	88（73.3）	165（70.2）
	シルデナフィル	38（33.0）	32（26.7）	70（29.8）
併用肺血管拡張薬の使用期間（週）	ボセンタン	98.33 ± 78.80	89.69 ± 74.81	93.73 ± 76.59
	シルデナフィル	64.73 ± 60.15	77.11 ± 68.71	70.39 ± 64.03

a：例数（%）または平均値 ± 標準偏差
b：食欲抑制剤に伴う PAH、エイズウイルス感染症に伴う PAH、その他
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.2-2、Tabel 14.1.1、Tabel 14.1.2 および Tabel 14.1.3 より作成

表 2.7.6.6-5　シルデナフィルの 1 回量（ITT、ベースライン時）

Sildenafil Dose (mg)	Inhaled Treprostinil No. Subjects (%)	Placebo No. Subjects (%)
20	21 (55)	11 (34)
25	1 (3)	5 (16)
30	0	1 (3)
40	2 (5)	4 (13)
50	6 (16)	6 (19)
60	2 (5)	1 (3)
75	0	1 (3)
80	6 (16)	3 (9)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.2-1

2.7.6.6.2.1.5　治療の遵守状況の測定

2.7.6.6.2.1.5.1　治験薬

治験薬の評価時期別の投与量の分布を表 2.7.6.6-6 に示した。

6 週時までに、両群における大半の被験者が最大 1 回投与量である 9 吸入で投与された。

表 2.7.6.6-6　治験薬の評価時期別の投与量の分布 [a]（1 日目、6 週時、12 週時）

	Number of Breaths*	Inhaled Treprostinil No. Subjects (%)	Placebo No. Subjects (%)
Initial Dose	3	98 (85)	104 (87)
	6	9 (8)	10 (8)
	9	2 (2)	4 (3)
	12	1 (<1)	0
Week 6	3	6 (5)	4 (3)
	6	14 (13)	15 (13)
	9	72 (65)	88 (76)
	12	2 (2)	0
Week 12	3	4 (4)	2 (2)
	6	16 (15)	8 (7)
	9	75 (72)	96 (87)
	12	2 (2)	1 (<1)

* Each breath = 6mcg inhaled treprostinil; Summary Table 14.2.1 contains all dose levels

a：1 回量 3、6、9 および 12 吸入を示した。なお、本治験で規定した最大投与量は 1 回 9 吸入であり、12 吸入は治験実施計画書からの逸脱に該当する。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.3

2.7.6.6.2.2 有効性

2.7.6.6.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.6.6.2.2.1.1 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.6-7 に示した。また、主要エンドポイントの結果の頑健性を確認する感度分析として、あらかじめ規定した以外の欠測値の補完方法（全欠測値について最悪値で補完、LRCF［欠測データを最後に観測した順位に置き換える補完方法］で補完、補完せずの 3 種類）を用いた場合の 1 日目、6 週時および 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の両群間の差を表 2.7.6.6-8、表 2.7.6.6-9 および表 2.7.6.6-10 に示した。

主要エンドポイントである、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の中央値（最小値 - 最大値）は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ+21.6 m（−318 - 135 m）および+3.0 m（−303 - 146 m）であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+20.0 m［8.0 - 32.8 m］であり、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.00044）。

あらかじめ規定した以外の欠測値の補完方法を用いた場合の両群間の差の中央値においても、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長し（ノンパラメトリック ANCOVA、それぞれ p=0.0055、p=0.000099 および p=0.000074）、主要エンドポイントの結果の頑健性が確認された。

表 2.7.6.6-7 ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約
（ITT［欠測値を補完］、12 週時）

Time Period	Median 6MWD (meters)	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120
Baseline	359	361
Change at Week 12	+21.6	+3.0
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	+20.0 (8.0, 32.8)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.1-1

表 2.7.6.6-8 ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）
（ITT［全欠測値を最悪値で補完］、1 日目、6 週時、12 週時）

H-L Median Placebo Corrected Change in Peak 6MWD from Baseline		
Day 1	+7.0m	p=0.084
Week 6	+20.0m	p=0.00052
Week 12	+18.3m	p=0.0055

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.1-2

表 2.7.6.6-9 ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）
（ITT［全欠測値を LRCF で補完］、1 日目、6 週時、12 週時）

H-L Median Placebo Corrected Change in Peak 6MWD from Baseline		
Day 1	+6.0m	p=0.101
Week 6	+18.9m	p=0.000088
Week 12	+21.7m	p=0.000099

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.1-3

表 2.7.6.6-10 ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）
（ITT［全欠測値を補完せず］、1 日目、6 週時、12 週時）

H-L Median Placebo Corrected Change in Peak 6MWD from Baseline		
Day 1	+6.4m	p=0.103
Week 6	+20.5m	p=0.000051
Week 12	+23.0m	p=0.000074

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.1-4

2.7.6.6.2.2.1.2 主要エンドポイントに対するサブグループ解析

12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量に対する投与群と各共変量との交互作用の解析結果を表 2.7.6.6-11 に、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量のサブグループ解析結果を図 2.7.6.6-1 に示した。

主要エンドポイントである、12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量について、投与群と各共変量（年齢、性別、地域、シルデナフィルの用量変更の有無、PAH の臨床分類、ベースライン時の 6 分間歩行距離、併用肺血管拡張薬の種類［ボセンタ

ン、シルデナフィル］、併用肺血管拡張薬の投与期間、12 週時の治験薬投与量）との交互作用を解析した結果、投与群とベースライン時の 6 分間歩行距離との交互作用が統計学的に有意であった（ANCOVA、p=0.043）。

そこで、さらなる検討として、ベースライン時の 6 分間歩行距離を 4 つのカテゴリーに分割し、サブグループ解析を実施した。12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量が最も大きかった集団は、ベースライン時の 6 分間歩行距離が最小（204～300 m）の集団（59 例［MD-711 群：29 例、プラセボ群：30 例］）であり、MD-711 群およびプラセボ群の中央値（最小値－最大値）はそれぞれ+37.0 m（−75 - 135 m）および−9.2 m（−184 - 118 m）で、両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+49.1 m［23.7 - 78.2 m］であった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0003）。

表 2.7.6.6-11　ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量に対する投与群と各共変量との交互作用の解析（ITT［欠測値を補完］、12 週時）

Covariates	Interaction p-value
Age	0.525
Sex	0.616
Geographic Region	0.087
Enrolled following allowance of Sildenafil	0.288
Etiology	0.170
Baseline Walk Distance	**0.043**
Background Therapy	0.175
Time on Background Therapy	0.587
Dose at Week 12	0.969

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.2.8

図 2.7.6.6-1　ピーク時 6 分間歩行距離の変化量のサブグループ解析（ITT［欠測値を補完］、12 週時）

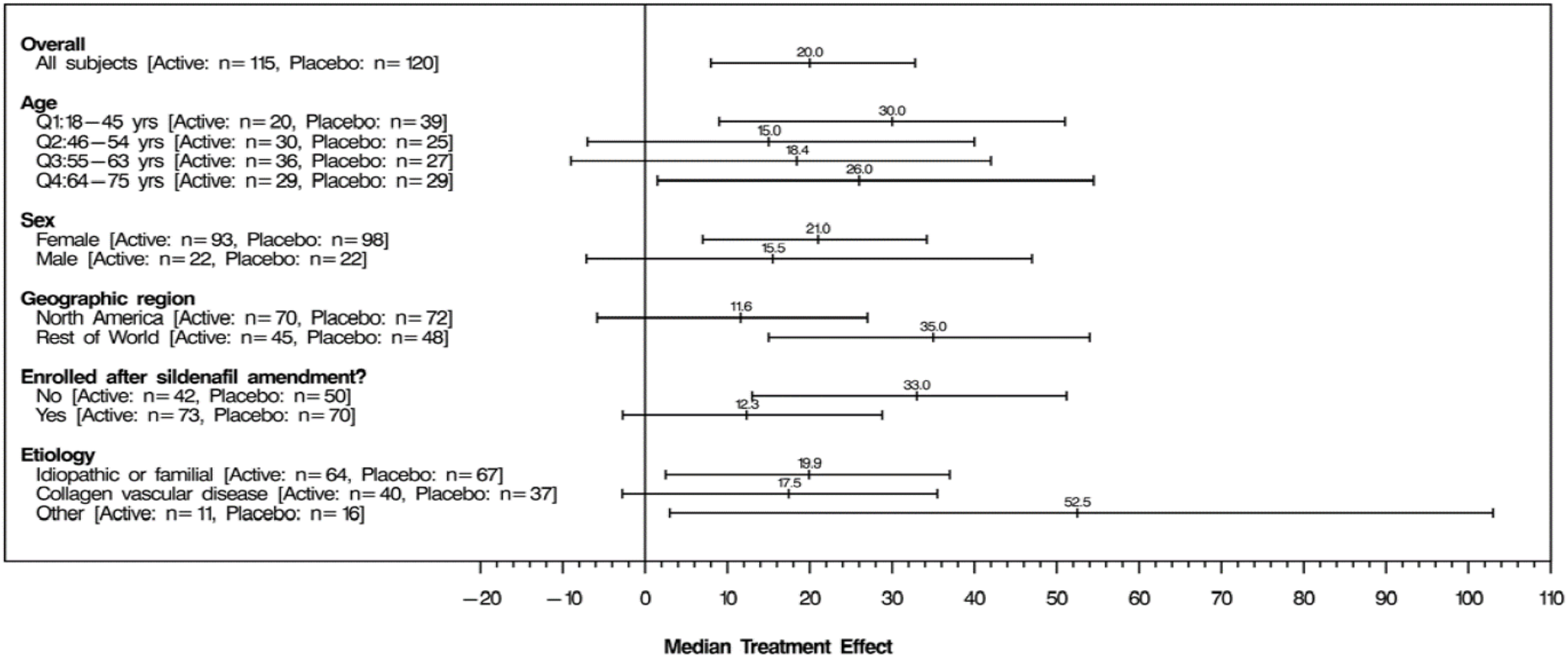
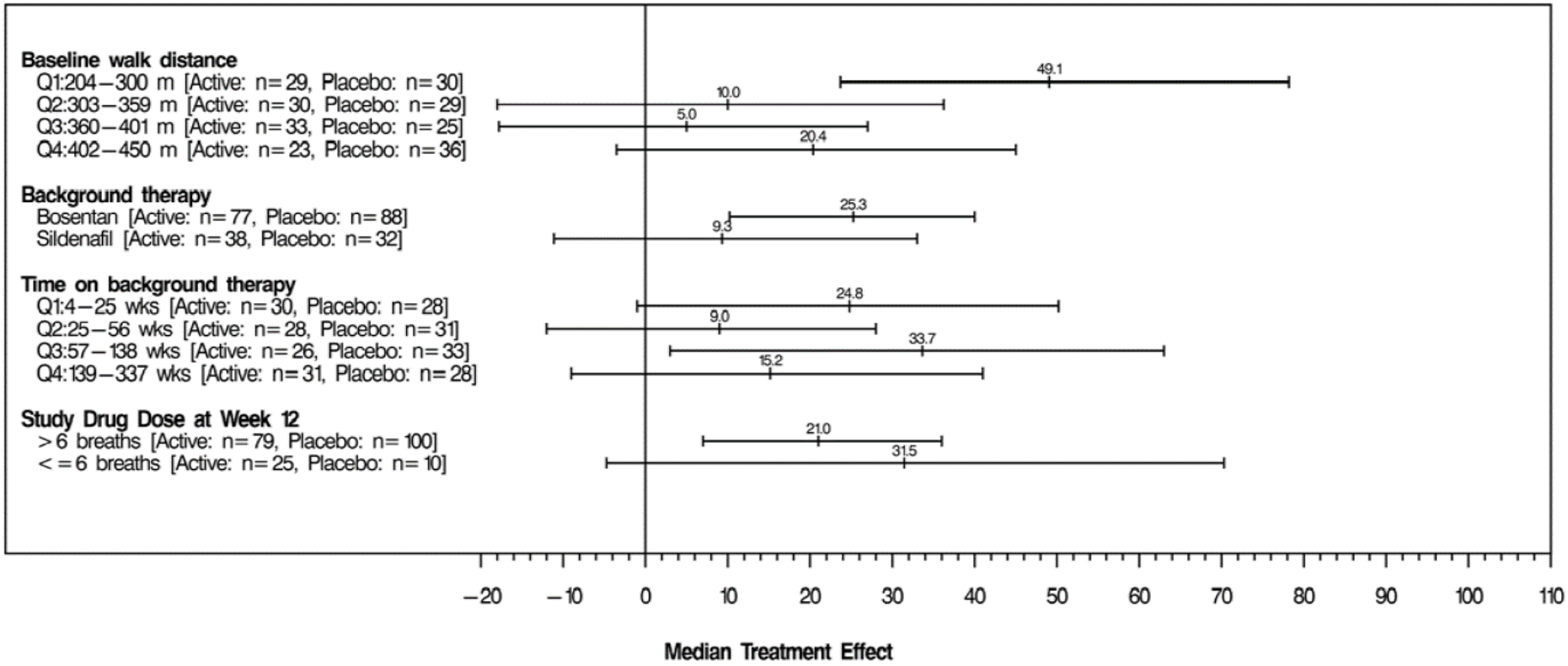


図 2.7.6.6-1　ピーク時 6 分間歩行距離の変化量のサブグループ解析結果（ITT［欠測値を補完］、12 週時）（続き）



Source：資料番号 5.3.5.1.1 Figure 11.4.2.8 を改変

2.7.6.6.2.2.1.3 Per protocol 解析

PP を対象に、ITT と同じ方法で解析した場合の 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.6-12 に示した。

PP における両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+17.0 m［3.3 - 31.0 m］であり、ITT の場合と同様に、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0037）。

表 2.7.6.6-12 ピーク時 6 分間歩行距離の変化量の要約

（PP［欠測値を補完］、12 週時）

Time Period	Median 6MWD (meters)	
	Inhaled Treprostinil n = 97	Placebo n = 100
Baseline	359	359
Change at Week 12	+21.6	+5.9
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	+17.0 (3.3, 31.0)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.1.2

2.7.6.6.2.2.1.4 治験実施計画書からの重要な逸脱を考慮した解析

治験実施計画書からの重要な逸脱による影響を考慮した場合の 12 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.6-13 に示した。

6 分間歩行距離に関する重要な逸脱があった被験者 2 例（2.7.6.6.2.1.2.3 項参照）による主要エンドポイントへの影響を評価するため、それぞれ以下の通りにデータの取扱いを変更し、ITT と同じ方法で追加解析を実施した。MD-711 群の 1 例（被験者番号 [redacted] ：治験を一旦中止後に再開）は治験再開時点で割付後 3 ヵ月超であったため、治験薬投与 1 日目における治験薬投与中止例とした。プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted] ：ベースライン時の 6 分間歩行距離が 470 m のため選択基準（4）に抵触）はベースライン時の 6 分間歩行距離を事実通りに 470 m とした。

追加解析における両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+20.0 m［8.0 - 33.0 m］であり、ITT の場合と同様に、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0004）。

表 2.7.6.6-13　ピーク時 6 分間歩行距離の変化量の要約
（ITT［欠測値を補完（治験実施計画書からの重要な逸脱の影響を考慮）］、12 週時）

Time Period	Median 6MWD (meters)	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120
Baseline	359	361
Week 12	+20.0	+3.0
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	+20.0 (8.0, 33.0)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.1.3

2.7.6.6.2.2.2　副次エンドポイント

2.7.6.6.2.2.2.1　臨床症状悪化までの時間

臨床症状悪化の集計結果を表 2.7.6.6-14 に示した。また、臨床症状悪化までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.6-2 に示した。

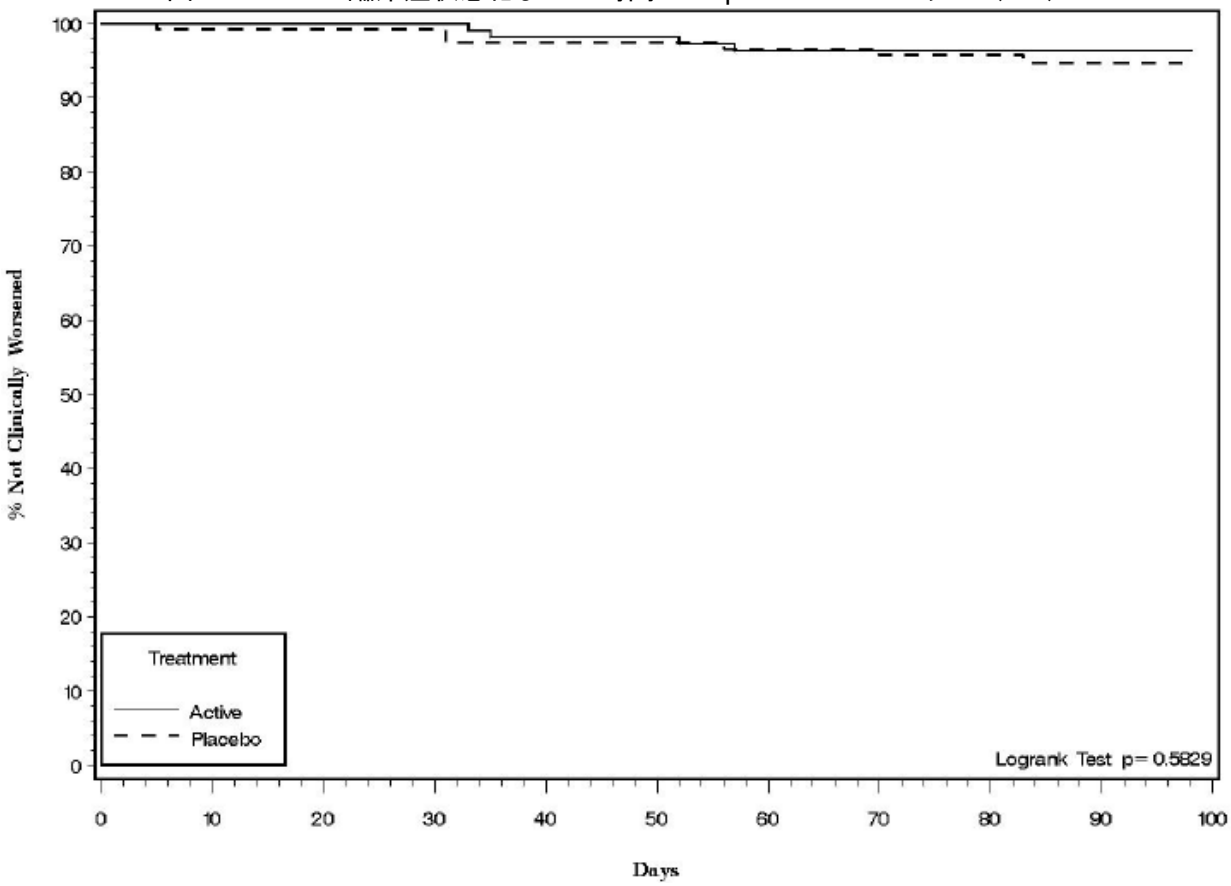
割付け後に臨床症状悪化が認められた被験者は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 4 例および 6 例であった。臨床症状悪化までの時間において、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（ログランク検定、p=0.5829）。

表 2.7.6.6-14　臨床症状悪化の集計（ITT、12 週時）

Category	Clinical Worsening n (%)	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120
No Clinical Worsening	111 (97)	114 (95)
Clinical Worsening	4 (3)	6 (5)
Death	0 (0)	1 (<1)
Transplantation	0 (0)	0 (0)
Initiation of Approved PAH Therapy	0 (0)	0 (0)
Hospitalization for PAH	4 (3)	5 (4)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.1

図 2.7.6.6-2 臨床症状悪化までの時間の Kaplan-Meier プロット（ITT）



Source：資料番号 5.3.5.1.1 Figure 11.4.1.2.1

2.7.6.6.2.2.2.2 Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量

ベースライン時、1 日目、6 週時および 12 週時における Borg 呼吸困難スコアの中央値を表 2.7.6.6-15 に、ベースライン時からの変化量の平均値を表 2.7.6.6-16 に示した。

ベースライン時の Borg 呼吸困難スコアの中央値は、MD-711 群、プラセボ群ともに 3.0 であった。

12 週時における Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は 0.0［−0.5 - 0.0］であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定、p=0.623）。

表 2.7.6.6-15 Borg 呼吸困難スコアの中央値
（ITT［欠測値を補完］、ベースライン時、1 日目、6 週時、12 週時）

Time Period	Median Score (Range)	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 119
Baseline	3.0	3.0
Day 1	3.0	3.0
Week 6	3.0	3.0
Week 12	3.0	4.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.2-1

表 2.7.6.6-16 Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量の平均値
（ITT［欠測値を補完］、1 日目、6 週時、12 週時）

Time Period	Mean Change from Baseline	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 119
Day 1	-0.20	-0.05
Week 6	-0.10	-0.05
Week 12	0.00	0.00

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.2-2

2.7.6.6.2.2.2.3 NYHA 心機能分類の変化

ベースライン時および 12 週時における NYHA 心機能分類の集計結果を表 2.7.6.6-17 に示した。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は、両群ともに III 度の被験者が大半であり、III 度の被験者の割合は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 97.4%（112/115 例）および 98.3%（118/120 例）であった。残りの被験者は IV 度であった。

12 週時の NYHA 心機能分類は、III 度の被験者の割合がベースライン時に比して減少し、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 76.5%（88/115 例）および 77.5%（93/120 例）であった。ベースライン時に III 度であった被験者のうち、12 週時に II 度に改善した被験者は、両群ともに 22 例であり、IV 度に悪化した被験者は両群ともに少数で、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 4 例および 5 例であった。

12 週時における NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化において、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定、p=0.807）。

表 2.7.6.6-17　NYHA 心機能分類の集計（ITT［欠測値を補完］、ベースライン時、12 週時）

New York Heart Association Functional Classification (NYHA)	Treatment (n Baseline/ n Week 12)	
	Inhaled TRE n = 115	Placebo n = 120
I	0/0	0/0
II	0/22	0/22
III	112/88	118/93
IV	3/5	2/5

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.3

2.7.6.6.2.2.2.4　12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.6-18 に示した。また、欠測値を補完せずに追加解析した結果を表 2.7.6.6-19 に示した。

12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の中央値（最小値‐最大値）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ+12.4 m（−231‐150 m）および+0.8 m（−220‐186 m）であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+13.7 m［4.0‐24.8 m］であり、MD-711 群のトラフ時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.0066）。

トラフ時 6 分間歩行距離は欠測値が多く、主な欠測理由は、6 分間歩行試験の実施を忘れたためまたは 6 分間歩行試験の実施時間が治験実施計画書の規定（直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後、かつボセンタン投与後 3〜5 時間またはシルデナフィル投与後 30〜120 分）を外れたためであった。そこで、トラフ時 6 分間歩行距離の解析に対する欠測値補完の影響を確認するため、MD-711 群およびプラセボ群のそれぞれ 38.3%（44/115 例）および 39.2%（47/120 例）の欠測が生じた被験者を除いた、それぞれ 71 例および 73 例を対象に追加解析した。追加解析時の両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+29.0 m［13.0‐44.0 m］であり、欠測値を補完した場合と同様に、MD-711 群のトラフ時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.00013）。

表 2.7.6.6-18　トラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約
（ITT［欠測値を補完］、12 週時）

Time Period	Median 6MWD (meters)	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120
Baseline	359	361
Change at Week 12	+12.4	+0.8
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	+13.7 (4.0, 24.8)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.4-1

表 2.7.6.6-19　トラフ時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約
（ITT［欠測値を補完せず］、12 週時）

Time Period	Median 6MWD (meters)	
	Inhaled Treprostinil n = 71	Placebo n = 73
Baseline	347	343
Change at Week 12	+36.8	0.0
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	+29.0 (13.0, 44.0)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.4-2

2.7.6.6.2.2.5　6 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

6 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.6-20 に示した。

6 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の中央値（最小値 - 最大値）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ+21.6 m（−197 - 133 m）および+3.0 m（−202 - 120 m）であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+18.5 m［8.5 - 28.3 m］であり、MD-711 群のピーク時 6 分間歩行距離はプラセボ群に比して統計学的に有意に延長した（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.00014）。

表 2.7.6.6-20 ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約
（ITT［欠測値を補完］、6 週時）

Time Period	Median 6MWD (meters)	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120
Baseline	359	361
Change at Week 6	+21.6	+3.0
H-L Treatment Effect Estimate(95% CI)	+18.5 (8.5, 28.3)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.5

2.7.6.6.2.2.6 QOL（MLWHF）スコアのベースライン時からの変化量

12 週時における QOL（MLWHF）スコアのプラセボ補正後のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値を表 2.7.6.6-21 に示した。

12 週時の Global Score、Physical Dimension Score および Emotional Dimension Score のプラセボ補正後のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）はそれぞれ−4.0［−8.0 - 0.0］、−2.0［−3.0 - 0.0］および−1.0［−2.0 - 0.0］であった。MD-711 群における Global Score および Physical Dimension Score にはプラセボ群に比して統計学的に有意な低下が認められたが、Emotional Dimension Score に統計学的な有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定、それぞれ p=0.027、p=0.037 および p=0.173）。

表 2.7.6.6-21 QOL（MLWHF）スコアのプラセボ補正後のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）
（ITT［欠測値を補完］、12 週時）

Quality of Life	Median Placebo Corrected Change in QOL Assessments from Baseline (with 95% CI) (n = 235)
Global Score	-4.0 (-8.0, 0.0)
Physical Dimension Score	-2.0 (-3.0, 0.0)
Emotional Dimension Score	-1.0 (-2.0, 0.0)

Median Placebo Corrected Change in QOL Assessments from Baseline（with 95% CI）：プラセボ補正後のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.6

2.7.6.6.2.2.7 PAH の徴候・症状の変化

6 週時および 12 週時における PAH の徴候・症状の合計スコアのベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.6-22 に、12 週時における PAH の徴候・症状別のベースライン時からの変化の要約を表 2.7.6.6-23 に示した。

6 週時および 12 週時の合計スコアならびに 12 週時の PAH の徴候・症状別のベースライン時からの変化において、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.6-22 PAH の徴候・症状の合計スコアのベースライン時からの変化量の要約
（ITT［欠測値を補完］、6 週時、12 週時）

Time Period	Median Change from Baseline	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120
Week 6	0.0	0.0
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	0.0 (-1.00, 0.00)	
Week 12	0.0	0.0
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	0.0 (0.00, +1.00)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95% 信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.7-1

表 2.7.6.6-23　PAH の徴候・症状別のベースライン時からの変化の要約
（ITT［欠測値を補完せず］、12 週時）

Pulmonary Hypertension Signs and Symptoms	Summary of Signs and Symptoms at Week 12 n = Treprostinil / n = Placebo 102/111		
	New Onset of Sign/Symptom	No Change in Sign/Symptom	Resolution of Sign/Symptom
Loud P2 sound	5/5	92/97	5/9
Right ventricular S3 sound	2/4	94/104	6/3
Right ventricular S4 sound	4/3	93/96	5/12
Right ventricular heave	9/5	80/90	13/16
Murmur of tricuspid insufficiency	14/9	80/86	8/16
Murmur of pulmonic insufficiency	0/2	98/108	4/1
Hepatomegaly	1/6	100/99	1/6
Jugular venous distension at 45 degrees	7/14	78/82	17/15
Edema	11/13	79/93	12/5
Ascites	1/1	100/109	1/1
Dyspnea	4/1	97/107	1/3
Orthopnea	4/7	91/93	7/11
Dizziness	16/15	67/76	19/20
Syncope	1/1	97/108	4/2
Chest pain	8/12	83/86	11/13
Palpitations	6/8	75/84	21/19
Fatigue	17/6	71/87	14/18

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.7-2

2.7.6.6.2.2.2.8　1 日目におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

1 日目におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.6-24 に示した。

1 日目におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の中央値（最小値 - 最大値）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ+6.6 m（−152 - 105 m）および+3.0 m（−100 - 108 m）であった。両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は+6.0 m［−1.2 - 14.0 m］であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（ノンパラメトリック ANCOVA、p=0.101）。

表 2.7.6.6-24　ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約
（ITT［欠測値を補完せず］）、1 日目）

Time Period	Median 6MWD (meters)	
	Inhaled Treprostinil n = 115	Placebo n = 120
Baseline	359	361
Change at Day 1	+6.6	+3.0
H-L Treatment Effect Estimate (95% CI)	+6.0 (-1.2, 14.0)	

H-L Treatment Effect Estimate（95% CI）：両群間の差の中央値（両側 95%信頼区間）（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.2.8

2.7.6.6.2.2.3　その他のエンドポイント

2.7.6.6.2.2.3.1　NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量

6 週時および 12 週時における NT-proBNP 濃度の要約を表 2.7.6.6-25 に示した。

NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化が解析可能であった検体の割合は、6 週時および 12 週時でそれぞれ 73.6%（173/235 例）および 66.0%（155/235 例）であった。欠測理由は、被験者が治験中止したためまたは検体の取り扱いおよび保存方法を誤ったためであった。

NT-proBNP 濃度のベースライン時からの変化量の両群間の差の中央値［両側 95%信頼区間］（Hodges-Lehmann 推定値）は、6 週時および 12 週時でそれぞれ−159 pg/mL［−299 - −64.0 pg/mL］および−187 pg/mL［−333 - −64.0 pg/mL］であり、いずれの評価時点においても両群間に統計学的に有意な低下が認められ、MD-711 の投与と NT-proBNP 濃度の低下が関連することが示唆された（Wilcoxon 順位和検定、それぞれ p＝0.0003 および p＝0.0014）。

表 2.7.6.6-25　NT-proBNP 濃度の要約
（ITT［欠測値を補完せず］、6 週時、12 週時）

Time Period (n treprostinil / n placebo)	Pro-BNP, n-terminal Median Concentration (pg/mL)		H-L Median Placebo Corrected Change from Baseline (pg/mL; p-value)
	Inhaled Treprostinil	Placebo	
Baseline (86/87)	602	690	-----
Week 6 (86/87)	382	729	-159 (p = 0.0003)
Baseline (73/82)	593	670	-----
Week 12 (73/82)	377	757	-187 (p = 0.0014)

H-L Median Placebo Corrected Change from Baseline：両群間の差の中央値（Hodges-Lehmann 推定値）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11.4.1.3.1

2.7.6.6.2.3 安全性

2.7.6.6.2.3.1 治験薬の曝露量

治験薬の最大投与量の分布を表 2.7.6.6-26 に、治験薬の最大投与量および最大 1 回投与量到達までの日数の平均値を表 2.7.6.6-27 に、12 週時における治験薬の 1 回投与量の分布を表 2.7.6.6-28 に示した。

MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）において、治験薬の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は、それぞれ 78%（90/115 例）および 88%（106/120 例）であり、最大 1 回投与量到達までの日数（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 23 ± 18 日および 22 ± 17 日であった。また、12 週時まで治験を継続していた被験者のうち治験薬の 1 回投与量が 9 吸入であった被験者割合は、それぞれ 72%（75/104 例）および 87%（96/110 例）であった。

表 2.7.6.6-26 治験薬の最大投与量の分布（安全性解析対象集団）

Maximum Dose Inhaled (Breaths)	Number of Patients n (%)	
	Inhaled TRE (n= 115)	Placebo (n=120)
3	3 (3)	3 (3)
4	2 (2)	0 (0)
5	1 (<1)	0 (0)
6	13 (11)	9 (8)
7	2 (2)	1 (<1)
8	1 (<1)	0 (0)
9	90 (78)	106 (88)
12	3 (3)	1 (<1)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.1-1

表 2.7.6.6-27 治験薬の最大投与量[a]および最大 1 回投与量到達までの日数の平均値（安全性解析対象集団）

Dosing Parameter	Number of Patients n (%)	
	Inhaled TRE (n= 115)	Placebo (n=120)
Mean Maximum Dose Achieved mcg	50 ± 10	52 ± 7
Time to Maximum Dose Mean Day ± SD	23 ± 18	22 ± 17

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.1-2

表 2.7.6.6-28 治験薬の 1 回投与量の分布（安全性解析対象集団、12 週時）

Dose Level at Week 12 (Number of Breaths)*	**Inhaled TRE (n= 104)**	**Placebo (n=110)**
2	2 (2)	0
3	4 (4)	2 (2)
4	1 (<1)	0
5	2 (2)	0
6	16 (15)	8 (7)
7	1 (<1)	2 (2)
8	1 (<1)	1 (<1)
9	**75 (72)**	**96 (87)**
12	2 (2)	1 (<1)

* 6mcg inhaled treprostinil/breath
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.1-3

2.7.6.6.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.6-29 に示した。

有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 87.8%（101/115 例）および 83.3%（100/120 例）であった。副作用（治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」または「関連あるかもしれない」）の発現率は、それぞれ 76.5%（88/115 例）および 54.2%（65/120 例）であった。

死亡の発現率は、それぞれ 0.0%（0/115 例）および 0.8%（1/120 例）、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 7.8%（9/115 例）および 10.8%（13/120 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率

は、それぞれ 6.1%（7/115 例）および 3.3%（4/120 例）、重度の有害事象の発現率は、それぞれ 13.0%（15/115 例）および 15.8%（19/120 例）であった。

表 2.7.6.6-29　有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	MD-711 群 (115 例)		プラセボ群 (120 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	101	(87.8)	100	(83.3)
副作用	88	(76.5)	65	(54.2)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)
重篤な有害事象	9	(7.8)	13	(10.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7	(6.1)	4	(3.3)
重度の有害事象	15	(13.0)	19	(15.8)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.2.2-1、Table 12.2.2-2、Table 12.2.2-3、12.3.1.1、Table 12.3.1.2-1、Table 12.3.1.3.2-1 より作成

2.7.6.6.2.3.3　比較的よく見られる有害事象

有害事象のうち、MD-711 群における発現率が 3%以上かつプラセボ群より高値であった事象の集計結果を表 2.7.6.6-30 に示した。また、有害事象の全集計結果を付表 2.7.6.6-1 に示した。

MD-711 群における発現率が 3%以上かつプラセボ群より高値であった有害事象のうち、MD-711 群における発現率が 10%以上であった有害事象は、咳嗽（MD-711 群 53.9%［62/115 例］、プラセボ群 29.2%［35/120 例］、以下同順）、頭痛（40.9%［47/115 例］、21.7%［26/120 例］）、悪心（19.1%［22/115 例］、10.8%［13/120 例］）、浮動性めまい（15.7%［18/115 例］、15.0%［18/120 例］）、潮紅（14.8%［17/115 例］、0.8%［1/120 例］）、咽喉刺激感（13.9%［16/115 例］、8.3%［10/120 例］）および口腔咽頭痛（11.3%［13/115 例］、5.8%［7/120 例］）であった。

MD-711 群で高頻度に認められた有害事象は、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも報告されている事象（頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅）または投与経路に関連する可能性がある有害事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛）であった。

表 2.7.6.6-30 MD-711 群における発現率が 3%以上かつプラセボ群より高値であった有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	101	(87.8)	100	(83.3)
咳嗽	62	(53.9)	35	(29.2)
頭痛	47	(40.9)	26	(21.7)
悪心	22	(19.1)	13	(10.8)
浮動性めまい	18	(15.7)	18	(15.0)
潮紅	17	(14.8)	1	(0.8)
咽喉刺激感	16	(13.9)	10	(8.3)
口腔咽頭痛	13	(11.3)	7	(5.8)
下痢	11	(9.6)	9	(7.5)
胸部不快感	7	(6.1)	4	(3.3)
失神	7	(6.1)	1	(0.8)
顎痛	6	(5.2)	5	(4.2)
鼻出血	6	(5.2)	2	(1.7)
四肢痛	5	(4.3)	4	(3.3)
下気道感染	5	(4.3)	1	(0.8)
尿路感染	5	(4.3)	1	(0.8)
胸痛	4	(3.5)	3	(2.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE302（1）を改変

2.7.6.6.2.3.4 比較的よく見られる副作用

副作用のうち、MD-711 群における発現率が 3%以上かつプラセボ群より高値であった副作用の集計結果を表 2.7.6.6-31 に示した。また、副作用の全集計結果を付表 2.7.6.6-2 に示した。

MD-711 群における発現率が 3%以上かつプラセボ群より高値であった副作用のうち、MD-711 群における発現率が 10%以上であった事象は、咳嗽（MD-711 群 51.3%［59 例］、プラセボ群 23.3%［28 例］、以下同順）、頭痛（33.9%［39/115 例］、17.5%［21/120 例］）、浮動性めまい（14.8%［17/115 例］、10.8%［13/120 例］）、悪心（14.8%［17/115 例］、5.0%［6/120 例］）、潮紅（14.8%［17/115 例］、0.8%［1/120 例］）、咽喉刺激感（13.9%［16/115 例］、7.5%［9/120 例］）および口腔咽頭痛（11.3%［13/115 例］、4.2%［5/120 例］）であった。

表 2.7.6.6-31　MD-711 群における発現率が 3%以上かつプラセボ群より高値であった副作用の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	副作用			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	88	(76.5)	65	(54.2)
咳嗽	59	(51.3)	28	(23.3)
頭痛	39	(33.9)	21	(17.5)
浮動性めまい	17	(14.8)	13	(10.8)
悪心	17	(14.8)	6	(5.0)
潮紅	17	(14.8)	1	(0.8)
咽喉刺激感	16	(13.9)	9	(7.5)
口腔咽頭痛	13	(11.3)	5	(4.2)
下痢	8	(7.0)	3	(2.5)
胸部不快感	7	(6.1)	2	(1.7)
顎痛	6	(5.2)	5	(4.2)
疲労	6	(5.2)	4	(3.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE302（2）を改変

2.7.6.6.2.3.5　重症度別の有害事象

重度の有害事象のうち、MD-711 群における発現例数が 2 例以上かつプラセボ群より多かった重度の事象の集計結果を表 2.7.6.6-32 に示した。

表 2.7.6.6-32　MD-711 群における発現例数が 2 例以上かつプラセボ群より多かった重度の有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	重度の有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	15	(13.0)	19	(15.8)
頭痛	3	(2.6)	2	(1.7)
失神	3	(2.6)	0	(0.0)
腹痛	2	(1.7)	0	(0.0)
胸痛	2	(1.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE305 を改変

2.7.6.6.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

2.7.6.6.2.3.6.1 死亡

死亡例における全有害事象一覧を表 2.7.6.6-33 に示した。また、死亡例に関する詳細な叙述を付表 2.7.6.6-3 に示した。

死亡例はプラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]、突然死）であり、治験薬投与 5 日目に認められた。本死亡と治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.6.6-33 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰
プラセボ群 (n=120)	[redacted]	女性	3[redacted]	突然死 (SUDDEN DEATH)	3吸入	5	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	死亡

用語辞書：MedDRA/J v24 0
中止理由が「死亡」であった被験者における治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)を対象とした
a：1日の途中で1回量が変更された場合、同日内の最大の1回量を表示した
b：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
c：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE301 を改変

2.7.6.6.2.3.6.2 その他の重篤な有害事象

死亡を除く重篤な有害事象のうち、MD-711 群に 1 例以上認められた重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.6.6-34 に、重篤な副作用の全集計結果を表 2.7.6.6-35 に、死亡を除く重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.6-36 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.6-4 に、死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述を付表 2.7.6.6-5 に示した。

死亡を除く重篤な有害事象の発現例数は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 9/115 例および 12/120 例であった。認められた死亡を除く重篤な有害事象は、MD-711 群では、肺動脈性肺高血圧症（3 例）、失神（2 例）ならびに腹痛、貧血、糖尿病、下痢、胃潰瘍および右室不全（各 1 例）であった。このうち、肺動脈性肺高血圧症および貧血（各 1 例）ならびに腹痛および下痢（各 1 例）は、それぞれ同一被験者に発現した。プラセボ群では、肺動脈性肺高血圧症（2 例）ならびに気管支炎、肺性心、胆石症、うっ血性心不全、不安、胃腸出血、水分過負荷、頭痛、失神、低血圧、筋骨格系胸痛、心房粗動、背部痛、血尿、血中カリウム増加、蜂巣炎および鉄欠乏性貧血（各 1 例）であった。不安および胃腸出血（各 1 例）、頭痛、失神および低血圧（各 1 例）、肺動脈性肺高血圧症および心房粗動（各 1 例）、背部痛、血尿および血中カリウム増加（各 1 例）ならびに蜂巣炎および鉄欠乏性貧血（各 1 例）は、それぞれ同一の被験者に発現した。また、肺動脈性肺高血圧症および失神を除く事象は、プラセボ群にのみ認められた。

死亡を除く重篤な副作用の発現頻度は低く、発現した事象に明らかな特徴は認められなかった。

表 2.7.6.6-34　MD-711 群に 1 例以上発現した、死亡を除く重篤な有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	重篤な有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	9	(7.8)	12	(10.0)
肺動脈性肺高血圧症	3	(2.6)	2	(1.7)
失神	2	(1.7)	1	(0.8)
腹痛	1	(0.9)	0	(0.0)
貧血	1	(0.9)	0	(0.0)
糖尿病	1	(0.9)	0	(0.0)
下痢	1	(0.9)	0	(0.0)
胃潰瘍	1	(0.9)	0	(0.0)
右室不全	1	(0.9)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE303 を改変

表 2.7.6.6-35　死亡を除く重篤な全副作用の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	重篤な副作用			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	4	(3.5)	1	(0.8)
肺動脈性肺高血圧症	2	(1.7)	0	(0.0)
腹痛	1	(0.9)	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)
下痢	1	(0.9)	0	(0.0)
失神	1	(0.9)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.3.1.2-2 を改変

表 2.7.6.6-36 死亡を除く重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
MD-711群 (n=115)	[redacted]	女性	6[redacted]	失神 (SYNCOPE)	9吸入	33	2	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	41	5	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	65	4	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	6吸入	72	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	Recovered but residual effect(s) persist
	[redacted]	女性	5[redacted]	失神 (SYNCOPE)	6吸入	32	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	胃潰瘍 (GASTRIC ULCER)	4吸入	17	12	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	下痢 (DIARRHEA)	9吸入	36	41	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	回復
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	9吸入	66	58	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	9吸入	52	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	47	22	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中止	なし	Recovered but residual effect(s) persist
	[redacted]	女性	5[redacted]	右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	6吸入	35	7	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	糖尿病 (DIABETES MELLITUS)	9吸入	83	-	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	貧血 (ANEMIA)	6吸入	43	4	関連なし	中等度	重篤	投与中断	あり	回復
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	57	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	Recovered but residual effect(s) persist

表 2.7.6.6-36 死亡を除く重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
プラセボ群 (n=120)	[redacted]	女性	5[redacted]	気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	37	13	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺性心 (WORSENING COR PULMONALE)	9吸入	83	23	関連なし	重度	重篤	不変	あり	未回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	胆石症 (HOSPTALIZATION FOR GALLSTONES)	9吸入	46	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	0吸入	50	8	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断	あり	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	不安 (ANXIETY ATTACK)	5吸入	35	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
				胃腸出血 (GI BLEED)	9吸入	79	8	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	7吸入	31	8	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	9吸入	100	17	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9吸入	84	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	死亡
	[redacted]	男性	3[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	-	54	8	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	回復
				失神 (SYNCOPAL EPISODE)	-	54	8	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	回復
				低血圧 (HYPOTENSION)	-	56	6	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	筋骨格系胸痛 (MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN)	6吸入	31	6	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	未回復

表 2.7.6.6-36 死亡を除く重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
プラセボ群 (n=120)	[redacted]	男性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	47	154	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	回復
				心房粗動 (TACHYCARDIAL ATRIAL FLUTTER)	9吸入	80	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	背部痛 (BACK PAIN)	9吸入	29	7	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	回復
				血尿 (HAEMATURIA)	9吸入	29	7	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	回復
				血中カリウム増加 (RAISED POTASSIUM LEVEL 62MMOL)	9吸入	44	4	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	突然死 (SUDDEN DEATH)	3吸入	5	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	蜂巣炎 (LEFT LOWER EXTREMITY CELLULITIES PAIN SWELLING HOT)	3吸入	10	25	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
				鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA SECONDARY TO BLOOD LOSS CHRONIC)	9吸入	65	120	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復

用語辞書：MedDRA/J v24.0

重篤な有害事象が発現した被験者における治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)を対象とした

a：1日の途中で1回量が変更された場合、同日内の最大の1回量を表示した

b：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

c：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

d：カットオフ時点(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)のデータに基づき、非盲検長期継続投与試験に移行後の処置を含む

e：転帰が判別不明または欠測の場合、「.」とした

-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE302 を改変

2.7.6.6.2.3.7 その他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.3.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.6-37 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（発現件数）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 7 例（14 件）および 4 例（6 件）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象には、比較的よく見られる有害事象である、咳嗽、頭痛、悪心、喉の不快感に関連する事象および疲労が含まれていた。なお、MD-711 群の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）における頭痛および喀血の治験薬に対する処置については、「投与中止」として報告されなかったものの、治験の中止理由は、これらの有害事象であった。

重篤な有害事象と判断された治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

重度の治験薬の投与中止に至った有害事象は、MD-711 群では疲労（2 例）ならびに無力症、中耳炎、失神、頭痛および喀血（各 1 例）、プラセボ群では咳嗽、疲労、呼吸困難および倦怠感（各 1 例）であった。MD-711 群の悪心、頭痛、咳嗽、呼吸困難および胸部不快感（各 1 例）ならびにプラセボ群の咽喉刺激感および嚥下障害（各 1 例）は中等度であり、その他の事象は軽度であった。

表 2.7.6.6-37　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰
MD-711群 (n=115)	[redacted]	女性	4[redacted]	咳嗽 (COUGH)	6吸入	14	18	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	回復
				疲労 (FATIGUE)	6吸入	14	18	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中止	なし	未回復
				頭痛 (HEADACHE)	6吸入	14	18	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	回復
				悪心 (NAUSEA)	6吸入	14	18	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	無力症 (WEAKNESS)	6吸入	3	6	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	なし	回復
				疲労 (FATIGUE)	6吸入	3	6	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	なし	回復
				中耳炎 (HEAD FEELS FOGGY)	6吸入	4	5	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	なし	回復
				失神 (NEARSYNCOPE)	6吸入	4	5	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	喘鳴 (WHEEZE)	4吸入	49	9	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	あり	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	呼吸困難 (FELT UNABLE TO GET AIR WHEN USING BIPAP)	3吸入	33	1	おそらく関連なし	中等度	非重篤	投与中止	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (WORSENING HEADACHES)	9吸入	46	5	関連あるかもしれない	重度	非重篤	用量調節	なし	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	喀血 (HEMOPTYSIA BLOOD REFLUX)	6吸入	9	1	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中断	なし	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	3吸入	1	25	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	回復
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3吸入	1	25	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	あり	回復

表 2.7.6.6-37　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰
プラセボ群 (n=120)	[redacted]	女性	4[redacted]	咳嗽 (WORSENING COUGH)	-	18	1	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中止	なし	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	疲労 (WORSENED FATIGUE)	2吸入	4	11	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	なし	Recovered but residual effect(s) persist
				呼吸困難 (WORSENED DYSPNEA)	1吸入	9	6	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中止	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	嚥下障害 (DIFFICULT TO SWALLOW)	6吸入	13	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	回復
				咽喉刺激感 (BURNING SENSATIONS IN THE THROAT PROBLEMS BY SWALLOWING)	6吸入	13	4	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	倦怠感 (SICKNESS)	3吸入	37	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中止	なし	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

a：1 日の途中で 1 回量が変更された場合、同日内の最大の 1 回量を表示した。

b：有害事象発現日−投与開始日+1

c：有害事象回復日または転帰確認日−有害事象発現日+1

-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE303、資料番号 5.3.7.2.5 Appendix 16.2.7.3 より作成

2.7.6.6.2.3.7.2 失神

有害事象として報告された失神の一覧を表 2.7.6.6-38 に示した。

失神の発現例数（発現件数）は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 7 例（10 件）および 1 例（1 件）と少数であったものの、MD-711 群における発現例数がプラセボ群に比して多かった。MD-711 群の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）については、症例報告書に「失神寸前（Near syncope）」と記載されていたことから、おそらく浮動性めまいであったと考えられた。

重篤な失神は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）、および 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた。被験者番号[redacted]は原疾患の悪化のため治験を中止し、エポプロステノールナトリウム（フローラン®）による治療が開始された。

失神が発現した被験者の大半は治験薬の投与を継続し、失神の再発現は認められなかった。

表 2.7.6.6-38 有害事象として報告された失神の一覧（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰
MD-711群 (n=115)	[redacted]	女性	5[redacted]	失神 (NEARSYNCOPE)	6吸入	4	5	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	なし	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	失神 (SYNCOPE)	9吸入	33	2	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	41	5	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	65	4	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	6吸入	72	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	Recovered but residual effect(s) persist
	[redacted]	女性	5[redacted]	失神 (NEAR SYNCOPE)	4吸入	46	1	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	失神 (SYNCOPE)	6吸入	19	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	失神 (SYNCOPE)	6吸入	32	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	失神 (SYNCOPE 2 EPISODES)	6吸入	14	20	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	失神 (COLLAPSED AFTER DIZZY SPELL)	6吸入	56	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
プラセボ群 (n=120)	[redacted]	男性	3[redacted]	失神 (SYNCOPAL EPISODE)	-	54	8	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を対象とした。

a：1 日の途中で 1 回量が変更された場合、同日内の最大の 1 回量を表示した。

b：有害事象発現日−投与開始日+1

c：有害事象回復日または転帰確認日−有害事象発現日+1

d：カットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータに基づき、非盲検長期継続投与試験に移行後の処置を含む。

-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE305

2.7.6.6.2.3.8 臨床検査値

MD-711 群における臨床検査値に関連する有害事象の一覧を表 2.7.6.6-39 に、MD-711 群における著しい臨床検査値変動の一覧を表 2.7.6.6-40 に示した。

血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査について、治験薬の投与期間（12 週間）を通して、ベースライン時からの変化量の平均値においては、MD-711 群とプラセボ群の両群間で差異を示唆する変化は認められなかった。個々の測定値を確認したところ、一部の検査値に有害事象または有害事象とは判断されなかった著しい変動が認められたものの、検査値の変動を精査した結果、両群間の差異を示唆する変化ではなかった。

MD-711 群における臨床検査値に関連する有害事象の発現例数（発現件数）は、10 例（12 件）であり、認められた臨床検査値に関連する有害事象は、低カリウム血症（2 例）ならびに肝酵素上昇、白血球減少症、血中乳酸脱水素酵素増加、好中球増加症、高カリウム血症、血中ブドウ糖増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖異常、貧血、鉄欠乏（各 1 例）であった。血中乳酸脱水素酵素増加および好中球増加症（各 1 例）ならびに血中ブドウ糖増加および低カリウム血症（各 1 例）は、それぞれ同一被験者に発現した。臨床検査値に関連する副作用は血中乳酸脱水素酵素増加（1 例）であった。臨床検査値に関連する重篤な有害事象は、1 例（貧血）に認められ、臨床検査値に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。肝酵素上昇、血中カリウム減少、血中ブドウ糖異常および貧血（各 1 例）は中等度であり、その他の事象は軽度であった。

表 2.7.6.6-39 MD-711 群における臨床検査値目に関連する有害事象の一覧
（安全性解析対象集団）

Subject Number	Adverse Event (Preferred Term)	Intensity/Relationship to Study Drug	Action Taken
[redacted]	肝酵素上昇	Moderate/Unrelated	None
[redacted]	白血球減少症	Mild/ Unrelated	None
[redacted]	血中乳酸脱水素酵素増加	Mild/Possible	None
[redacted]	好中球増加症	Mild/Unrelated	None
[redacted]	低カリウム血症	Mild/Unrelated	None
[redacted]	高カリウム血症	Mild/Unrelated	None
[redacted]	血中ブドウ糖増加	Mild/Unrelated	None
[redacted]	低カリウム血症	Mild/Unrelated	None
[redacted]	血中カリウム減少	Moderate/Unrelated	None
[redacted]	血中ブドウ糖異常	Moderate/Unrelated	None
[redacted]	貧血（重篤）	Moderate/Unrelated	Temporarily Stopped
[redacted]	鉄欠乏	Mild/Unrelated	None

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.4.2.3-1 より作成

表 2.7.6.6-40 MD-711 群における著しい臨床検査値変動の一覧

（安全性解析対象集団、6 週時、12 週時）

Patient Number	Parameter	Baseline	Week 6	Week 12
[redacted]	WBC (Cells x 10^9/L)	8.00	15.80	ND
[redacted]	Potassium (mmol/L)	3.2	3.0	2.5
[redacted]	Potassium (mmol/L)	3.8	3.6	3.0
[redacted]	Bicarbonate (mmol/L)	ND	21.0	15.0
[redacted]	Potassium (mmol/L)	3.3	3.0	4.1
[redacted]	WBC (Cells x 10^9/L)	9.10	15.20	5.10
[redacted]	ALT/AST (IU/L)	24/37	ND/ND	164/195
[redacted]	Potassium (mmol/L)	3.2	ND	2.4
[redacted]	Lymphocytes (Cells x 10^9/L)	0.89	6.91	ND
[redacted]	ALT (IU/L)	78	103	86
[redacted]	Total Bilirubin (mg/dL)	3.8	3.0	5.3

ND：Not Done
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12.4.2.3-2

2.7.6.6.2.3.9 バイタルサイン

各評価時期におけるバイタルサインのベースライン時からの変化量の平均値および異常変動（収縮期血圧の変化量が 15 mmHg 以上、拡張期血圧の変化量が 15 mmHg 以上、脈拍数の変化量が 20 回/分以上）の割合は、MD-711 群とプラセボ群の両群間で大きく異ならなかった。

2.7.6.6.2.3.10 理学的検査

6 週時および 12 週時における理学的検査で認められた、鼻部、咽喉／咽頭部の異常所見の一覧を表 2.7.6.6-41 に示した。

6 週時および 12 週時における理学的検査で、鼻部、咽喉／咽頭部の異常所見が認められた被験者は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 5 例および 8 例であった。両群ともに少数の被験者に口腔咽頭刺激感を示唆する所見が認められた。MD-711 群の 5 例中 4 例の異常所見は、治験薬の投与を中止することなく回復した。1 例の転帰については不明であった。

表 2.7.6.6-41 鼻部、咽喉／咽頭部の異常所見の一覧

（安全性解析対象集団、6 週時、12 週時）

投与群 被験者番号	症例報告書記載名	経過
MD-711群		
[redacted]	左顎下線の小膿瘍	ベースライン時および6週時の検査結果は正常であった。当該事象は12週時に初めて報告され、本治験完了後に移行した海外第III相継続試験[a]の治験薬投与期間中（Visit 2）に正常に戻った。
[redacted]	軽度の鼻出血	当該事象は12週時に初めて報告された。本治験完了後に移行した非盲検長期継続投与試験[a]の治験薬投与期間中（Visit 2からVisit 10まで）に報告はなかった。
[redacted]	吸入後に認められる、咽喉灼熱感および嗄声	当該事象は6週時に初めて報告され、12週時に正常に戻った。
[redacted]	わずかな刺激感、赤み（いずれも咽喉検査）、舌の赤み、触診時の顎痛（いずれも口腔咽頭検査）	当該事象は6週時に初めて報告された。異常は12週時にも残存しており、咽喉検査結果は「刺激感、赤み、乾燥」、口腔咽頭検査結果は「舌の赤み、乾燥」であった。
[redacted]	鼻出血、ワーファリンと関連があり回復済み	当該事象は6週時に初めて報告され、12週時に正常に戻った。
プラセボ群		
[redacted]	嗄声（咽喉検査）、副鼻腔炎（口腔咽頭検査）	当該事象は6週時に初めて報告され、12週時に正常に戻った。本治験完了後に移行した非盲検長期継続投与試験[a]の治験薬投与期間中（Visit 2からVisit 7まで）も正常であった。
[redacted]	右鼻閉（鼻腔検査）、軽度の後鼻漏（咽喉検査）	当該事象は12週時に初めて報告された。本治験完了後に移行した非盲検長期継続投与試験[a]の治験薬投与期間中（Visit 2）に正常に戻った。
[redacted]	嗄声	当該事象は12週時に初めて報告された。その後、検査は実施されなかった。
[redacted]	喉の赤み	当該事象は12週時に初めて報告された。本治験完了後に移行した非盲検長期継続投与試験[a]の治験薬投与期間中（Visit 2）に喉の赤みおよび乳頭のない舌の発赤が観察されたが、Visit 3に正常に戻った。
[redacted]	鼻閉を伴う風邪	当該事象は12週時に初めて報告された。本治験完了後に移行した非盲検長期継続投与試験[a]の治験薬投与期間中（Visit 2）に検査は実施されなかった。
[redacted]	わずかな鼻水を伴う風邪（鼻腔検査）、喉の痛み（咽喉検査）	当該事象は12週時に初めて報告された。本治験完了後に移行した非盲検長期継続投与試験[a]のVisit 2に検査は実施されなかった。Visit 3に検査が実施され、結果は正常であった。Visit 4にセリアック病（症状はVisit 2の翌月に安定）に伴う嚥下障害（口腔咽頭検査）と診断された。
[redacted]	軽度の紅斑（咽喉検査）	当該事象は6週時に初めて報告され、12週時に正常に戻った。本治験完了後に移行した非盲検長期継続投与試験[a]の治験薬投与期間中（Visit 2およびVisit 3）も正常であった。
[redacted]	1ヵ月間にわたる喉の痛み、ただし咽喉検査では紅斑や異常は見られない	当該事象は6週時に初めて報告され、12週時に正常に戻った。

a：本治験の非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）においては、本治験の Visit 5 の検査結果を非盲検長期継続投与試験の Visit 1 の検査結果として用い、被験者を約 3 ヵ月ごとに来院させ、検査を実施した。

2.7.6.6.2.3.11 呼吸機能検査

12 週時における FVC の変化量の中央値は、MD-711 群、プラセボ群ともに 0.0%であり、FEV_1 の変化量の中央値は、MD-711 群およびプラセボ群で、それぞれ 0.0%および−0.5%であった。また、MD-711 群において、治験薬による呼吸機能への悪影響は認められなかった。

2.7.6.6.2.3.12 胸部 X 線検査

12 週時の胸部 X 線検査においてベースライン時からの変化が認められた被験者数（件数）は、MD-711 群、プラセボ群ともに 6 例であった。肺高血圧症の悪化を示す可能性がある心拡大が 4 例（MD-711 群：2 例、プラセボ群：2 例）、肺動脈圧の改善を示す可能性がある肺動脈径の縮小および胸水の出現が各 2 例（MD-711 群：各 1 例、プラセボ群：各 1 例）ならびに心拡大を伴う主肺動脈の拡張が 1 例（MD-711 群：1 例、プラセボ群：0 例）に認められた。その他、MD-711 群では、肺容量のわずかな減少および左肋骨横隔膜角の鈍化の改善、プラセボ群では、左上葉における間質液の出現および腫瘍の拡大が認められた。MD-711 の投与により被験者の安全性に問題が生じる可能性を示唆する変化はなかった。

2.7.6.6.2.3.13 トロポニン T

トロポニン T のベースライン時からの変化を解析することができた被験者の割合は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、6 週時においてそれぞれ 72.2%（83/115 例）および 75.0%（90/120 例）、12 週時においてそれぞれ 67.0%（77/115 例）および 71.7%（86/120 例）であった。欠測理由は、被験者が治験を中止したため、検体のラベル表示を誤ったためまたは検体が凍結保存されなかったためであった。

トロポニン T がベースライン時に比して減少が認められた被験者の割合は、6 週時においてそれぞれ 9.6%（8/83 例）および 4.4%（4/90 例）、12 週時においてそれぞれ 9.1%（7/77 例）および 3.5%（3/86 例）であり、増加が認められた被験者の割合は、6 週時においてそれぞれ 0.0%（0/83 例）および 4.4%（4/90 例）、12 週時において 1.3%（1/77 例）および 4.7%（4/86 例）であった。いずれの評価時期点においても、トロポニン T が変化した被験者は少数であったものの、トロポニン T のベースライン時からの変化量の中央値には MD-711 による治療効果と一致する傾向が認められた（Wilcoxon 順位和検定、それぞれ p=0.042 および 0.062）。

2.7.6.6.3 結論

ベースライン時における人口統計学的特性および PAH の病状は、両群間で大きく異ならなかった。

主要エンドポイントである、12 週時のピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量は、MD-711 群においてプラセボ群に比して統計学的に有意な延長が認められ、結果の頑健性も認められた。主要エンドポイントに関連する副次エンドポイントである、6 週時のピーク時 6 分間歩行距離の変化量は主要エンドポイントと同様の結果であった。12 週時のトラフ時 6 分間歩行距離の変化量に認められた持続的な運動耐容能改善効果は、MD-711 に特有の臨床的意義のある作用であった。有効性の副次エンドポイントである QOL スコアおよびその他のエンドポイントである NT-proBNP 濃度の変化量は、MD-711 の臨床的な有用性を支持する結果であった。その他の副次エンドポイント（臨床症状悪化までの時間、Borg 呼吸困難スコア、NYHA 心機能分類）においてはプラセボ群に比して統計学的に有意な変化は認められなかったものの、その理由は、プラセボ群の被験者の病状が安定した状態で良好に管理されていた

ため、また、他剤併用試験の場合は、薬剤による治療効果を病状悪化に関連するエンドポイントで検出することが困難であるためと考えられた。

有害事象は、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも報告されている事象（頭痛、悪心、浮動性めまい、潮紅）および投与経路に関連する可能性がある有害事象（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭痛）であった。臨床検査値、バイタルサイン、呼吸機能検査および胸部 X 線検査においては、臨床上問題となる変化は認められなかった。

本治験では、PAH 患者を対象に、MD-711 の運動耐容能の改善効果および良好な忍容性が認められた。MD-711 は、PAH 治療にボセンタンまたはシルデナフィルを使用している患者の治療において有益な選択肢になると考えられた。

2.7.6.6.4 付録

付表 2.7.6.6-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	101	(87.8)	100	(83.3)
感染症および寄生虫症	31	(27.0)	38	(31.7)
上気道感染	10	(8.7)	14	(11.7)
下気道感染	5	(4.3)	1	(0.8)
尿路感染	5	(4.3)	1	(0.8)
気管支炎	3	(2.6)	4	(3.3)
上咽頭炎	2	(1.7)	7	(5.8)
副鼻腔炎	2	(1.7)	4	(3.3)
インフルエンザ	1	(0.9)	2	(1.7)
限局性感染	1	(0.9)	0	(0.0)
中耳炎	1	(0.9)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚感染	1	(0.9)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔真菌感染	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.9)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	3	(2.5)
胃腸炎	0	(0.0)	2	(1.7)
肺炎	0	(0.0)	2	(1.7)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.8)
歯膿瘍	0	(0.0)	1	(0.8)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.8)
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）	1	(0.9)	0	(0.0)
上皮内癌	1	(0.9)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	3	(2.6)	1	(0.8)
貧血	1	(0.9)	0	(0.0)
白血球減少症	1	(0.9)	0	(0.0)
好中球増加症	1	(0.9)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.8)
免疫系障害	2	(1.7)	2	(1.7)
過敏症	1	(0.9)	0	(0.0)
複合アレルギー	1	(0.9)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	2	(1.7)
代謝および栄養障害	8	(7.0)	7	(5.8)
食欲減退	3	(2.6)	0	(0.0)
低カリウム血症	2	(1.7)	1	(0.8)
痛風	1	(0.9)	1	(0.8)
糖尿病	1	(0.9)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(0.9)	0	(0.0)
鉄欠乏	1	(0.9)	0	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	3	(2.5)
異常体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)

付表 2.7.6.6-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
水分過負荷	0	(0.0)	1	(0.8)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害	5	(4.3)	5	(4.2)
不眠症	2	(1.7)	2	(1.7)
不安	1	(0.9)	1	(0.8)
うつ病	1	(0.9)	1	(0.8)
睡眠障害	1	(0.9)	1	(0.8)
錯乱状態	1	(0.9)	0	(0.0)
リビドー減退	0	(0.0)	1	(0.8)
神経系障害	60	(52.2)	47	(39.2)
頭痛	47	(40.9)	26	(21.7)
浮動性めまい	18	(15.7)	18	(15.0)
失神	7	(6.1)	1	(0.8)
失神寸前の状態	3	(2.6)	0	(0.0)
味覚不全	2	(1.7)	2	(1.7)
労作性めまい	1	(0.9)	1	(0.8)
錯感覚	1	(0.9)	1	(0.8)
坐骨神経痛	1	(0.9)	1	(0.8)
感覚鈍麻	1	(0.9)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)
粘膜異常感覚	1	(0.9)	0	(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)
足根管症候群	1	(0.9)	0	(0.0)
灼熱感	0	(0.0)	1	(0.8)
粘膜の灼熱感	0	(0.0)	1	(0.8)
頭部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)
嗅覚錯誤	0	(0.0)	1	(0.8)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.8)
傾眠	0	(0.0)	1	(0.8)
振戦	0	(0.0)	1	(0.8)
眼障害	2	(1.7)	1	(0.8)
眼出血	1	(0.9)	0	(0.0)
視力障害	1	(0.9)	0	(0.0)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.8)
耳および迷路障害	1	(0.9)	5	(4.2)
回転性めまい	1	(0.9)	3	(2.5)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.8)
耳不快感	0	(0.0)	1	(0.8)
心臓障害	4	(3.5)	11	(9.2)
動悸	2	(1.7)	7	(5.8)
狭心症	1	(0.9)	1	(0.8)
右室不全	1	(0.9)	0	(0.0)
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.8)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)

付表 2.7.6.6-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
肺性心	0	(0.0)	1	(0.8)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)
血管障害	19	(16.5)	5	(4.2)
潮紅	17	(14.8)	1	(0.8)
低血圧	2	(1.7)	2	(1.7)
蒼白	1	(0.9)	0	(0.0)
ほてり	1	(0.9)	0	(0.0)
顎筋跛行	0	(0.0)	1	(0.8)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80	(69.6)	54	(45.0)
咳嗽	62	(53.9)	35	(29.2)
咽喉刺激感	16	(13.9)	10	(8.3)
口腔咽頭痛	13	(11.3)	7	(5.8)
呼吸困難	9	(7.8)	10	(8.3)
鼻出血	6	(5.2)	2	(1.7)
肺動脈性肺高血圧症	3	(2.6)	2	(1.7)
喀血	3	(2.6)	0	(0.0)
喘鳴	3	(2.6)	0	(0.0)
咽喉乾燥	2	(1.7)	3	(2.5)
湿性咳嗽	1	(0.9)	3	(2.5)
鼻漏	1	(0.9)	1	(0.8)
息詰まり	1	(0.9)	0	(0.0)
咽頭浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.9)	0	(0.0)
咽喉絞扼感	1	(0.9)	0	(0.0)
上気道咳症候群	1	(0.9)	0	(0.0)
発声障害	0	(0.0)	5	(4.2)
鼻閉	0	(0.0)	3	(2.5)
喀痰増加	0	(0.0)	3	(2.5)
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.8)
鼻乾燥	0	(0.0)	1	(0.8)
鼻閉塞	0	(0.0)	1	(0.8)
起坐呼吸	0	(0.0)	1	(0.8)
胸水	0	(0.0)	1	(0.8)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.8)
鼻甲介異常	0	(0.0)	1	(0.8)
鼻部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)
胃腸障害	36	(31.3)	32	(26.7)
悪心	22	(19.1)	13	(10.8)
下痢	11	(9.6)	9	(7.5)
口内炎	3	(2.6)	0	(0.0)
嘔吐	2	(1.7)	4	(3.3)
腹痛	2	(1.7)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.9)	3	(2.5)

付表 2.7.6.6-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
鼓腸	1	(0.9)	1	(0.8)
上腹部痛	1	(0.9)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.9)	0	(0.0)
食中毒	1	(0.9)	0	(0.0)
排便回数増加	1	(0.9)	0	(0.0)
胃潰瘍	1	(0.9)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(0.9)	0	(0.0)
歯肉腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)
口唇浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)
口唇痛	1	(0.9)	0	(0.0)
口唇出血	1	(0.9)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	2	(1.7)
便秘	0	(0.0)	1	(0.8)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.8)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.8)
歯肉痛	0	(0.0)	1	(0.8)
肛門出血	0	(0.0)	1	(0.8)
痔出血	0	(0.0)	1	(0.8)
肝胆道系障害	0	(0.0)	2	(1.7)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.8)
肝圧痛	0	(0.0)	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	11	(9.6)	10	(8.3)
発疹	3	(2.6)	4	(3.3)
多汗症	2	(1.7)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.9)	2	(1.7)
脱毛症	1	(0.9)	1	(0.8)
皮膚潰瘍	1	(0.9)	1	(0.8)
点状出血	1	(0.9)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚局面	1	(0.9)	0	(0.0)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.8)
寝汗	0	(0.0)	1	(0.8)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.8)
毛細血管拡張症	0	(0.0)	1	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	21	(18.3)	17	(14.2)
顎痛	6	(5.2)	5	(4.2)
四肢痛	5	(4.3)	4	(3.3)
背部痛	3	(2.6)	4	(3.3)
関節痛	2	(1.7)	1	(0.8)
筋痙縮	2	(1.7)	1	(0.8)
筋骨格系胸痛	1	(0.9)	1	(0.8)
背部障害	1	(0.9)	0	(0.0)
関節腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)

付表 2.7.6.6-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
筋骨格痛	1	(0.9)	0	(0.0)
頚部痛	1	(0.9)	0	(0.0)
シェーグレン症候群	1	(0.9)	0	(0.0)
全身性エリテマトーデス	1	(0.9)	0	(0.0)
筋緊張	1	(0.9)	0	(0.0)
顎障害	1	(0.9)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	2	(1.7)
筋攣縮	0	(0.0)	1	(0.8)
腎および尿路障害	3	(2.6)	2	(1.7)
頻尿	1	(0.9)	0	(0.0)
腎嚢胞	1	(0.9)	0	(0.0)
尿失禁	1	(0.9)	0	(0.0)
排尿困難	0	(0.0)	1	(0.8)
血尿	0	(0.0)	1	(0.8)
生殖系および乳房障害	1	(0.9)	2	(1.7)
重度月経出血	1	(0.9)	0	(0.0)
無月経	0	(0.0)	1	(0.8)
腟出血	0	(0.0)	1	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(27.0)	29	(24.2)
疲労	10	(8.7)	12	(10.0)
胸部不快感	7	(6.1)	4	(3.3)
胸痛	4	(3.5)	3	(2.5)
悪寒	3	(2.6)	1	(0.8)
末梢性浮腫	2	(1.7)	4	(3.3)
発熱	2	(1.7)	3	(2.5)
疼痛	2	(1.7)	2	(1.7)
熱感	2	(1.7)	1	(0.8)
インフルエンザ様疾患	2	(1.7)	0	(0.0)
無力症	1	(0.9)	1	(0.8)
活動性低下	1	(0.9)	0	(0.0)
異常感	1	(0.9)	0	(0.0)
運動耐性低下	0	(0.0)	2	(1.7)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	2	(1.7)
冷感	0	(0.0)	1	(0.8)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.8)
浮腫	0	(0.0)	1	(0.8)
突然死	0	(0.0)	1	(0.8)
治療効果変化	0	(0.0)	1	(0.8)
臨床検査	10	(8.7)	7	(5.8)
体重減少	2	(1.7)	1	(0.8)
血中ブドウ糖異常	1	(0.9)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(0.9)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.9)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(0.9)	0	(0.0)

付表 2.7.6.6-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
酸素飽和度低下	1	(0.9)	0	(0.0)
脈拍異常	1	(0.9)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.9)	0	(0.0)
酸素消費量増加	1	(0.9)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.9)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	1	(0.8)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.8)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.8)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.8)
機能的残気量減少	0	(0.0)	1	(0.8)
心拍数増加	0	(0.0)	1	(0.8)
国際標準比増加	0	(0.0)	1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	6	(5.2)	3	(2.5)
靭帯捻挫	2	(1.7)	0	(0.0)
足骨折	1	(0.9)	0	(0.0)
肉離れ	1	(0.9)	0	(0.0)
挫傷	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚裂傷	1	(0.9)	0	(0.0)
下肢骨折	1	(0.9)	0	(0.0)
創合併症	0	(0.0)	1	(0.8)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(0.8)
処置による頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)
外科および内科処置	1	(0.9)	2	(1.7)
抜歯	1	(0.9)	1	(0.8)
皮膚嚢胞切除	0	(0.0)	1	(0.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE301(1)

付表 2.7.6.6-2 全副作用の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	88	(76.5)	65	(54.2)
感染症および寄生虫症	4	(3.5)	1	(0.8)
中耳炎	1	(0.9)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔真菌感染	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.9)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)
免疫系障害	1	(0.9)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	3	(2.6)	0	(0.0)
食欲減退	3	(2.6)	0	(0.0)
精神障害	1	(0.9)	2	(1.7)
錯乱状態	1	(0.9)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.8)
リビドー減退	0	(0.0)	1	(0.8)
神経系障害	51	(44.3)	35	(29.2)
頭痛	39	(33.9)	21	(17.5)
浮動性めまい	17	(14.8)	13	(10.8)
味覚不全	2	(1.7)	2	(1.7)
失神寸前の状態	2	(1.7)	0	(0.0)
失神	2	(1.7)	0	(0.0)
錯感覚	1	(0.9)	1	(0.8)
感覚鈍麻	1	(0.9)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)
粘膜異常感覚	1	(0.9)	0	(0.0)
粘膜の灼熱感	0	(0.0)	1	(0.8)
労作性めまい	0	(0.0)	1	(0.8)
頭部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)
嗅覚錯誤	0	(0.0)	1	(0.8)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.8)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.8)
心臓障害	1	(0.9)	2	(1.7)
動悸	1	(0.9)	1	(0.8)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)
血管障害	19	(16.5)	2	(1.7)
潮紅	17	(14.8)	1	(0.8)
低血圧	2	(1.7)	0	(0.0)
蒼白	1	(0.9)	0	(0.0)
ほてり	1	(0.9)	0	(0.0)
顎筋跛行	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71	(61.7)	42	(35.0)
咳嗽	59	(51.3)	28	(23.3)
咽喉刺激感	16	(13.9)	9	(7.5)
口腔咽頭痛	13	(11.3)	5	(4.2)

付表 2.7.6.6-2 全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	副作用			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
呼吸困難	4	(3.5)	5	(4.2)
喘鳴	3	(2.6)	0	(0.0)
咽喉乾燥	2	(1.7)	3	(2.5)
鼻出血	2	(1.7)	1	(0.8)
喀血	2	(1.7)	0	(0.0)
肺動脈性肺高血圧症	2	(1.7)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.9)	2	(1.7)
息詰まり	1	(0.9)	0	(0.0)
咽頭浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)
咽喉絞扼感	1	(0.9)	0	(0.0)
上気道咳症候群	1	(0.9)	0	(0.0)
発声障害	0	(0.0)	4	(3.3)
喀痰増加	0	(0.0)	2	(1.7)
鼻閉	0	(0.0)	1	(0.8)
胸水	0	(0.0)	1	(0.8)
胃腸障害	26	(22.6)	13	(10.8)
悪心	17	(14.8)	6	(5.0)
下痢	8	(7.0)	3	(2.5)
嘔吐	2	(1.7)	1	(0.8)
口内炎	2	(1.7)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.9)	3	(2.5)
腹痛	1	(0.9)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.9)	0	(0.0)
排便回数増加	1	(0.9)	0	(0.0)
口唇浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)
口唇痛	1	(0.9)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	5	(4.3)	2	(1.7)
多汗症	2	(1.7)	0	(0.0)
発疹	1	(0.9)	1	(0.8)
脱毛症	1	(0.9)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.9)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	10	(8.7)	9	(7.5)
顎痛	6	(5.2)	5	(4.2)
四肢痛	2	(1.7)	1	(0.8)
筋緊張	1	(0.9)	0	(0.0)
顎障害	1	(0.9)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	2	(1.7)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.8)
筋攣縮	0	(0.0)	1	(0.8)
生殖系および乳房障害	1	(0.9)	0	(0.0)
重度月経出血	1	(0.9)	0	(0.0)

付表 2.7.6.6-2　全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用			
	MD-711群 (115例)		プラセボ群 (120例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	22	(19.1)	9	(7.5)
胸部不快感	7	(6.1)	2	(1.7)
疲労	6	(5.2)	4	(3.3)
胸痛	3	(2.6)	1	(0.8)
悪寒	3	(2.6)	0	(0.0)
無力症	1	(0.9)	1	(0.8)
熱感	1	(0.9)	1	(0.8)
活動性低下	1	(0.9)	0	(0.0)
異常感	1	(0.9)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)
疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)
発熱	1	(0.9)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.8)
治療効果変化	0	(0.0)	1	(0.8)
臨床検査	3	(2.6)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.9)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	1	(0.9)	0	(0.0)
脈拍異常	1	(0.9)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.8)
処置による頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE301(2)

付表 2.7.6.6-3 死亡例に関する詳細な叙述

プラセボ群 (n=120)	[redacted] 女性 3[redacted] 歳	既往歴	ABUSE OF VASOACTIV DRUGS. (NOR ADRENALIN AMPHETAMINES,PHNYLEPHRINE) / HEPATITIS C VIRUS (HCV) / STATUS POST-DEPRESSION
		合併症	ASD(ATRIAL SEPTAL DEFECT)- SCUNDO ,SMALL , NO SHUNT. / HYPOTHYRODISM / INSOMNIA / RENAL FAILURE
		治験期間中に使用した併用薬および併用療法	BOSENTAN / DILTIAZEM / OMEPRAZOLE / OXALIPLATIN / SPIRONOLACTONE / WARFARIN / ZOPICLONE
		経過	本被験者は、本治験においてプラセボを 1 日 4 回投与された。プラセボ投与 5 日目に突然死に至った。死亡時の治験薬の 1 回量は 3 吸入であった。プラセボ最終投与日および本治験中止日はプラセボ投与 5 日目であった。 本事象の発現の経緯を以下に示した。プラセボ投与 5 日目に、本被験者は自宅で突然死した。死後 5 日目に、実施医療機関に本事象が報告された。友人によると、本被験者は突然、脱力感を呈し、痙攣し、意識を消失した。その後得られた情報では、プラセボ投与 5 日目に本被験者が薬物を乱用した可能性が示唆された。検死は行われたが、結果は提供されなかった。
		治験責任医師の見解	突然死と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
MD-711群 (n=115)	[redacted]	女性	6[redacted]	湿性咳嗽 (COUGHING PRODUCTIVE)	3吸入	1	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	9吸入	27	58	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	回復
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	33	2	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	41	5	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	65	4	関連なし	重度	重篤	不変	あり	Recovered but residual effect(s) persist
				失神 (SYNCOPE)	6吸入	72	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	Recovered but residual effect(s) persist
	[redacted]	女性	5[redacted]	胸部不快感 (MILD CHEST TIGHTNESS)	3吸入	1	14	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				浮動性めまい (MILD LIGHTHEADEDNESS)	3吸入	1	14	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	.
				上気道咳症候群 (POST NASAL DRAINAGE)	3吸入	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
				異常感 (FEELS BAD)	3吸入	3	12	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	回復
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	3	12	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量調節	なし	回復
				悪心 (QUEASINESS)	3吸入	3	12	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				低血圧 (HYPOTENSION)	3吸入	3	26	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量調節	なし	回復
				潮紅 (FLUSHING)	3吸入	3	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				顎障害 (INTERMITTENT JAW DISCOMFORT)	6吸入	14	43	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	回復

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
				筋痙縮 (LEG CRAMPS)	6吸入	32	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				失神 (SYNCOPE)	6吸入	32	1	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	なし	回復
				挫傷 (BRUISINGHEMATOMA)	6吸入	32	53	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	腎嚢胞 (RENAL CYST)	3吸入	12	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
				胃潰瘍 (GASTRIC ULCER)	4吸入	17	12	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
				不眠症 (INSOMNIA)	4吸入	21	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3吸入	1	70	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	1	84	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				排便回数増加 (FREQUENT BOWEL MOVEMENTS)	3吸入	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	未回復
				潮紅 (FACIAL FLUSHING)	6吸入	6	15	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	36	41	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	回復
				浮動性めまい (DIZZINESS)	9吸入	45	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				クロストリジウム・ディフィシレ感染 (CLOSTRIDIUM DIFFICILE)	9吸入	50	32	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	あり	回復
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	9吸入	66	58	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (INTERMITTENT COUGH)	3吸入	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
				口腔咽頭痛 (INTERMITTENT SORE THROAT)	3吸入	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	未回復

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
				顎痛 (JAW PAIN)	3吸入	3	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	11	8	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				鼻出血 (NOSEBLEEDS)	9吸入	21	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	なし	.
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	9吸入	29	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	未回復
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	9吸入	52	9	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	回復
				副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION)	9吸入	52	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	54	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	回復
				末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	9吸入	73	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	未回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	47	22	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中止	なし	Recovered but residual effect(s) persist
	[redacted]	女性	5[redacted]	咳嗽 (COUGHING)	2吸入	14	511	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	未回復
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	4吸入	24	501	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	未回復
				右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	6吸入	35	7	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	インフルエンザ様疾患 (FLULIKE SYMPTOMS)	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				口唇痛 (SMALL SORE TOP LIP)	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				シェーグレン症候群 (PROGRESSION OF SJOGRENS SYNDROME)	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	未回復

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
				血中ブドウ糖異常 (LABILE BLOOD GLUCOSE LEVELS IN SPITE OF THE INTIATION OF HYPOGLYCAEMIC TREATMENT)	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	未回復
				体重減少 (WEIGHT LOSS)	-	-	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	未回復
				味覚不全 (METALLIC TASTE POST INHALATION OF STUDY DRUG)	3吸入	1	16	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				咽喉乾燥 (DRY THROAST POST INHALAYIONS OF STUDY MEDICATION)	3吸入	1	342	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE WITHOUT EXCERTION)	3吸入	2	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				頭痛 (HEADACHE INTERMITTENT)	9吸入	9	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	未回復
				口唇浮腫 (LIP ODEMA LOCATION TOP AND BOTTOM)	9吸入	13	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				潮紅 (FACIAL FLUSHING IN PATCHES BLOTCHING)	9吸入	15	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				背部痛 (BACK MUSCLE PAIN PRESENTING WITH PAIN IN FOREARM GP DIAGNOSED AND NOT 2 SEPARATE CONDITIONS)	9吸入	25	7	おそらく関連なし	重度	非重篤	投与中断	なし	回復
				糖尿病 (DIABETES MELLITUS)	9吸入	83	-	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	未回復
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	9吸入	86	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	回復

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
	[redacted]	女性	6[redacted]	うつ病 (DEPRESSION)	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	未回復
				貧血 (ANEMIA)	6吸入	43	4	関連なし	中等度	重篤	投与中断	あり	回復
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	57	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	Recovered but residual effect(s) persist
プラセボ群 (n=120)	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	2	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量調節	なし	回復
				気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	37	13	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺性心 (COR PULMONALE)	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	未回復
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	6吸入	7	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	未回復
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	6吸入	7	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	未回復
				気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	71	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				肺性心 (WORSENING COR PULMONALE)	9吸入	83	23	関連なし	重度	重篤	不変	あり	未回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	胆石症 (HOSPTALIZATION FOR GALLSTONES)	9吸入	46	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	頭痛 (HEADACHE AT TIME OF STUDY DRUG DOSING)	3吸入	1	220	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	あり	未回復
				便秘 (CONSTIPATION)	9吸入	40	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	40	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	40	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	未回復

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	45	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				疲労 (FATIGUE)	9吸入	45	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	未回復
				うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE)	0吸入	50	8	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断	あり	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	浮動性めまい (DIZZINESS)	3吸入	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	4吸入	22	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				咳嗽 (COUGH)	5吸入	23	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				不安 (ANXIETY ATTACK)	5吸入	35	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
				不眠症 (INSOMNIA)	6吸入	44	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	未回復
				胃腸出血 (GI BLEED)	9吸入	79	8	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	7吸入	31	8	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	100	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	9吸入	100	17	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
				咽喉刺激感 (SCRATCHY THROAT)	9吸入	100	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (COUGH)	9吸入	52	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9吸入	84	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	死亡

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
	[redacted]	男性	3[redacted]	下痢 (DIARRHEA)	-	46	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				頭痛 (HEADACHE)	-	54	8	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	回復
				失神 (SYNCOPAL EPISODE)	-	54	8	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	回復
				低血圧 (HYPOTENSION)	-	56	6	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6吸入	31	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	回復
				筋骨格系胸痛 (MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN)	6吸入	31	6	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	未回復
				寝汗 (NIGHT SWEATS)	9吸入	73	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				振戦 (TREMORS)	9吸入	73	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	男性	5[redacted]	心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	6吸入	47	7	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				頻脈 (TACHYCARDIA)	6吸入	47	7	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	47	154	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	回復
				心房粗動 (TACHYCARDIAL ATRIAL FLUTTER)	9吸入	80	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				背部痛 (BACK PAIN)	9吸入	29	7	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	回復
				血尿 (HAEMATURIA)	9吸入	29	7	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	回復
				血中カリウム増加 (RAISED POTASSIUM LEVEL 62MMOL)	9吸入	44	4	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	回復

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	84	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	突然死 (SUDDEN DEATH)	3吸入	5	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	死亡
	[redacted]	女性	5[redacted]	鼻乾燥 (DRY NOSE)	-	-	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	回復
				鼻閉 (NOSE CONGESTION)	3吸入	2	28	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				蜂巣炎 (LEFT LOWER EXTREMITY CELLULITIES PAIN SWELLING HOT)	3吸入	10	25	関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復
				不眠症 (WORSENING INSOMNIA)	3吸入	10	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	未回復
				悪寒 (CHILLS)	9吸入	34	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	34	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				発熱 (FEVER)	9吸入	34	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	回復
				発疹 (RASH ON TRUNK AND ARMS)	9吸入	37	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	回復

付表 2.7.6.6-4 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[a]	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置[d]	治験薬以外の処置	転帰[e]
				鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA SECONDARY TO BLOOD LOSS CHRONIC)	9吸入	65	120	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	回復

重篤な有害事象が発現した被験者における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を対象とした。
a：1 日の途中で 1 回量が変更された場合、同日内の最大の 1 回量を表示した。
b：有害事象発現日−投与開始日+1
c：有害事象回復日または転帰確認日−有害事象発現日+1
d：カットオフ時点（20■ 年■ 月■ 日）のデータに基づき、非盲検長期継続投与試験に移行後の処置を含む。
e：転帰が判別不明または欠測の場合、「.」とした。
-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE302

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述

MD-711 群 (n=115)	[redacted] 女性 6[redacted] 歳	既往歴	AFIB / APPY / CARPAL TUNNEL SURGERY / GALBLADDER REMOVAL / GERD / HYSTERECTOMY / KNEE SURGERY / LEFT OVARY REMOVED / MORTONS NEUROMA / PNEUMONIA
		合併症	該当なし
		治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ADVAIR DISCUS / ALDACTONE / AMIODARONE / BOSENTAN / CLARITIN / COUMADIN / DIGOXIN / FESO4 IRON / FLOLAN / HCTZ / LANOXIN / METOPROLOL / NEXIUM / NORVASC / OXYGEN / POTASSIUM CHLORIDE / RANITIDINE / RHYTHMOL / TRACLEER / ZOLOFT
		経過	本被験者は、本治験において MD-711 を 1 日 4 回投与された。失神は MD-711 投与 33、41、65 および 72 日目に発現した。発現時における治験薬の 1 回量は、いずれの失神においても 12 吸入であった。MD-711 投与 33、41 および 65 日目に発現した失神に対しては、治験薬に対する処置およびボセンタンに対する処置は要さなかったが、MD-711 投与 72 日目に発現した失神に対しては、治験薬およびボセンタンの投与を中止され、発現当日が MD-711 最終投与日であった。また、同日に、原疾患の悪化のため治験が中止された。 これらの失神の発現の経緯を以下に示した。MD-711 投与 33 日目に、本被験者は失神寸前の状態を発現し、入院した。同日に失神が発現し、血管迷走神経性失神と考えられた。セルトラリン（Zoloft）が投与され、MD-711 投与 34 日目に当該被験者は退院した。MD-711 投与 41 日目に、本被験者は失神発作が数回発現した後に再入院した。テレメトリーでは、血圧は 60/13 mmHg に低下し、心拍数は 45 回/分であった。また、膀胱自制が失われていた。異常な痙攣様筋運動および意識回復後のもうろう状態は認められなかった。失神の原因は、心房収縮が消失した結果、心拍出量が減少したことによるものであった可能性が最も高い。プロパフェノン（Rhythmol）およびジゴキシン投与では状態が制御されなかったため投与が中止され、アミオダロンが 150 mg の負荷投与（1 mg/分で 6 時間）後、0.5 mg/分で 18 時間投与された。その後、経口製剤 400 mg の 1 日 2 回 3 日間投与を経て、200 mg の 1 日 1 回投与に移行した。体調は改善し、洞調律を示し、歩行は可能であった。MD-711 投与 45 日目に当該被験者は退院した。MD-711 投与 65 日目に、頭のふらつきおよび時折の胸部圧迫感が起きるたびに前失神発作が発現するため再入院した。入院中のテレメトリーでは変化は認められず、洞調律は維持されていた。失神の原因は、血管迷走神経性失神と比較して、心房細動および心房収縮の消失によるものと考えられた。MD-711 投与 68 日目に、当該被験者は自動検出イベントモニターを携行し退院した。MD-711 投与 71 日目に、治験薬を 1 回 6 吸入まで減量された。MD-711 投与 72 日目に右心カテーテル検査が実施され、右心圧の有意な上昇が認められた。同日に、エポプロステノールナトリウム（フローラン）による治療を開始するため入院し、治験薬およびボセンタンの投与は中止された。本被験者はエポプロステノールナトリウム（フローラン）に忍容性を示し、MD-711 最終投与後 5 日目以降は、失神および失神寸前の状態は再発現しなかった。
		治験責任医師の見解	失神と治験薬およびボセンタンとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。
	[redacted] 女性 5[redacted] 歳	既往歴	BREAST CANCER WITH RADIATION, TAMOX, CHEMO. RECURRENCE 1995 / ROSESEA / SHAMBERG'S DISEASE / SINUSITIS
		合併症	該当なし
		治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALPRAZOLAM / ALPROZALAM / ASPIRIN / BETAMETHASONE / BOSENTAN / COUMADIN / DILTIAZEM / EVISTA / FINACEA TOPICAL GEL / RANITIDINE / RHINOCORT / SPIRONOLACTONE / TRACLEER / TYLENOL / VITAMIN C / Z PAK

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

	経過	本被験者は、本治験において MD-711 を 1 日 4 回投与された。本治験完了日は MD-711 投与 85 日目であった。失神が MD-711 投与 32 日目に発現し、発現時における治験薬の 1 回量は 6 吸入であった。本事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 の 1 日 4 回投与を継続された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。MD-711 投与 32 日目の朝、前日夜の就寝前に治験薬を投与してから 8 時間後頃に、本被験者は急に起立した後にふらつき、失神が発現した。失神発現後に転倒し、頚部および胸部に重大な挫傷および血腫を負った。入院はしなかったものの、本事象は重大な血行動態不全に伴う生命を脅かす事象かつ医学的に重要な事象と判断された。ワルファリンの投与は中止された。本事象は、同日に回復したものの後遺症が認められた。
	治験責任医師の見解	失神と治験薬との因果関係は、「関連あるかもしれない」と判断された。また、失神とボセンタンとの因果関係は、「関連なし」と判断された。
[redacted] 女性 5[redacted] 歳	既往歴	BRONCHITIS / GALLBLADDER REMOVED / HYSTERECTOMY / KIDNEY STONES / PNEUMONIA / RECTAL BLEEDING / SHINGLES / TOOTHACHE, PRIOR TO 1ST INHALATION
	合併症	ARTHRITIS / ASTHMA / CATARACTS / CONSTIPATION / CONTROLLED, MILD SLEEP APNEA / DEPRESSION / ELEVATED LIVER ENZYMES / ENVIRONMENTAL ALLERGIES / GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE / HEMMEROIDS / HYPERTENSION / HYPOTHYOIDISM / LEFT KNEE SURGERY SECONDARY TO TORN MINISCUS / LEFT LUNG NODULE (BENIGN) / NUMBNESS TO BILATERAL HANDS, LOWER LEGS AND FEET / PARTIAL PANCREATIC RESECTION / SENSITIVE SKIN / SLOWED DIGESTION / SUN ALLERGY / TINGLING TO BILATERAL HANDS, LOWER LEGS AND FEET
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALBUTEROL INHALER / ALLEGRA / ATIVAN / BENTYL / CELEXA / CLINDAMYCIN / COUMADIN / COUMADIN 3 DAYS PER WEEK / COUMADIN 5 DAYS PER WEEK / CREON / DARVOCET / DILAUDID / DIOVAN HCT 80 / 12.5 / DIOVAN HCT 80125 / FLAGYL / FLONASE / IMMODIUM / IMODIUM / PHENERGAN / PREVACID / REGLAN / REVATIO / SILDENAFIL / SINGULAIR / SINGULAR / SPIRIVA / SPIRIVA INHALER / SYNTHROID / ULTRAM / VANCOMYCIN
	経過	本被験者は、本治験において MD-711 を 1 日 4 回投与された。本治験完了日は MD-711 投与 93 日目であった。下痢および腹痛はそれぞれ MD-711 投与 36 日目および 66 日目に発現し、発現時における治験薬の 1 回量はいずれも 9 吸入であった。これらの事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 の 1 日 4 回投与を継続された。 これらの事象の発現の経緯を以下に示した。MD-711 投与 48 日目に、本被験者は軽度の悪心、および下痢のため来院し、これらの事象は MD-711 投与 36 日目から始まったと報告した。便検体から Clostridium difficile が分離されたことから、抗生物質が投与され、症状が持続または悪化した場合には連絡するよう指示された。MD-711 投与 69 日目に、治験コーディネーターからの電話に対し、下痢は一時的に止まったものの再発現したと報告した。MD-711 投与 75 日目に、本被験者は実施医療機関に電話し、下痢および腹痛のため、かかりつけ医の指示に基づき他院に入院中であると報告した。本被験者は、以前、メトロニダゾール（フラジール）を投与されたものの症状が改善しなかったため、バンコマイシンが投与された。本被験者の状態は安定し、ある程度改善したため、間欠的な下痢は認められたものの、MD-711 投与 81 日目に退院した。腹痛は MD-711 投与 123 日目までに回復した。
	治験責任医師の見解	下痢および腹痛と治験薬との因果関係は、いずれも「関連あるかもしれない」と判断された。

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

[redacted] 女性 6[redacted] 歳	既往歴	該当なし
	合併症	CREST SYNDROME / DEPRESSION / HYPERTENSION / PENICILLAN / RAYNAUD'S DISEASE / RESTLESS LEG SYNDROME / SCLERODERMA / URINARY TRACT INFECTIONS - ONCE OR TWICE A YEAR / WEARS CONTACTS FORDISTANCE/READING
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ACTONEL / ALBUTEROL / AMBRISENTAN / ASPIRIN / ATROVENT / CALCIUM / CIPRO / HEPARIN / LASIX / LISINOPRILHCTZ / MULTIVITAMIN / OXYGEN / PRILOSEC / RISEDRONATE / SERTRALINE / SILDENAFIL / VIAGRA
	経過	本被験者は、本治験において MD-711 を 1 日 4 回投与された。本治験完了日は MD-711 投与 84 日目であった。肺動脈性肺高血圧症（の悪化）は MD-711 投与 52 日目に発現し、入院を要したため重篤と判断された。発現時における治験薬の 1 回量は 9 吸入であった。本事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 の 1 日 4 回投与を継続された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。MD-711 投与 52 日目に、本被験者は自宅で失神発作を発現し、治療のため病院に搬送された。病院では、胸骨下から左腕に向かって放射状に広がる胸部不快感を訴え、低血圧および息切れが認められた。非再呼吸マスクにより酸素濃度 100%で酸素が投与されるとともに、Albuterol およびイプラトロピウム臭化物水和物（アトロベント）が吸入投与および静脈内投与された。臨床検査の結果は、全血球計算および血液凝固検査を含め正常であった。心電図検査では急性心筋梗塞が否定された。心エコー検査は実施されたものの、本報告時点では結果待ちの状態であった。胸部 X 線検査では肺動脈の顕著な突出が認められ、血管造影コンピュータ断層撮影では肺血栓塞栓症が否定された。心臓カテーテル検査では左室収縮機能は正常であった。尿検査では白血球エステラーゼおよび大腸菌が陽性であり、尿路感染症の治療のためレボフロキサシン（Levaquin）の投与を開始された。肺動脈性肺高血圧症（の悪化）は、MD-711 投与 60 日目に回復した。
	治験責任医師の見解	肺動脈性肺高血圧症（の悪化）と治験薬との因果関係は、「関連あるかもしれない」と判断された。
[redacted] 男性 5[redacted] 歳	既往歴	CHOLECYSTECTOMY (GALL BLADDER REMOVED) / SPLENECTOMY DUE TO THROMBOCYTOPENIA
	合併症	FAILIAL HAEMOLYTIC ANAEMIA / FOLIC ACID DEFICIENCY / HEREDITARY CEREBRAL ATAXIA SYNDROME / VITAMIN B12 DEFICIENCY
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	FOLIC ACID / FRUMIL / OXYGEN / REVATIO SILDENAFIL / SILDENAFIL

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

	経過	本被験者は、本治験において MD-711 を 1 日 4 回投与された。肺動脈性肺高血圧症（の悪化）は MD-711 投与 47 日目に発現し、発現時における治験薬の 1 回量は 9 吸入であった。同日に、本被験者は治験薬を適切に使用していないと判断され、治験薬の投与を中止された。また、同日に、肺動脈性肺高血圧症（の悪化）のため治験が中止された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。MD-711 投与 47 日目に、本被験者は本治験における Visit 3 の評価のため来院したが、6 分間歩行試験の実施後に、めまい、疲労および息切れを感じた。本被験者の病歴から、本被験者の症状は悪化していた。治験責任医師は、本被験者はおそらく治験薬を適切に使用していないと判断した。同日に治験が中止され、ボセンタン 62.5 mg の 1 日 2 回投与を開始された。肺動脈性肺高血圧症（の悪化）は、MD-711 最終投与後 21 日目に回復した。
	治験責任医師の見解	肺動脈性肺高血圧症（の悪化）と治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。
[redacted] 女性 5[redacted] 歳	既往歴	STATUS POST CHOLECYSTECTOMY
	合併症	ANAEMIA / HEPATOMEGALY 0-3CM BELOW RCM
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALDACTONE / BOSENTAN / LASIX / PANTOLOC / TRACLEER
	経過	本被験者は、本治験において MD-711 を 1 日 4 回投与された。本治験完了日は MD-711 投与 90 日目であった。右室不全は MD-711 投与 35 日目に発現し、入院を要したため重篤と判断された。発現時における治験薬の 1 回量は 6 吸入であった。本事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 の 1 日 4 回投与を継続された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。本被験者は、下肢浮腫が発現し、体重が 7[redacted].7 kg に増加したため入院した。利尿薬が投与され、体重は 5[redacted].5 kg まで減少した。また、入院時のヘモグロビンは 7.7 g/dL で貧血を呈し、輸血により 10.5 g/dL まで回復した。入院中に実施した胸部 X 線検査では心臓うっ血が認められた。心臓うっ血に対して、スピロノラクトン（アルダクトン）およびフロセミド（ラシックス）が増量された。本被験者は回復し、右室不全は MD-711 投与 41 日目に回復した。
	治験責任医師の見解	右室不全と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断された。
[redacted] 女性 7[redacted] 歳	既往歴	AVASCUAR NECROSIS RIGHT HIP / CHEST HEAVINESS ASSOCIATED WITH CHEST PAIN, UNKNOWN EITIOLOGY / EPISTAXIS / RIGHT EYE UPPER LID NODULAR EXCISION / SJOGRENS SYNDROEM
	合併症	ICHYTHYOSIS / OSTEOARTHRITIS / TENACIOUS SPUTUM EXPECTORATION
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AMOXYCILLIN / CLARYTHROMICIN / COCODAMOL / GLICLAZIDE / HUMAN MIXTARD 30 / METFORMIN / SILDENAFIL / WARFARIN

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

		経過	本被験者は、本治験において MD-711 を 1 日 4 回投与された。本治験完了日は MD-711 投与 91 日目であった。糖尿病は MD-711 投与 83 日目に発現し、発現時における治験薬の 1 回量は 9 吸入であった。本事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 の 1 日 4 回投与を継続された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。MD-711 投与 80 日目に、本被験者は、過去 2 週間に、多飲、多尿および体重減少が起きたと訴えた。血液検査の結果、血糖値の上昇およびナトリウムの低下が認められた。MD-711 投与 83 日目に、糖尿病の新規発症と診断された。糖尿病の管理のため入院し、インスリンが皮下投与およびメトホルミンが 1000 mg/日で経口投与された。MD-711 投与 94 日目に本被験者は退院したものの糖尿病は持続していたため、回復したが後遺症ありと判断された。
		治験責任医師の見解	糖尿病と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断された。
プラセボ群 (n=120)	[redacted] 女性 7[redacted] 歳	既往歴	ATRIAL DYSRHYTHMIA / BACK SORENESS / CARDIOMEGALY / HYPERPIGMENTATION / HYPERSOMNIA / INSOMNIA / INTERMITTENT DEPRESSION / LEGIONNAIRES / MENOPAUSE / OLD COMPRESSION FRACTURE OF SPINE / OLD RIGHT RIB FRACTURES / PERICARDITIS / READING GLASSES / VIRAL INFECTION
		合併症	CODEINE / COPD / DEGENERATIVE ARTHRITIS / GERD / HEARING AID / HYPERCHOLESTEROLEMIA / OSTEOPOROSIS / PERSANTINE / POEMS / VICODIN
		治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALBUTEROL / CARDIZEM / CELEXA / CORTISONE GEL / COUMADIN / EVISTA / FOLIC ACID / IBUPROPHEN / LASIX / LIPITOR / MULTIVITAMIN / OXYGEN / PROTONIX / RESTASIS / SILDENAFIL / SYMBACORT / TYLENOL PM / VIAGRA / XANAX
		経過	本被験者は、本治験においてプラセボを 1 日 4 回投与された。プラセボ投与完了日および本治験完了日は、それぞれプラセボ投与 85 日目および 86 日目であった。プラセボ投与 49 日目に治験薬の投与が中断され、翌日に、うっ血性心不全が発現し、入院した。プラセボ投与 57 日目に、治験薬が 1 回 6 吸入で投与を再開された。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 を 1 日 4 回投与された。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。プラセボ投与 49 日目に、本被験者は過去数日間に発現していた息切れが増悪した。プラセボ投与 50 日目に、うっ血性心不全の疑いで入院した。胸部 X 線検査では、両側肺浸潤、心拡大、および軽度のうっ血性心不全が認められ、心エコー検査の結果は肺動脈性肺高血圧症の所見と一致した。同日に、セフトリアキソンナトリウム（ロセフィン）が静脈内投与され、アジスロマイシン（ジスロマック）が経口投与された。プラセボ投与 51 日目に実施された胸部 X 線検査ではうっ血性心不全の改善が認められ、プラセボ投与 55 日目に本被験者は退院した。うっ血性心不全は、プラセボ投与 57 日目に回復した。
		治験責任医師の見解	うっ血性心不全と治験薬との因果関係は、「関連あるかもしれない」と判断された。

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

[redacted] 女性 3[redacted] 歳	既往歴	PATIENT WAS PUT ON XANAX PO AS NEEDED, 1MG, FOR ANXIETY / SOME AMOUNT OF DYSPEPSIA
	合併症	CONSTIPATION / IUD PLACEMENT / LEG ACHES/PAINS / MIGRAINE HEADACHES / SLEEP APNEA
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AMBIEN / AMOXICILLIN / BOSENTAN / COUMADIN / D5 NS 40MEQ KCL / DIFLUCAN / DIGOXIN / IMODIUM / IRON / LASIX / LEVAQUIN / LORTAB / LORTAB HYDROCODONE / METOLAZONE / MIGQUIN / MORPHINE / NS ESMOPRAZOLE / OXYGEN / POLYETHYLENE GLYCOL / POTASSIUM / PRILOSEC / PROMETHEZINE / SENNA / TRACLEER / TYLENOL / ULTRAM / XANEX / ZANTAC
	経過	本被験者は、本治験においてプラセボを 1 日 4 回投与された。プラセボ投与完了日および本治験完了日は、それぞれプラセボ投与 96 日目および 97 日目であった。不安はプラセボ投与 35 日目に発現し、発現時における治験薬の 1 回量は 5 吸入であった。本事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。なお、本該被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 を 1 日 4 回投与された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。プラセボ投与 35 日目に、本被験者は歩行中に重度の非放散型の胸痛を 2 回認めた。救急外来に連絡し、同日夕方に入院した。本被験者は、本事象は重度の胸部絞扼感から始まって呼吸困難に至ったこと、浮動性めまいおよび振戦を伴ったことを報告した。疼痛の強度は 1 から 10 のスケールで「10」であり、発汗および動悸はなかったと報告した。また、直近数日間の血圧が 70/30 に低下していたと報告されたが、本被験者が PAH 患者であることを考慮し、正常と判断された。実施医療機関からは、本被験者はこの入院までの 1 年間、不安のため Xanax を投与されていたと報告された。臨床検査の結果はカリウムも含め正常であり、心電図には臨床的意義のある所見はなかった。不安に対して、モルヒネが静脈内投与された。プラセボ投与 36 日目に不安は回復し、本被験者は退院した。
	治験責任医師の見解	不安と治験薬およびボセンタンとの因果関係は、いずれも「おそらく関連なし」と判断された。
[redacted] 女性 6[redacted] 歳	既往歴	HISTORY OF COUGH WITH PRODUCTION, NO FEVER , WITH CHEST CONGESTION / HISTORY OF PAST EPISODE OF GOUT / MILD REFLUX ANDB EPIGASTRIC TIGHTNESS / PAST HISTORY OF A ACSE OF HEPATITIS IN 1970
	合併症	CONSTIPATION / MONITORED AND REGULARLY TITRATED ON BIPAP SINCE 2004 / PAST HISTORY OF RENAL INSUFFICIENCY / WAS STARTED ON GLIPIIDE IN FEB OF 2006 BASED ON HER GLUCOSE RESULTS
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALLOPURINOL / BOSENTAN / BUMETANIDE / BUMETIDE / BUMEX / BUMEX DRIP 5 DEXTROSE / COUMADIN / GLIPIZIDE / INSULIN 7030 / METFORMIN HCL / METOLAZONE / OXYGEN / POTASSIUM CHLORIDE / REGULAR INSULIN / TRACLEER / TYLENOL / ZAROXOLYN

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

	経過	本被験者は、本治験においてプラセボを 1 日 4 回投与された。プラセボ投与完了日および本治験完了日は、それぞれプラセボ投与 100 日目および 101 日目であった。水分過負荷はプラセボ投与 31 日目に発現し、プラセボ投与 34 日目に入院した。入院時における治験薬の 1 回量は 8 吸入であった。本事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 を 1 日 4 回投与された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。本被験者は、プラセボ投与 31 日目に中等度の水分過負荷を発現し、プラセボ投与 34 日目に入院した。入院前には、自宅での体液コントロールが困難であること、ナトリウムおよび水分制限食の遵守が困難であること、息切れおよび下肢痛があることを報告した。診察では、膝に向かって広がる両側圧痕浮腫を伴う中等度の浮腫が認められた。浮腫の程度は左脚が強く、皮膚の進展による痛みを伴った。入院時の体重は 20[redacted] ポンドであり、治験開始時の 19[redacted] ポンドから増加していた。入院時の臨床検査では、カリウムが 1.9 および血糖が 238 であった。プラセボ投与 36 日目にクレアチニンが 1.8 に増加し、メトホルミンの投与が中止された。塩化カリウム（KCLOR）が投与され、カリウムは 3.0 に改善した。血糖上昇に対してはスライディングスケールインスリン療法が開始された。Bumex の点滴、アセトアミノフェン（Tylenol）、ミララックス、ゾルピデム（Ambien）、レギュラーインスリン、1500 mL の水分、およびナトリウム制限食により治療され、体重およびカリウムがモニターされた。両側下肢浮腫は回復し、息切れおよび下肢痛は改善した。体液状態は是正され、体重は 19[redacted] ポンドに減少した。血糖は 110 と制御下にあると考えられた。プラセボ投与 38 日目に水分過負荷は回復し、同日に本被験者は退院した。
	治験責任医師の見解	水分過負荷と治験薬およびボセンタンとの因果関係は、いずれも「おそらく関連なし」と判断された。水分過負荷は治験薬およびボセンタンによるものではなく、本被験者の水分摂取および食事内容に問題があるため発現した可能性が最も高いと判断された。
[redacted] 男性 3[redacted] 歳	既往歴	DEPRESSION / HAND LACERATION AND TENDON REPAIR / KIDNEY STONES / RASH ON LEGS
	合併症	CEDAR / HEADACHES / HTN / IRREGULAR HR / NUMB FEET / NUMB HANDS / POISON IVY / SEASONAL ALLERGIES
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	BUMEX / CLONIDINE HCL / IBUPROFEN / LASIX / LISINOPRIL / PHENERGAN / SILDENAFIL / VIAGRA / VICODIN
	経過	本被験者は、プラセボを 1 日 4 回投与された。本被験者は治験薬の投与を遵守しなかったため、プラセボ投与 40 日目に治験薬の投与が中止され、同日がプラセボ最終投与日となった。失神はプラセボ最終投与後 14 日目に発現した。プラセボ最終投与後 21 日目に同意が撤回された。 本事象の発現の経緯を以下に示した。プラセボ最終投与後 14 日目に、本被験者に、脱力、嗜眠、息切れ、鋭い胸痛、低血圧および失神発作を伴う頭痛が発現した。プラセボ最終投与後 16 日目に、本被験者は、これらの症状のため救急外来を受診し、低血圧に対して生理食塩水が静脈内投与され、頭痛に対してパラセタモールおよびイブプロフェンが投与された。プラセボ最終投与後 17 日目に、さらなる治療のため肺病棟に移され、ブメタニド（Bumex）1 mg、低ナトリウム食、および水分制限により治療された。同日の血液検査では、BUN、クレアチニン、およびトロポニン T の上昇はいずれも 0.10 未満であった。プラセボ最終投与後 18 日目の脳のコンピュータ断層撮影では、急性頭蓋内異常は認められなかった。プラセボ最終投与後 21 日目の心筋 MRI 検査では、いずれも軽度の右心室拡張および右心室収縮機能低下が認められた。失神、低血圧および頭痛は同日に回復した。
	治験責任医師の見解	失神と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.6-5 死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

[redacted] 男性 5[redacted] 歳	既往歴	ST. P. GASTRITIS
	合併症	AORTA STENOSIS / HYPERLIPIDEMIA / PSORIASIS VULGARIS / TACHYCARDIC ATRIAL FLUTTER / TRICUSPIDAL VALVE FAILURE
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	BOSENTAN / FORADIL / FUROSEMIDE / PANTOLOC / PHENPROCOUMON / PHENPROCOUMON = MARCOUMAR / SEDACORONE / SPIRONOLACTONE / TADYFERONE / THIAMAZOL / VITAMIN SUPPLIMENTS / VITAMIN SUPPPLEMENTS
	経過	本被験者は、本治験においてプラセボを 1 日 4 回投与された。プラセボ投与完了日および本治験完了日は、いずれもプラセボ投与 92 日目であった。肺動脈性肺高血圧症（の悪化）および心房粗動は、それぞれプラセボ投与 47 日目および 80 日目に発現し、発現時における治験薬の 1 回量は、それぞれ 6 吸入および 9 吸入であった。これらの事象に対して、治験薬に対する処置は行われなかった。なお、本被験者は、本治験完了後に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 を 1 日 4 回投与された。 肺動脈性肺高血圧症（の悪化）の発現の経緯を以下に示した。本被験者はプラセボ投与 47 日目以降継続していた肺動脈性肺高血圧症（の悪化）が増悪したことから、右心カテーテル検査を実施するためプラセボ投与 70 日目に入院した。呼吸困難、疲労および動悸が悪化したため、右心カテーテル検査は延期され、プラセボ投与 71 日目に実施された。 心房粗動の発現の経緯を以下に示した。プラセボ投与 80 日目に、本被験者は不整脈を認めた後入院した。心電図検査では、頻脈性心房粗動および心房細動が認められた。電気的除細動を実施した後の心電図検査では洞調律に回復した。同日に本被験者は退院し、心房粗動は回復したと判断された。
	治験責任医師の見解	肺動脈性肺高血圧症の悪化および心房粗動の治験薬との因果関係は、いずれも「おそらく関連なし」と判断された。
[redacted] 女性 5[redacted] 歳	既往歴	APPENDIX REMOVAL / TUBAL LIGATION
	合併症	ACID REFLUX / CIPROFLOXACIN / DRY SKIN / ENLARGED HEART / HEART MURMUR / LEFT EYE CATARACT / NITROFURANTOIN MONHYDRATE/MACROCRYSTALS / NOSE BLEEDS WITH HARD COUGHING / PENICILLIN / POLYMYOSITIS / SCLERODERMA / STOMACH ULCER
	治験期間中に使用した併用薬および併用療法	BOSENTAN / CALCIUM + VIT D / CALCIUMVITAMIN D / COUMADIN / DAPTOMYCIN / FUROSEMIDE / K-DUR / KDUR / MULTI-VITAMIN / MULTIVITAMIN / NEXIUM / OXYGEN / PANTOPRAZOLE / PREDNISONE / ROYAL JELLY / SEPTRA / SPIRONOLACTONE / SUCRALFATE 100 / SULCRAFATE / TRACLEER / TYLENOL / VANCOMYCIN

付表 2.7.6.6-5　死亡を除く重篤な有害事象の詳細な叙述（続き）

経過	本被験者は、本治験においてプラセボを 1 日 4 回投与された。プラセボ投与完了日および本治験完了日は、いずれもプラセボ投与 90 日目であった。鉄欠乏性貧血はプラセボ投与 65 日目に発現し、発現時における治験薬の 1 回量は 9 吸入であった。本被験者は、鉄欠乏性貧血が持続したまま、本治験完了日と同日に非盲検長期継続投与試験（資料番号 5.3.5.1.2）に移行し、MD-711 を 1 日 4 回投与された。本事象の発現から 38 日後の MD-711 投与 14 日目に、本事象のため入院し、入院時における治験薬の 1 回量は 1 吸入であった。本事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 本事象の発現の経緯を以下に示した。MD-711 投与 14 日目に、本被験者は、全身衰弱、起立性浮動性めまいおよび疲労のため入院した。心窩部不快感および間欠的な嘔吐を伴い、ヘモグロビンは 7.2 g/dL（基準範囲：11.4～14.7 g/dL）であった。医師は、本被験者は鉄欠乏性貧血を有し、胃炎または潰瘍の可能性があるため消化管が原因である可能性があるとの見解を示した。本被験者は輸血され、Coumadin の投与は中止された。MD-711 投与 16 日目に実施された食道胃十二指腸内視鏡検査では、カンジダ食道炎ならびに胃および十二指腸の正常外観を伴うびらん性食道炎が明らかとなった。生検により、H pylori 感染および腹腔疾患が除外された。MD-711 投与 21 日目のヘモグロビンは 11.1 g/dL であった。鉄欠乏性貧血および浮動性めまいは、入院を要したため重篤と判断された。
治験責任医師の見解	鉄欠乏性貧血と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断された。

2.7.6.7 海外第 III 相継続試験（試験番号：LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験）（資料番号 5.3.5.1.2、評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）における 12 週間の治験期間を完了した肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に、MD-711 を長期吸入投与したときの有効性および安全性を検討した。
実施国・医療機関数	米国、オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、イギリス、アイルランド、ベルギー、スペイン、イスラエル・30 医療機関
公表論文	Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. J Heart Lung Transplant. 2011 Dec;30(12):1327-33.
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の登録日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の治験終了日）
開発のフェーズ	第 III 相
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
被験者数（計画時）	本治験は LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）の非盲検継続期であり、仮説に基づく正式な統計解析を実施しないことから、被験者数の設定は実施しなかった。
治験薬の用法・用量	［治験薬］ MD-711（1 アンプルに 0.6 mg/mL トレプロスチニルを 2.9 mL 封入） ［用法・用量］ MD-711 を Optineb ネブライザに充填し、1 日 4 回、覚醒時間内で 4 時間おきに吸入投与した。開始時の 1 回投与量は 3 吸入（18 μg）とした。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合は、1 回量として最大 3 吸入（18 μg）ずつ漸増し、最大 12 吸入（72 μg）まで増量した。
組入れ基準	［選択基準］ （1）LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）における 12 週間の治験期間を完了した被験者 （2）LRX-TRIUMPH 001 試験の選択基準および除外基準を満たした被験者。ただし、ボセンタン水和物（以下、ボセンタン）またはシルデナフィルクエン酸塩（以下、シルデナフィル）の投与に関する基準は除く。 （3）プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤を除く、FDA が承認済みの PAH に対する治療薬を使用している被験者
禁止する治療法	LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）の登録前 30 日以内から治験参加期間終了まで： - MD-711 以外の治験薬の投与 - プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の投与

項目	内容
治験参加期間	治験参加期間は、LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）の完了後から、治験依頼者が治験実施医療機関ごとに定めた終了日までとした。結果として、平均 121 週、最長 5.4 年 [a] であった。 a：LRX-TRIUMPH 001 試験における MD-711 の投与期間を含む。

評価基準	［有効性］
	- 以下の有効性エンドポイントにおける、MD-711 投与 3 ヵ月ごとのベースライン時 [a] からの変化量または変化
	  - ピーク時 6 分間歩行距離の変化量
	  - Borg 呼吸困難スコアの変化量
	  - New York Heart Association（NYHA）心機能分類の変化
	  - QOL（ミネソタ心不全質問票：MLWHF）スコアの変化量
	  - PAH の徴候・症状の変化
	- 臨床症状悪化を示す以下のイベントのうち、いずれか一つが初めて発生するまでの、LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）の割付時から起算した時間（臨床症状悪化までの時間）
	  - 死亡
	  - PAH の悪化による治験中止
	  - 承認済み PAH 治療薬の新たな追加
	- 本治験における MD-711 投与 12 および 24 ヵ月時の血漿中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 [b]
	a：ベースライン時の定義は、LRX-TRIUMPH 001 試験において MD-711 群に割付けられた被験者では LRX-TRIUMPH 001 試験の登録時（Visit 1）とし、プラセボ群に割付けられた被験者では LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時（Visit 5）とした。
	b：多くの被験者において検体採取が失念され、かつ推奨される保存期間を過ぎてから測定したことから、正式な解析は実施しなかった。
	
	［安全性］
	- 有害事象
	- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査）
	- バイタルサイン
	- 理学的検査（PAH の徴候・症状を含む）

解析手法	データの解析手法はあらかじめ規定していなかった。以下の通りに実施した。 ［有効性］ 有効性解析対象集団は、本治験に組み入れられ、かつ MD-711 を 1 度でも投与された被験者を含む集団とした。 有効性エンドポイントの解析手法を以下に示した。 - ピーク時 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、NYHA 心機能分類、QOL スコアおよび PAH の徴候・症状について、MD-711 投与 3 ヵ月ごとのベースライン時からの変化量（NYHA 心機能分類および PAH の徴候・症状は変化）を要約した。欠測値は補完しなかった。各評価時におけるベースライン時からの変化量について、対応のある t 検定または Wilcoxon 符号付順位検定を行った。 - ピーク時 6 分間歩行距離および NYHA 心機能分類について、治験終了時のベースライン時からの変化量（NYHA 心機能分類は変化）を解析した。欠測値は LOCF で補完した。

項目	内容
	- 臨床症状悪化までの時間に基づき、Kaplan-Meier プロットを作成し、イベント発現割合を算出した。 ［安全性］ 安全性解析対象集団は有効性解析対象集団と同一とした。 安全性のエンドポイントの解析方法を以下に示した - 本治験において発現した有害事象および副作用の発現率を算出した。副作用の定義は、有害事象と治験薬との因果関係を「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あるかもしれない（Possible）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「関連なし（Unrelated）」の 4 段階に分類し、「おそらく関連あり」および「関連あるかもしれない」に分類した有害事象とした。LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）で発現し、本治験開始時点で持続していた有害事象は集計に含めなかった。有害事象（医師記載名）の読み替えには、治験総括報告書では MedDRA/Ver. 10.1 を用い、本 2.7.6 項では MedDRA/J Ver. 24.0 に統一した。 - 臨床検査、バイタルサインおよび理学的検査における変化を要約した。

表 2.7.6.7-2 試験スケジュール

	Visit[a]	最終 Visit
選択基準/除外基準	○[b]	
理学的検査（PAH の徴候・症状を含む）	○	○
6 分間歩行試験 [c]	○	○
Borg 呼吸困難スコア [d]	○	○
NYHA 心機能分類	○	○
QOL スコア	○	○
臨床検査 [e]、妊娠検査 [f]	○	○
バイタルサイン [g]	○	○
NT-proBNP 評価用採血	○[h]	○
有害事象	○	○
ボセンタンまたはシルデナフィル投与	○	○
治験薬投与	○	

a：来院は 3 ヵ月ごと（許容範囲：± 2 週間）とした。
b：初回来院時のみ実施した。
c：治験薬投与後 10～60 分（血漿中トレプロスチニル濃度のピーク時）、かつボセンタン投与後 3～5 時間またはシルデナフィル投与後 30～120 分（血漿中ボセンタン濃度または血漿中シルデナフィル濃度のピーク時）に実施した。
d：6 分間歩行試験後に実施した。
e：血液学的検査の項目は、赤血球数、白血球数および分画、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび血小板数、血液生化学的検査の項目は、AST（GOT）、ALT（GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、アルブミン、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、ナトリウム、カルシウム、カリウム、クロールおよび重炭酸塩、血液凝固検査の項目は、プロトロンビン時間（PT）およびプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）とした。
f：妊娠する可能性のある女性を対象に尿を用いて実施した。
g：MD-711 の投与前後に実施した。
h：LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時（Visit 5）、本治験の 12 および 24 ヵ月時に実施した。
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 9-2 を改変

2.7.6.7.2 結果の要約

2.7.6.7.2.1 対象被験者

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示した。

LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）において、12 週間の治験薬投与が完了した被験者は合計 212 例であり、そのうち本治験に組み入れられた被験者は合計 206 例であった。治験完了被験者（既定の治験終了時点まで治験に参加した被験者）は 41%（84/206 例）であった。治験中止被験者は 59%（122/206 例）であり、主な中止理由は、有害事象が 18%（37/206 例）、PAH の悪化が 14%（28/206 例）、死亡が 11%（22/206 例）、同意撤回が 8%（17/206 例）であった。

表 2.7.6.7-3 本治験に組み入れられた被験者の内訳

Study Disposition	N (%)
Completed double-blind phase	212
Enrolled in open label phase	206
Completed open-label phase	84 (41)
Discontinued due to:	
Adverse Event	37 (18)
Disease Progression	28 (14)
Withdrawal of Consent	17 (8)
Death	22 (11)
Other	12 (6) *
Lack of efficacy	3 (1)
Lost to follow-up	2 (<1)
Significant protocol violation	1 (<1)

*The other category included four subjects whose study status was listed as lack of efficacy and three subjects who completed the study. The lack of efficacy subjects were captured as "other" since the original eCRF did not have a discontinuation option of lack of efficacy. The three subjects who completed the study but were listed as "other - sponsor discontinued" discontinued the study at the time the study was closed in Europe.

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 10-1

2.7.6.7.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

コンプライアンス不良が 3 例に認められ、いずれの被験者も治験を中止した。

最も重要な逸脱は、NT-proBNP 濃度評価における検体採取および解析に関する逸脱であった。試料採取時期は 12 ヵ月時および 24 ヵ月時に規定していたものの、多くの被験者において検体採取が失念された。また、採取後の検体は凍結保存されていたものの、治験期間が計画時より長期化したことにより、推奨される保存期間を過ぎてから測定した。以上の理由から、NT-proBNP 濃度の解析は実施しなかった。最長 5.4 年間の治験期間において治験実施計画書からの逸脱は多く認められたが、その他の逸脱の大半は、未来院、評価の未実施および許容範囲外来院であり、データに大きな影響を及ぼさない内容であった。

2.7.6.7.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

有効性および安全性解析対象集団は、本治験に組み入れられた全例（206 例）であった。

2.7.6.7.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

有効性および安全性解析対象集団における、人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.7-4 に示した。

ベースライン時の定義は、LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）における割付けに基づき以下の通りとした。

- LRX-TRIUMPH 001 試験で MD-711 群に割付けられた被験者
  項目によらず、LRX-TRIUMPH 001 試験の登録時とした。
- LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群に割付けられた被験者
  人口統計学的基準値、PAH の臨床分類および併用肺血管拡張薬の種類（ボセンタン、シルデナフィル）においては LRX-TRIUMPH 001 試験の登録時とし、PAH の病状に関連する項目（6 分間歩行距離、NYHA 心機能分類、PAH の徴候・症状、臨床検査値など）および併用肺血管拡張薬の投与期間においては LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時とした。

有効性解析対象集団における年齢（平均値 ± 標準偏差）は 54 ± 14 歳（最小値 - 最大値：18 - 75 歳）であり、被験者の性別は、女性が 81%（167/206 例）、男性が 19%（39/206 例）であった。NYHA 心機能分類は、II 度が 11%（22/206 例）、III 度が 86%（177/206 例）、IV 度が 3%（7/206 例）であった。PAH の臨床分類は、特発性または家族性 PAH が 56%（116/206 例）、膠原病性血管疾患に伴う PAH が 32%（66/206 例）、その他の PAH（食欲抑制剤に伴う PAH、エイズウイルス感染症に伴う PAH など）が 12%（24/206 例）であった。6 分間歩行距離（平均値 ± 標準偏差）は 349 ± 81 m であった。併用肺血管拡張薬は、ボセンタンが 69%（143/206 例）、シルデナフィルが 31%（63/206 例）であった。

表 2.7.6.7-4　人口統計学的および他の基準値の特性
（有効性解析対象集団、ベースライン時）

項目[a]		ベースライン時[b]（n=206）
年齢（歳） （最小値-最大値）		54 ± 14 （18-75）
性別	女性	167（ 81）
	男性	39（ 19）
NYHA心機能分類	I度	0（ 0）
	II度	22（ 11）
	III度	177（ 86）
	IV度	7（ 3）
PAHの臨床分類	特発性または家族性PAH	116（ 56）
	膠原病性血管疾患に伴うPAH	66（ 32）
	その他[c]	24（ 12）
6分間歩行距離（m）		349 ± 81
併用肺血管拡張薬	ボセンタン	143（ 69）
	シルデナフィル	63（ 31）
併用肺血管拡張薬の投与期間（週）		90 ± 74

a：例数（%）または平均値 ± 標準偏差
b：LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）において MD-711 群に割付けられた被験者では、項目によらず LRX-TRIUMPH 001 試験の登録時とした。プラセボ群に割付けられた被験者では、人口統計学的基準値、PAH の臨床分類および併用肺血管拡張薬の種類においては LRX-TRIUMPH 001 試験の登録時とし、PAH の病状に関連する項目（6 分間歩行距離、NYHA 心機能分類、PAH の徴候・症状、臨床検査値など）および併用肺血管拡張薬の使用期間においては LRX-TRIUMPH 001 試験の 12 週時とした。
c：食欲抑制剤に伴う PAH、エイズウイルス感染症に伴う PAH、その他
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 11-1、Table 14.1.1 および Table 14.1.2 より作成

2.7.6.7.2.2　有効性

2.7.6.7.2.2.1　ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量

6、12、18、24、36、48 および 60 ヵ月時におけるピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.7-5 に示した。

6、12、18、24、36、48 および 60 ヵ月時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量の中央値（最小値 - 最大値）は、それぞれ 27.6 m（−212 - 197 m）、31.0 m（−173 - 151 m）、32.0 m（−363 - 178 m）、18.4 m（−280 - 226 m）、15.0 m（−189 - 148 m）、22.0 m（−177 - 120 m）および 32.0 m（−171 - 96 m）であった。24 ヵ月時までの各評価時におけるピーク時 6 分間歩行距離は、ベースライン時に比して統計学的に有意に延長した（Wilcoxon 符号付順位検定、24 ヵ月時は p=0.0125、その他はすべて p<0.0001）。

治験終了時（欠測値を LOCF で補完した解析）において、6 分間歩行距離がベースライン時に比して 20 m 以上増加した被験者の割合は 42%（83/198 例）であった。

表 2.7.6.7-5　ピーク時 6 分間歩行距離のベースライン時からの変化量の要約
（有効性解析対象集団、6、12、18、24、36、48、60 ヵ月時）

評価時期	ベースライン時の歩行距離（m）	各評価時期の歩行距離（m）	ベースライン時からの変化量（m）	p 値 [a]
6 ヵ月時（n=170）				
中央値	365.2	387.5	27.6	<0.0001
最小値 - 最大値	180 - 586	138 - 629	-212 - 197	
12 ヵ月時（n=152）				
中央値	365.0	390.0	31.0	<0.0001
最小値 - 最大値	180 - 586	180 - 605	-173 - 151	
18 ヵ月時（n=134）				
中央値	364.6	387.0	32.0	<0.0001
最小値 - 最大値	180 - 586	35 - 588	-363 - 178	
24 ヵ月時（n=118）				
中央値	364.6	374.5	18.4	0.0125
最小値 - 最大値	180 - 586	56 - 615	-280 - 226	
36 ヵ月時（n=63）				
中央値	375.0	394.0	15.0	0.0864
最小値 - 最大値	211 - 586	120 - 644	-189 - 148	
48 ヵ月時（n=31）				
中央値	393.0	410.0	22.0	0.0532
最小値 - 最大値	215 - 468	140 - 540	-177 - 120	
60 ヵ月時（n=7）				
中央値	340.0	280.0	32.0	0.9375
最小値 - 最大値	215 - 435	158 - 436	-171 - 96	

a： Wilcoxon 符号付順位検定
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 14.2.2 を改変

2.7.6.7.2.2.2　Borg 呼吸困難スコアのベースライン時からの変化量

6、12、18、24、36、48 および 60 ヵ月時における Borg 呼吸困難スコアの平均値を表 2.7.6.7-6 に示した。

Borg 呼吸困難スコアは治験期間を通じて比較的安定していた。6 ヵ月時の変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.37 ± 2.00 であり、ベースライン時に比して統計学的に有意に低下した（対応のある t 検定、p=0.017）。

表 2.7.6.7-6 Borg 呼吸困難スコアの平均値

（有効性解析対象集団、6、12、18、24、36、48、60 ヵ月時）

Month	n	Mean Baseline Borg Dyspnea Score	Mean Borg Dyspnea Scores at Follow-up	p-value[a]
6	170	3.81	3.44	P = 0.017
12	152	3.87	3.78	NS
18	134	3.75	3.41	NS
24	118	3.93	3.88	NS
36	62	3.60	3.57	NS
48	31	3.39	3.63	NS
60	7	3.14	3.29	NS

[a] paired t-test

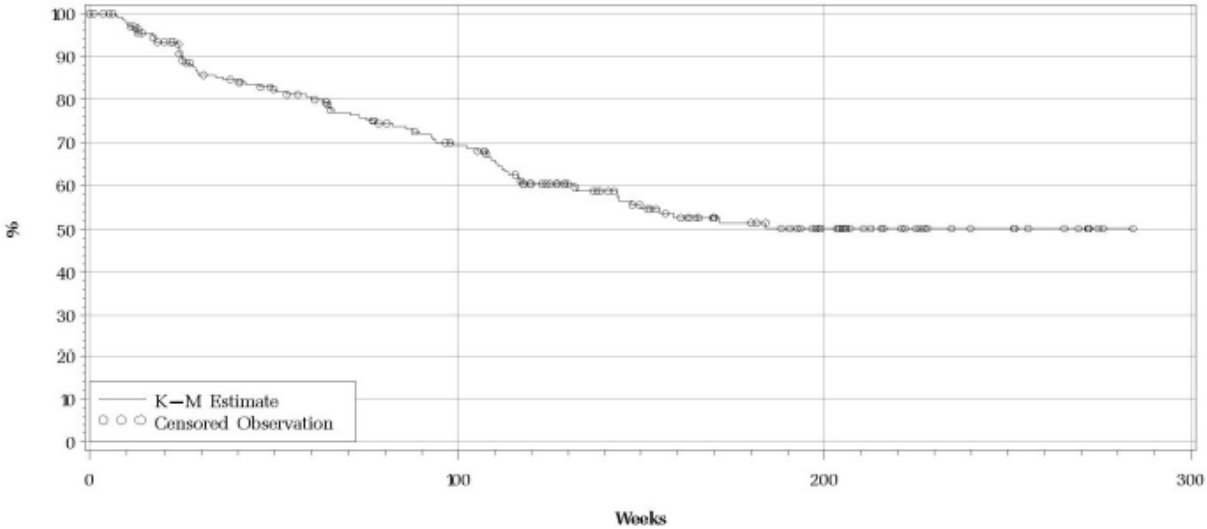
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 11-4

2.7.6.7.2.2.3 臨床症状悪化までの時間

被験者の臨床症状悪化（「死亡」、「PAH の悪化による治験中止」および「承認済み PAH 治療薬の新たな追加」）に関する Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.7-1 に、Kaplan-Meier 生存時間曲線を図 2.7.6.7-2 に示した。

「死亡」、「PAH の悪化による治験中止」および「承認済み PAH 治療薬の新たな追加」のイベントが発生せずに治験を継続した被験者割合は、12、24 および 36 ヵ月時でそれぞれ 82%、69%および 54%であった。また、Kaplan-Meier 法により推定された生存率は、12、24 および 36 ヵ月時でそれぞれ 97%、91%および 82%であった。

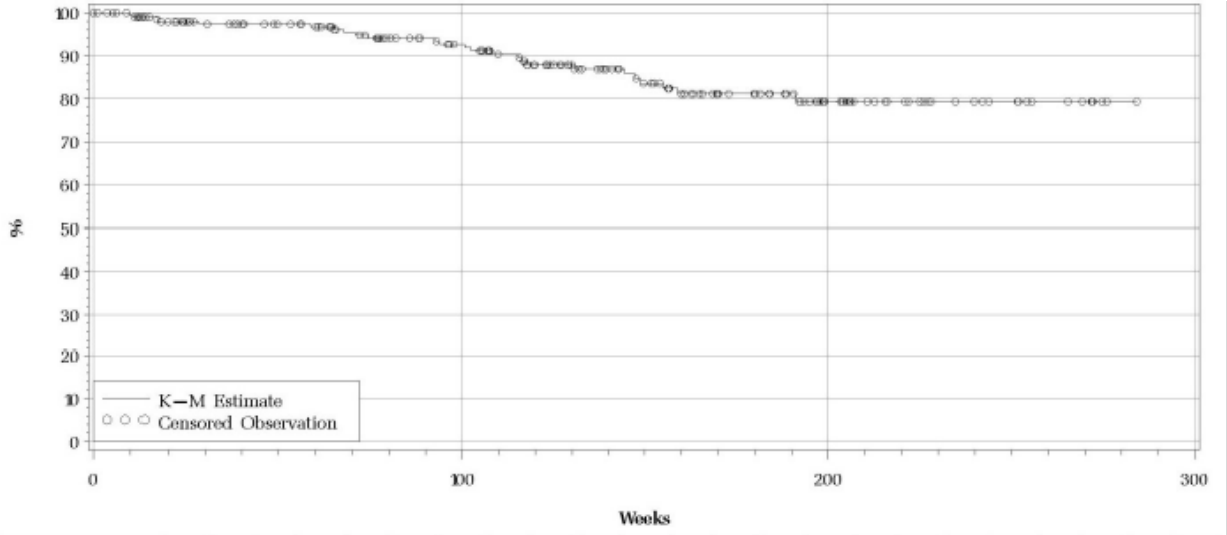
図 2.7.6.7-1 臨床症状悪化に関する Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団）



Weeks	0	13	26	39	52	65	78	91	104	117	130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286
# Events	0	9	22	29	34	40	46	50	55	66	67	69	74	75	76	77	77	77	77	77	77	77	77
# Censored	1	11	24	27	32	39	42	45	47	54	68	74	79	85	90	95	106	111	116	118	121	126	129
# Pts Remaining	205	186	160	150	140	127	118	111	104	86	71	63	53	46	40	34	23	18	13	11	8	3	0

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Figure 11-2

図 2.7.6.7-2 Kaplan-Meier 生存時間曲線 [a]（有効性解析対象集団）



Weeks	0	13	26	39	52	65	78	91	104	117	130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286
# Events	0	2	4	5	5	6	10	10	14	17	18	19	23	24	24	25	25	25	25	25	25	25	25
# Censored	1	13	31	36	41	51	59	66	70	82	97	109	114	124	132	141	155	160	165	169	173	178	181
# Pts Remaining	205	191	171	165	160	149	137	130	122	107	91	78	69	58	50	40	26	21	16	12	8	3	0

a： 本治験参加期間中および本治験中止後 15 日以内における死亡例を含む。
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Figure 11-3

2.7.6.7.2.2.4 NYHA 心機能分類のベースライン時からの変化

6、12、24、36、48 および 60 ヵ月時における NYHA 心機能分類の集計結果を表 2.7.6.7-7 に、6、12、24、36 および 48 ヵ月時における NYHA 心機能分類の変化の要約を図 2.7.6.7-3 に示した。

6、12、24、36、48 および 60 ヵ月時における NYHA 心機能分類がベースライン時に比して不変であった被験者の割合は、それぞれ 62%（108/174 例）、61%（97/158 例）、58%（69/120 例）、59%（37/63 例）、44%（14/32 例）および 75%（6/8 例）、改善が認められた被験者の割合は、それぞれ 36%（62/174 例）、37%（58/158 例）、36%（43/120 例）、33%（21/63 例）、50%（16/32 例）および 25%（2/8 例）であった。

治験終了時（欠測値を LOCF で補完した解析）において、ベースライン時から不変、改善および悪化が認められた被験者の割合は、それぞれ 62%（123/199 例）、26%（52/199 例）および 12%（24/199 例）であった。

表 2.7.6.7-7 NYHA 心機能分類の集計

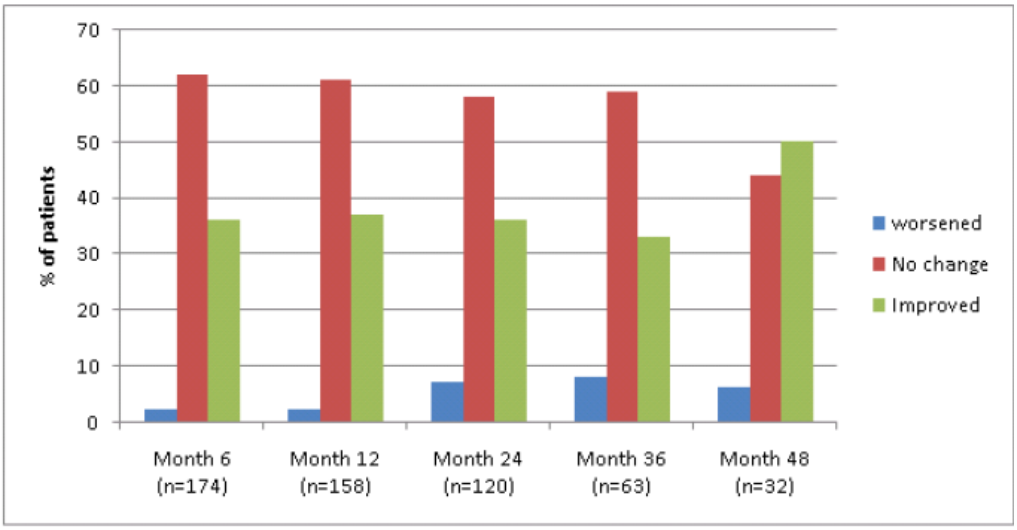
（有効性解析対象集団、6、12、24、36、48、60 ヵ月時）

Month	NYHA Functional Classification I/II/III/IV		
	n	Baseline	Follow-up
6	174	0/15/156/3	2/74/93/5
12	158	0/16/139/3	6/63/88/1
24	120	0/12/106/2	5/45/64/6
36	63	0/7/55/1	1/25/33/4
48	32	0/4/28/0	2/16/14/0
60	8	0/1/7/0	0/3/5/0

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 11-5

図 2.7.6.7-3 NYHA 心機能分類の変化の要約

（有効性解析対象集団、6、12、24、36、48 ヵ月時）



Source：資料番号 5.3.5.1.2 Figure 11-4

2.7.6.7.2.2.5 QOL（MLWHF）スコアのベースライン時からの変化量

6、12、24、36 および 48 ヵ月時における QOL スコアの変化量の要約表を表 2.7.6.7-8 に示した。

6、12、24、36 および 48 ヵ月時における Global Score の変化量の中央値（最小値 - 最大値）は、それぞれ−4（−51 - 32）、−6（−49 - 46）、−5（−55 - 44）、−4.5（−44 - 39）および−1（−36 - 26）であった。24 ヵ月時までの各評価時における Global Score の変化量の中央値は、ベースライン時に比して統計学的に有意に低下した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p<0.0001$、$p<0.0001$ および $p=0.0006$）。

6、12、24、36 および 48 ヵ月時における Physical Score の変化量の中央値（最小値 - 最大値）は、それぞれ−2（−31 - 17）、−3（−31 - 25）、−2（−31 - 18）、−2.5（−19 - 17）および−1（−18 - 19）であった。36 ヵ月時までの各評価時における Physical Score の変化量の中央値は、ベース

ライン時に比して統計学的に有意に低下した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ p<0.0001、p<0.0001、p=0.0020 および p=0.029）。

6、12、24、36 および 48 ヵ月時における Emotional Score の変化量の中央値（最小値 - 最大値）は、それぞれ−1（−18 - 18）、−2（−18 - 11）、−1（−15 - 12）、−1（−12 - 10）および 0（−9 - 8）であった。12 ヵ月時までの各評価時における Emotional Score の変化量の中央値は、ベースライン時に比して統計学的に有意に低下した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ p<0.0083 および p<0.0019）。

表 2.7.6.7-8　QOL スコアの変化量の要約表

（有効性解析対象集団、6、12、24、36、48 ヵ月時）

	Quality of Life						
Month	N	Global Score *Median Change from Baseline*	p-value	Physical Score *Median Change from Baseline*	p-value	Emotional Score *Median Change from Baseline*	p-value
6	163	-4	<0.0001	-2	<0.0001	-1[a]	0.0083
12	151	-6	<0.0001	-3	<0.0001	-2[a]	0.0019
24	113	-5	0.0006	-2	0.0020	-1[a]	0.0015
36	60	-4.5	NS	-2.5	0.029	-1[b]	NS
48	31	-1	NS	-1	NS	0[b]	NS

[a] Two fewer subjects included in the emotional score analysis than global and physical scores
[b] One fewer subject included in the emotional score analysis than global and physical scores
NS = Not significant

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 11-6

2.7.6.7.2.2.6　PAH の徴候・症状のベースライン時からの変化

PAH の徴候・症状（浮腫、胸痛、起坐呼吸、浮動性めまい、呼吸困難、失神、疲労）が認められた被験者数は、治験期間を通して不変または減少した。特に、浮動性めまいが認められた被験者数は、6 ヵ月時ではベースライン時の 171 例中 52 例から 36 例に減少した。また、胸痛が認められた被験者数は、18 ヵ月ではベースライン時の 135 例中 29 例から 16 例に、27 ヵ月時ではベースライン時の 99 例中 25 例から 15 例に減少した。6 ヵ月時の浮動性めまい、ならびに 18 および 27 ヵ月時の胸痛が認められた被験者数はベースライン時に比して統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ p=0.034、p=0.004 および p=0.041）。

2.7.6.7.2.2.7　NT-proBNP 濃度

多くの被験者において検体採取が失念され、かつ推奨される保存期間を過ぎてから測定したことから、NT-proBNP 濃度測定で得られたデータの正式な解析は実施しなかった（2.7.6.7.2.1.2 項）。

2.7.6.7.2.3 安全性

2.7.6.7.2.3.1 治験薬の曝露量

治験薬の曝露状況の分布を表 2.7.6.7-9 に、評価時期別の投与量の分布を表 2.7.6.7-10 に示した。

MD-711 の投与期間は平均 2.3 年、最長 5.4 年であり、累積曝露は 476 観察人年超であった。

表 2.7.6.7-9 曝露状況の分布（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure to Inhaled Treprostinil	Number of Subjects (%)
Total Subjects Exposed	206 (100)
≥ 3 months	192 (93)
≥ 6 months	171 (83)
≥ 12 months	160 (78)
≥ 18 months	137 (67)
≥ 24 months	122 (59)
≥ 30 months	91 (44)
≥ 36 months	69 (33)
≥ 48 months	26 (13)
≥ 60 months	8 (4)

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-1

表 2.7.6.7-10 評価時期別の投与量の分布（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure (number of subjects)	Number of Breaths QID (Mean ± SD)	Percent of Subjects at < 9 breaths QID	Percent of Subjects at ≥ 9 breaths QID
Initial visit (n=206)	3.5 ± 1.5	95	5
3 months (n=189)	6.6 ± 2.9	56	44
6 months (n=169)	7.8 ± 2.9	34	66
9 months (n=163)	8.6 ± 2.8	24	76
12 months (n=157)	8.9 ± 2.5	22	78
18 months (n=136)	9.5 ± 2.5	15	85
24 months (n=121)	9.6 ± 2.5	17	83
36 months (n=68)	9.8 ± 2.5	15	85
48 months (n=26)	10.2 ± 2.3	8	92
60 months (n=8)	10.9 ± 1.6	0	100

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-2

2.7.6.7.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.7-11 に示した。

有害事象の発現率は 95.6%（197/206 例）、副作用（治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」または「関連あるかもしれない」）の発現率は 63.1%（130/206 例）であった。

死亡の発現率は 10.7%（22/206 例）、重篤な有害事象の発現率は 51.5%（106/206 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 24.8%（51/206 例）、重度の有害事象の発現率は 42.2%（87/206 例）であった。

表 2.7.6.7-11　有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	全体 (206 例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	197	(95.6)
副作用	130	(63.1)
死亡 [a]	22	(10.7)
重篤な有害事象	106	(51.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	51	(24.8)
重度の有害事象	87	(42.2)

a：22 例のほかに、MD-711 の投与中止から 15 日以内に認められた死亡が 3 例認められた。

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-3、Table 12-4、Table 12-5、12.3.1.1、Table 12-7、Table 12-9 より作成

2.7.6.7.2.3.3　比較的よく見られる有害事象

発現率が 5%以上の有害事象の集計結果を表 2.7.6.7-12 に示した。また、有害事象の全集計結果を付表 2.7.6.7-1 に示した。

発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽（39.3%［81/206 例］）、頭痛（30.6%［63/206 例］）、悪心および上気道感染（各 21.8%［45/206 例］）、肺動脈性肺高血圧症（19.4%［40/206 例］）、呼吸困難（18.4%［38/206 例］）、浮動性めまいおよび上咽頭炎（各 15.0%［31/206 例］）、胸痛（13.6%［28/206 例］）、下痢および嘔吐（各 13.1%［27 例］）、肺炎（12.6%［26 例］）、気管支炎および四肢痛（各 12.1%［25 例］）、口腔咽頭痛（11.7%［24 例］）ならびに疲労（10.2%［21 例］）であった。

これらの事象は、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも報告されている事象（頭痛、悪心、浮動性めまい等）、PAH に関連する事象（肺動脈性肺高血圧症、呼吸困難、浮動性めまい、胸痛等）および投与経路に特異的な事象（咳嗽、上気道感染、口腔咽頭痛、咽喉刺激感等）であった。

表 2.7.6.7-12　発現率が 5%以上の有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	197	(95.6)
咳嗽	81	(39.3)
頭痛	63	(30.6)
悪心	45	(21.8)
上気道感染	45	(21.8)
肺動脈性肺高血圧症	40	(19.4)
呼吸困難	38	(18.4)
浮動性めまい	31	(15.0)
上咽頭炎	31	(15.0)
胸痛	28	(13.6)
下痢	27	(13.1)
嘔吐	27	(13.1)
肺炎	26	(12.6)
気管支炎	25	(12.1)
四肢痛	25	(12.1)
口腔咽頭痛	24	(11.7)
疲労	21	(10.2)
咽喉刺激感	20	(9.7)
尿路感染	20	(9.7)
副鼻腔炎	19	(9.2)
末梢性浮腫	18	(8.7)
失神	17	(8.3)
動悸	16	(7.8)
気道感染	16	(7.8)
胸部不快感	15	(7.3)
背部痛	14	(6.8)
貧血	13	(6.3)
関節痛	13	(6.3)
便秘	13	(6.3)
不眠症	12	(5.8)
うつ病	11	(5.3)
低カリウム血症	11	(5.3)
インフルエンザ	11	(5.3)
失神寸前の状態	11	(5.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE402（1）を改変

2.7.6.7.2.3.4 比較的よく見られる副作用

発現率が 5%以上の副作用の集計結果を表 2.7.6.7-13 に示した。また、副作用の全集計結果を付表 2.7.6.7-2 に示した。

発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽（33.0%［68/206 例］）、頭痛（21.8%［45/206 例］）、悪心（12.6%［26/206 例］）であった。これらの事象はいずれも LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）の MD-711 群で高頻度に認められた事象であった。

表 2.7.6.7-13 発現率が 5%以上の副作用の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	副作用	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	130	(63.1)
咳嗽	68	(33.0)
頭痛	45	(21.8)
悪心	26	(12.6)
咽喉刺激感	20	(9.7)
浮動性めまい	18	(8.7)
口腔咽頭痛	15	(7.3)
嘔吐	12	(5.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE402（2）を改変

2.7.6.7.2.3.5 重度の有害事象

発現例数が 2 例以上の重度の有害事象の集計結果を表 2.7.6.7-14 に示した。

表 2.7.6.7-14 発現例数が 2 例以上の重度の有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	重度の有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	87	(42.2)
肺動脈性肺高血圧症	21	(10.2)
肺炎	7	(3.4)
失神	7	(3.4)
咳嗽	5	(2.4)
呼吸困難	5	(2.4)
水分過負荷	5	(2.4)
敗血症性ショック	5	(2.4)
頭痛	4	(1.9)
右室不全	4	(1.9)
背部痛	3	(1.5)
胃腸出血	3	(1.5)
動悸	3	(1.5)
尿路感染	3	(1.5)
関節痛	2	(1.0)
心房細動	2	(1.0)
菌血症	2	(1.0)
心停止	2	(1.0)
蜂巣炎	2	(1.0)
胸痛	2	(1.0)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.0)
疲労	2	(1.0)
ウイルス性胃腸炎	2	(1.0)
低血圧	2	(1.0)
肺塞栓症	2	(1.0)
腎不全	2	(1.0)
敗血症	2	(1.0)
皮膚潰瘍	2	(1.0)
硬膜下血腫	2	(1.0)
突然死	2	(1.0)
血小板減少症	2	(1.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE405 を改変

2.7.6.7.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

2.7.6.7.2.3.6.1 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.7-15 に示した。また、死亡例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.7-3 に、死亡例に関する詳細な叙述を付表 2.7.6.7-4 に示した。

死亡は、22 例に認められた。また、22 例の他に 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）が、原疾患の悪化または有害事象による治験中止後（治験薬の投与中止後 15 日以内）に死亡した。死亡例 25 例における死因の治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.6.7-15 死亡例の一覧（安全性解析対象集団）

投与群[a]	被験者番号	性別	年齢(歳)	死因	MD-711の投与中止までの日数[b](日)	死亡までの日数[c](日)	治験薬との因果関係
MD-711/MD-711群 (n=97)	[redacted]	男性	5[redacted]	敗血症性ショック (Septic shock)	495	498	関連なし
	[redacted]	女性	7[redacted]	食道新生物 (Esophageal tumor)	437	457	関連なし
	[redacted]	女性	7[redacted]	胃腸出血 (GI bleed)	717	718	おそらく関連なし
	[redacted][d]	女性	3[redacted]	肺動脈性肺高血圧症の悪化 (Worsening pulmonary hypertension)	195	199	関連なし
	[redacted]	女性	5[redacted]	突然死 (Sudden death)	1032	1032	関連なし
	[redacted]	男性	5[redacted]	左室不全 (Left heart failure)	756	757	関連なし
	[redacted]	女性	5[redacted]	死亡 (Death)	1085	1085	関連なし
	[redacted]	女性	5[redacted]	右室不全 (Right heart failure)	1339	1339	関連なし
	[redacted]	男性	5[redacted]	遠隔転移を伴う結腸癌、弁膜性心疾患および線維化性胞隔炎 (Metastatic carcinoma of the colon, valvular heart disease and fibrosing alveolitis)	790	808	おそらく関連なし
	[redacted]	男性	5[redacted]	肺塞栓症 (Pulmonary embolism)	119	119	おそらく関連なし
	[redacted][d]	男性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症の悪化 (Worsening pulmonary hypertension)	463	475	関連なし
	[redacted]	男性	5[redacted]	肺炎に伴う敗血症性ショック (Septic shock due to pneumonia)	1008	1043	関連なし
	[redacted]	女性	6[redacted]	敗血症性ショック (Septic shock)	411	412	関連なし
プラセボ/MD-711群 (n=109)	[redacted]	女性	6[redacted]	肺炎 (Pneumonia)	657	658	関連なし
	[redacted]	女性	4[redacted]	心停止 (Cardiac arrest)	814	814	関連なし
	[redacted]	男性	4[redacted]	右室不全 (Right heart failure)	914	915	関連なし
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症の悪化 (Worsening pulmonary hypertension)	68	68	関連なし
	[redacted][d]	女性	6[redacted]	無酸素性後脳症 (Post anoxic encephalopathy)	116	121	おそらく関連なし
	[redacted]	男性	4[redacted]	失神 (Syncope)	823	823	関連なし
	[redacted]	男性	5[redacted]	敗血症性ショック (Septic shock)	1005	1013	関連なし
	[redacted]	女性	7[redacted]	肺炎[e] (Pneumonia)	1113	1114	関連なし
	[redacted]	男性	6[redacted]	小細胞肺癌[f] (Small cell lung cancer)	74	75	関連なし
	[redacted]	女性	5[redacted]	溺死 (Drowning)	520	521	関連なし

表 2.7.6.7-15 死亡例の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	被験者番号	性別	年齢(歳)	死因	MD-711の投与中止までの日数[b](日)	死亡までの日数[c](日)	治験薬との因果関係
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症の悪化 (Worsening pulmonary hypertension)	706	706	関連なし
	[redacted]	男性	6[redacted]	非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)	649	650	関連なし

a：MD-711/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験で MD-711 群、プラセボ/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群
b：（MD-711/MD-711 群）投与中止日−LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1
（プラセボ/MD-711 群）投与中止日−LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における投与開始日+1
c：（MD-711/MD-711 群）死亡日−LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1
（プラセボ/MD-711 群）死亡日−LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における投与開始日+1
d：治験薬の投与中止後 15 日以内に死亡した。
e：本事象は、重篤な有害事象として収集されなかった。
f：本事象は、MD-711 の投与開始よりも前に発現した。
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-6、資料番号 5.3.5.3.1 LAE401 より作成

2.7.6.7.2.3.6.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（転帰が「死亡」であった事象を含む）の集計結果を表 2.7.6.7-16 に、重篤な副作用の集計結果を表 2.7.6.7-17 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.7-5 に、死亡を除く重篤な副作用の詳細な叙述を付表 2.7.6.7-6 に示した。

重篤な有害事象の発現率は 51.5%（106/206 例）であり、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（12.6%［26/206 例］）および肺炎（7.3%［15/206 例］）であった。

重篤な副作用の発現率は 2.4%（5/206 例）と低く、認められた重篤な副作用は、失神（2 例）ならびに咳嗽、呼吸困難、喀血および誤った製品適用経路（各 1 例）であった。重篤な副作用に、明らかな特徴は認められなかった。誤った製品適用経路は、被験者番号[redacted]が治験薬を液剤のまま経口投与し、同日に多汗症、悪心および嘔吐が発現したものの、いずれも発現当日に回復した。

表 2.7.6.7-16 重篤な有害事象（転帰が「死亡」であった事象を含む）の集計
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	重篤な有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	106	(51.5)
肺動脈性肺高血圧症	26	(12.6)
肺炎[a]	15	(7.3)
呼吸困難	8	(3.9)
失神	7	(3.4)
右室不全	6	(2.9)
敗血症性ショック	6	(2.9)
心房細動	4	(1.9)
蜂巣炎	4	(1.9)
胸痛	4	(1.9)
心房粗動	3	(1.5)
気管支炎	3	(1.5)
慢性閉塞性肺疾患	3	(1.5)
水分過負荷	3	(1.5)
ウイルス性胃腸炎	3	(1.5)
胃腸出血	3	(1.5)
肺塞栓症	3	(1.5)
硬膜下血腫	3	(1.5)
大動脈狭窄	2	(1.0)
菌血症	2	(1.0)
心停止	2	(1.0)
うっ血性心不全	2	(1.0)
胆石症	2	(1.0)
喀血	2	(1.0)
低ナトリウム血症	2	(1.0)
低酸素症	2	(1.0)
動悸	2	(1.0)
失神寸前の状態	2	(1.0)
腎不全	2	(1.0)
敗血症	2	(1.0)
皮膚潰瘍	2	(1.0)
突然死	2	(1.0)
上室性頻脈	2	(1.0)
頻脈	2	(1.0)
尿路感染	2	(1.0)
ウイルス性気管支炎	2	(1.0)
出血性卵巣嚢胞	2	(1.0)

表 2.7.6.7-16 重篤な有害事象（転帰が「死亡」であった事象を含む）の集計
（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	重篤な有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
腎機能障害	2	(1.0)
気道感染	2	(1.0)
急性呼吸不全	1	(0.5)
アルコール乱用	1	(0.5)
アルコール症	1	(0.5)
貧血	1	(0.5)
狭心症	1	(0.5)
大動脈弁狭窄	1	(0.5)
関節痛	1	(0.5)
喘息	1	(0.5)
完全房室ブロック	1	(0.5)
異型肺炎	1	(0.5)
背部痛	1	(0.5)
膀胱癌	1	(0.5)
徐脈	1	(0.5)
乳癌	1	(0.5)
再発乳癌	1	(0.5)
脳血管発作	1	(0.5)
胆管炎	1	(0.5)
胆嚢炎	1	(0.5)
慢性呼吸不全	1	(0.5)
急性肺性心	1	(0.5)
冠動脈疾患	1	(0.5)
咳嗽	1	(0.5)
難聴	1	(0.5)
死亡	1	(0.5)
うつ病	1	(0.5)
希死念慮を有するうつ病	1	(0.5)
溺死	1	(0.5)
嚥下障害	1	(0.5)
電解質失調	1	(0.5)
側腹部痛	1	(0.5)
体液貯留	1	(0.5)
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)
胃腸炎	1	(0.5)
吐血	1	(0.5)
痔核	1	(0.5)

表 2.7.6.7-16 重篤な有害事象（転帰が「死亡」であった事象を含む）の集計
（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	重篤な有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
肝硬変	1	(0.5)
肝性脳症	1	(0.5)
肝不全	1	(0.5)
股関節部骨折	1	(0.5)
高血糖	1	(0.5)
高カリウム血症	1	(0.5)
高血圧	1	(0.5)
低血糖	1	(0.5)
低カリウム血症	1	(0.5)
低血圧	1	(0.5)
血液量減少性ショック	1	(0.5)
特発性肺線維症	1	(0.5)
感染	1	(0.5)
インフルエンザ	1	(0.5)
損傷	1	(0.5)
国際標準比増加	1	(0.5)
乳管内乳頭腫	1	(0.5)
左室不全	1	(0.5)
下気道感染	1	(0.5)
乳房切除	1	(0.5)
真菌性足菌腫	1	(0.5)
好中球減少症	1	(0.5)
嚥下痛	1	(0.5)
末梢性浮腫	1	(0.5)
食道カンジダ症	1	(0.5)
食道潰瘍	1	(0.5)
疼痛	1	(0.5)
急性膵炎	1	(0.5)
腹膜炎	1	(0.5)
胸水	1	(0.5)
肺臓炎	1	(0.5)
気胸	1	(0.5)
妊娠	1	(0.5)
偽膜性大腸炎	1	(0.5)
肺出血	1	(0.5)
腎盂腎炎	1	(0.5)
直腸出血	1	(0.5)

表 2.7.6.7-16 重篤な有害事象（転帰が「死亡」であった事象を含む）の集計（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	重篤な有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
直腸脱	1	(0.5)
腎動脈狭窄症	1	(0.5)
呼吸窮迫	1	(0.5)
呼吸不全	1	(0.5)
強皮症	1	(0.5)
副鼻腔炎	1	(0.5)
扁平上皮癌	1	(0.5)
肺扁平上皮癌	1	(0.5)
全身性エリテマトーデス	1	(0.5)
血管収縮	1	(0.5)
尿路性敗血症	1	(0.5)
アルコールの解毒	1	(0.5)
深部静脈血栓症	1	(0.5)
ラクナ梗塞	1	(0.5)
アルコール離脱症候群	1	(0.5)
遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.5)
肺腫瘤	1	(0.5)
甲状腺腫瘤	1	(0.5)
骨盤骨折	1	(0.5)
椎間板変性症	1	(0.5)
栄養障害	1	(0.5)
非小細胞肺癌	1	(0.5)
食道新生物	1	(0.5)
中耳滲出液	1	(0.5)
びらん性食道炎	1	(0.5)
外陰部出血	1	(0.5)
慢性腎臓病	1	(0.5)
腹壁血腫	1	(0.5)
急性腎障害	1	(0.5)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.5)
洞結節機能不全	1	(0.5)
誤った製品適用経路	1	(0.5)
脊柱管狭窄症	1	(0.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

a：肺炎による死亡 1 例は、重篤な有害事象として収集されなかった。

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE403 を改変

表 2.7.6.7-17　重篤な副作用の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	重篤な副作用	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(2.4)
失神	2	(1.0)
咳嗽	1	(0.5)
呼吸困難	1	(0.5)
喀血	1	(0.5)
誤った製品適用経路	1	(0.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0
Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-8 を改変

2.7.6.7.2.3.7　その他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.3.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 2.7.6.7-18 に、治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.7-19 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 24.8%（51/206 例）であり、発現件数は 75 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、発現率が 2%以上であった事象は、肺動脈性肺高血圧症（8.7%［18/206 例］）、咳嗽（2.9%［6/206 例］）、悪心（2.4%［5/206 例］）および頭痛（1.9%［4/206 例］）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の大半は、PAH に関連する事象（肺動脈性肺高血圧症［の悪化］、肺塞栓症、急性呼吸不全、心停止等）および投与経路に特異的な事象（咳嗽等）、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも報告されている事象（悪心、頭痛等）であった。

表 2.7.6.7-18 治験薬の投与中止に至った有害事象の集計（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	治験薬の投与中止に至った有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	51	(24.8)
肺動脈性肺高血圧症	18	(8.7)
咳嗽	6	(2.9)
悪心	5	(2.4)
頭痛	4	(1.9)
肺炎	2	(1.0)
肺塞栓症	2	(1.0)
右室不全	2	(1.0)
急性呼吸不全	1	(0.5)
アルコール乱用	1	(0.5)
大動脈狭窄	1	(0.5)
心停止	1	(0.5)
蜂巣炎	1	(0.5)
胸痛	1	(0.5)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.5)
溺死	1	(0.5)
咽喉乾燥	1	(0.5)
呼吸困難	1	(0.5)
労作性呼吸困難	1	(0.5)
疲労	1	(0.5)
水分過負荷	1	(0.5)
胃腸出血	1	(0.5)
吐血	1	(0.5)
肝硬変	1	(0.5)
肝性脳症	1	(0.5)
肝不全	1	(0.5)
股関節部骨折	1	(0.5)
特発性肺線維症	1	(0.5)
下気道感染	1	(0.5)
倦怠感	1	(0.5)
末梢血管障害	1	(0.5)
肺出血	1	(0.5)
腎不全	1	(0.5)
呼吸不全	1	(0.5)
敗血症性ショック	1	(0.5)
咽喉刺激感	1	(0.5)
回転性めまい	1	(0.5)

表 2.7.6.7-18 治験薬の投与中止に至った有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	治験薬の投与中止に至った有害事象	
	MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率 (%)
嘔吐	1	(0.5)
深部静脈血栓症	1	(0.5)
遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.5)
食道新生物	1	(0.5)
処置によるめまい	1	(0.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE404

表 2.7.6.7-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
MD-711/MD-711群 (n=97)	[redacted]	女性	4[redacted]	頭痛 (WORSENING HEADACHES)	6吸入	92	92	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	男性	5[redacted]	敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	498	498	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	股関節部骨折 (BROKEN HIP)	9吸入	437	437	21	関連なし	中等度	重篤	投与中止	なし	-
				食道新生物 (ESOPHAGEAL TUMOR)	-	455	455	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSIOIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	男性	2[redacted]	咳嗽 (WORSENING INTERMITTENT COUGH)	-	-	-	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	10吸入	621	621	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止	あり	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH WITH HOSPITALIZATION FOR START OF FLOLAN)	-	622	622	2	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (HOSPITALIZATION FOR WORSENING PAH)	3吸入	189	189	11	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺炎 (PNEUMONIA)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	349	349	112	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-

表 2.7.6.7-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢(歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
	[redacted]	女性	4[redacted]	咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	6吸入	357	357	92	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	アルコール乱用 (ALCOHOL ABUSE)	12吸入	663	663	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
				肝性脳症 (HEPATIC ENCEPHALOPATHY)	-	727	727	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				肝不全 (LIVER FAILURE)	-	727	727	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
				悪心 (NAUSEA)	-	727	727	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	2[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	621	621	249	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (PROGRESSION OF PAH)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				肝硬変 (ASCITES DUE TO CIRRHOSIS)	9吸入	861	861	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				胃腸出血 (GI BLEED)	12吸入	1289	1289	3	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION)	12吸入	531	531	137	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	男性	6[redacted]	胸痛 (CHEST PAIN)	9吸入	374	374	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
				咳嗽 (CAUGH)	9吸入	374	374	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	374	374	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	-

表 2.7.6.7-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
	[redacted]	男性	6[redacted]	慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	12吸入	691	691	18	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	遠隔転移を伴う結腸癌 (CAECAL CARCINOMA WITH METASTATIC DEPOSITS IN LIVER)	12吸入	729	729	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				特発性肺線維症 (PROGRESSION OF EXSISTING FIBROSING ALVEOLITIS)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
				大動脈狭窄 (PROGRESSION OF EXISTING AORTIC STENOSIS)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	処置によるめまい (DIZZINESS POST INHALATION)	-	-	-	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	5吸入	203	203	460	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	肺塞栓症 (PULMONARY THROMBOEMBOLISM)	3吸入	119	119	1	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	1008	1008	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	395	395	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続

表 2.7.6.7-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢(歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
プラセボ/MD-711群 (n=109)	[redacted]	女性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	-	188	105	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (HOSPITALIZATION WORSENING PAH)	9吸入	1414	1321	-	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	742	656	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	腎不全 (RENAL FAILURE)	6吸入	129	38	23	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	9吸入	85	1	9	おそらく関連あり	重度	非重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	3吸入	181	92	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止	なし	持続
				疲労 (WORSENING FATIGUE)	3吸入	181	92	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	蜂巣炎 (LEFT ANKLE CELLULITIS)	9吸入	491	407	3	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	9吸入	141	58	11	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	男性	4[redacted]	右室不全 (RT HEART FAILURE)	-	1007	915	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12吸入	611	516	11	関連なし	中等度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12吸入	926	842	83	関連なし	重度	非重篤	投与中止	あり	-

表 2.7.6.7-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	9吸入	84	1	31	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	咳嗽 (COUGH)	3吸入	181	97	34	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH)	5吸入	91	7	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
				頭痛 (HEADACHE)	4吸入	167	83	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	-	826	742	9	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	251	151	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	呼吸困難 (DYSPNEA)	9吸入	221	137	53	おそらく関連あり	重度	重篤	投与中止	あり	-
				肺塞栓症 (PULMOANARY EMBOLISM)	-	239	155	35	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				深部静脈血栓症 (ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS)	-	239	155	35	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	心停止 (CARDIAC ARREST)	-	193	117	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				吐血 (HEMATEMESIS)	-	193	117	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				肺出血 (PULMONARY PARENCHYMAL BLEED)	-	193	117	5	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	193	117	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-

表 2.7.6.7-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
	[redacted]	女性	6[redacted]	回転性めまい (VERTIGO)	12吸入	1784	1701	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	4[redacted]	悪心 (FEELINGS OF NAUSEA AFTER EACH ADMINISTRATION)	6吸入	94	8	154	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	末梢血管障害 (PERIPHERAL VASCLULARE OCCLUSIVE DISEASE)	6吸入	168	79	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	1[redacted]	咽喉乾燥 (DRY MUCOSA IN THROAT)	3吸入	83	1	98	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	6吸入	91	9	90	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	咳嗽 (COUGH)	3吸入	86	2	13	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
				倦怠感 (MALAISE)	3吸入	86	2	13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	溺死 (DROWNING)	-	602	521	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	悪心 (NAUSEA)	12吸入	1000	917	23	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
				嘔吐 (VOMITING)	12吸入	1000	917	23	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	8吸入	838	747	17	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	898	813	-	おそらく関連なし	重度	非重篤	投与中止	あり	持続

表 2.7.6.7-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
	[redacted]	女性	[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	404	320	386	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	353	268	307	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	694	608	138	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続

用語辞書：MedDRA/J v24.0

治験薬に対する処置が「投与中止」であった有害事象を対象とした

a：MD-711/MD-711群=LRX-TRIUMPH 001試験でMD-711群、プラセボ/MD-711群=LRX-TRIUMPH 001試験でプラセボ群

b：1日の途中で1回量が変更された場合、同日内の最大の1回量を表示した

c：有害事象発現日 - LRX-TRIUMPH 001試験における投与開始日 + 1

d：(MD-711/MD-711群) 有害事象発現日 - LRX-TRIUMPH 001試験における投与開始日 + 1

(プラセボ/MD-711群) 有害事象発現日 - LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験における投与開始日 + 1

e：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

f：調査終了時に継続していた場合は「持続」とし、その他は「-」とした

-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE403

2.7.6.7.2.3.7.2 咳嗽

咳嗽の発現率は 39.3%（81/206 例）であったものの、咳嗽を理由に治験を中止した被験者は 6 例のみであった。

治験薬の投与中止に至った咳嗽（6 例）は、いずれも非重篤であり、副作用と判断された。1 例が重度、5 例が中等度であった。そのうち、重度の 1 例は、重要な既往歴として肺炎、喘息、喀血および胸やけがあり、MD-711 は、422 日間投与された。中等度の 2 例は、既往歴にそれぞれ喘息および間質性肺疾患があり、MD-711 は、それぞれ 215 日間および 14 日間投与された。中等度の残りの 3 例には、治験薬の投与中止の原因となる呼吸器に関連する既往歴はなかった。また、本治験の有害事象の集計には含めていないものの、LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）で咳嗽を発現し、かつ本治験開始時に未回復であった 4 例は、本治験中に治験薬の投与中止に至った。

大半の咳嗽は、軽度または中等度であり、一過性であった。

2.7.6.7.2.3.7.3 失神

失神は、発現率が 8.3%（17/206 例）、発現件数が 21 件であり、17 例中 4 例に各 2 件発現した。

治験薬の投与中止に至った失神はなかった。

重篤な失神は 7 例であり、6 例が重度および 1 例が中等度であった。そのうち、重度の 2 例は副作用と判断され、その他の 5 例はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。重度の 1 例は治験薬の用量を調節された。

その他の失神はいずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。1 例が重度、7 例が中等度（うち 3 例には、非重篤かつ中等度の失神が各 2 件発現）、3 例が軽度（うち 1 例には、重篤かつ重度の失神が 1 件発現）であった。

2.7.6.7.2.3.8 臨床検査値

肝機能検査値上昇に関連する有害事象が認められた被験者一覧を表 2.7.6.7-20 に示した。

血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査について、各評価時期におけるベースライン時からの変化量の平均値および中央値には、臨床的に意味のある特徴、または MD-711 の投与期間と連動する変化は認められなかった。個々の測定値においても、MD-711 と関連のある有害事象である可能性を示唆する変化は認められなかった。

肝機能検査値上昇に関連する有害事象（肝機能検査異常、肝酵素上昇、肝毒性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）は 206 例中 21 例に発現した。いずれの事象も非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。1 例が重度、10 例が中等度、その他が軽度であった。また、副作用と判断された事象はなかった。

併用肺血管拡張薬がボセンタンであった被験者割合は、ベースライン時では 206 例中 143 例（その後は 3 例増加）であり、肝機能に関連する有害事象が発現した被験者においては 21 例

中 17 例であった。ボセンタンの添付文書には、ボセンタン投与と ALT/AST 増加との関連性が示されていることから、本治験で認められた肝酵素増加の発現率は想定の範囲内であった。

臨床検査項目に関連する重篤な有害事象は 7 例（低ナトリウム血症［2 例］、低血糖、高血糖、高カリウム血症、貧血および低カリウム血症［各 1 例］）に認められた（付表 2.7.6.7-4）。いずれも治験薬の投与中止に至らず、5 例が重度（低ナトリウム血症、低血糖、高血糖、高カリウム血症および貧血［各 1 例］）および中等度が 2 例（低ナトリウム血症および低カリウム血症［各 1 例］）であった。副作用と判断された事象はなかった。

表 2.7.6.7-20 肝機能検査値上昇に関連する有害事象が認められた被験者一覧
（安全性解析対象集団）

Subject #	Onset (TRE day)	Cessation	Severity	Attributability	Receiving Bosentan?
[redacted]	168	324	Moderate	Unrelated	Yes
[redacted]	767	777	Mild	Unrelated	Yes
[redacted]	Ongoing at start of OL	973	Moderate	Unrelated	No
[redacted]	343	422	Mild	Unrelated	Yes
[redacted]	607	914	Mild	Unrelated	No
[redacted]	651	658	Moderate	Unrelated	Yes
[redacted]	97	127	Mild	Unrelated	Yes
[redacted]	328	431	Moderate	Unrelated	Yes
[redacted]	172 449 921	421 504 1093	Moderate Mild Moderate	Unrelated Unlikely Unrelated	Yes
[redacted]	831	945	Moderate	Unrelated	No
[redacted]	922	1017	Mild	Unrelated	No
[redacted]	1656	1678	Moderate	Unrelated	Yes
[redacted]	140	140	Moderate	Unrelated	Yes
[redacted]	1363	1781	Mild	Unrelated	Yes
[redacted]	154	193	Severe	Unlikely	Yes
[redacted]	804	883	Moderate	Unrelated	Yes
[redacted]	676	749	Moderate	Unrelated	Yes
[redacted]	1	87	Mild	Unrelated	Yes
[redacted]	173	207	Mild	Unlikely	Yes
[redacted]	1 1038	11 1057	Mild Mild	Unrelated Unrelated	Yes
[redacted]	1177 1549	1353 1696	Mild Mild	Unlikely Unlikely	Yes

Source：資料番号 5.3.5.1.2 Table 12-12

2.7.6.7.2.3.9 バイタルサインおよび身体的所見

バイタルサインおよび身体的所見で認められた著しい変化は、すべて有害事象として収集した。MD-711 には血管拡張作用があり、注目すべき有害事象として、低血圧が 3%（6/206 例、7 件）に認められた。治験薬の投与中止に至った低血圧はなかった。重篤な低血圧は 1 例に 2 件発現し、いずれも重度であった。残りの低血圧 5 例は非重篤であり、1 例が重度、4 例が中等度であった。また、いずれの低血圧も副作用とは判断されなかった。

低血圧以外には、MD-711 が関連する可能性がある、バイタルサインおよび身体的所見の変化は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

MD-711 の最大 1 回投与量を 12 吸入（72 μg）とし、1 日 4 回、最長で 5.4 年投与した。

本治験は非盲検試験であることから、有効性エンドポイントである、ピーク時 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難スコア、NYHA 心機能分類、QOL スコアおよび PAH の徴候・症状については仮説に基づく正式な統計解析は行わなかったが、ピーク時 6 分間歩行距離および QOL スコアは、24 ヵ月時までの各評価時においてベースライン時に比して統計学的に有意に改善した（Wilcoxon 符号付順位検定、$p<0.05$）。その他の有効性エンドポイントは、統計学的に有意な結果ではなかったものの、治験期間を通して維持または改善が認められた。ピーク時 6 分間歩行距離および QOL スコアの統計学的に有意な結果が 24 ヵ月時を超えて維持されなかった理由は、被験者数が減少したためと考えられた。Kaplan-Meier 法により推測した 12、24 および 36 ヵ月時における生存率はそれぞれ 97%、91%および 82%であり、安定していた。以上の結果は、MD-711 の長期吸入投与による有益かつ持続的な治療効果を支持するものであった。

MD-711 の忍容性は良好であった。本治験で発現した主要な有害事象は、他のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤でも報告されている事象（頭痛、悪心、浮動性めまい等）、PAH に関連する事象（肺動脈性肺高血圧症、呼吸困難、浮動性めまい、胸痛等）および投与経路に特異的な事象（咳嗽、上気道感染、口腔咽頭痛、咽喉刺激感等）であった。トレプロスチニルは、7,000 例超の患者の静脈内または皮下投与における安全性情報を有しており、本治験で新たに得られた唯一の知見は、投与経路に特異的な事象であった。投与経路に特異的な事象の発現率は、咳嗽 39%、上気道感染 22%、口腔咽頭痛 12%、咽喉刺激感 10%であり、その大半は軽度または中等度で、一過性であったが、咳嗽 6 例（3%）は治験薬の投与を中止した。また、LRX-TRIUMPH 001 試験（資料番号 5.3.5.1.1）で発現し、かつ本治験開始時に未回復であった咳嗽 4 例および口腔咽頭痛 1 例は、本治験中に治験薬の投与を中止した。

以上より、本治験で得られた MD-711 長期吸入投与時の安全性および有効性の結果に基づき、MD-711 が PAH に対する長期治療法の選択肢であることが示された。

2.7.6.7.4 付録

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率(%)
全体	197	(95.6)
感染症および寄生虫症	144	(69.9)
上気道感染	45	(21.8)
上咽頭炎	31	(15.0)
肺炎	26	(12.6)
気管支炎	25	(12.1)
尿路感染	20	(9.7)
副鼻腔炎	19	(9.2)
気道感染	16	(7.8)
インフルエンザ	11	(5.3)
下気道感染	10	(4.9)
胃腸炎	9	(4.4)
蜂巣炎	8	(3.9)
真菌感染	7	(3.4)
ウイルス性胃腸炎	7	(3.4)
敗血症性ショック	6	(2.9)
膀胱炎	5	(2.4)
消化管感染	4	(1.9)
鼻炎	4	(1.9)
眼感染	3	(1.5)
感染	3	(1.5)
限局性感染	3	(1.5)
口腔カンジダ症	3	(1.5)
咽頭炎	3	(1.5)
歯膿瘍	3	(1.5)
ウイルス感染	3	(1.5)
菌血症	2	(1.0)
結膜炎	2	(1.0)
耳感染	2	(1.0)
歯肉炎	2	(1.0)
帯状疱疹	2	(1.0)
麦粒腫	2	(1.0)
腎感染	2	(1.0)
食道カンジダ症	2	(1.0)
腎盂腎炎	2	(1.0)
敗血症	2	(1.0)
ウイルス性気管支炎	2	(1.0)
外陰腟真菌感染	2	(1.0)
口腔ヘルペス	2	(1.0)
カンジダ感染	2	(1.0)
異型肺炎	1	(0.5)
細気管支炎	1	(0.5)
慢性副鼻腔炎	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
憩室炎	1	(0.5)
ムンプス	1	(0.5)
真菌性足菌腫	1	(0.5)
中耳炎	1	(0.5)
細菌の過剰増殖	1	(0.5)
歯周炎	1	(0.5)
腹膜炎	1	(0.5)
扁桃周囲膿瘍	1	(0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.5)
ブドウ球菌性肺炎	1	(0.5)
偽膜性大腸炎	1	(0.5)
皮膚感染	1	(0.5)
扁桃炎	1	(0.5)
気管炎	1	(0.5)
気管気管支炎	1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)
口腔感染	1	(0.5)
尿路性敗血症	1	(0.5)
歯感染	1	(0.5)
クラミジア感染	1	(0.5)
爪床感染	1	(0.5)
ウイルス性耳感染	1	(0.5)
ダニ皮膚炎	1	(0.5)
医療機器関連感染	1	(0.5)
血管デバイス感染	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）	11	(5.3)
乳癌	2	(1.0)
膀胱癌	1	(0.5)
再発乳癌	1	(0.5)
乳管内乳頭腫	1	(0.5)
扁平上皮癌	1	(0.5)
肺扁平上皮癌	1	(0.5)
子宮平滑筋腫	1	(0.5)
遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.5)
前立腺癌	1	(0.5)
非小細胞肺癌	1	(0.5)
食道新生物	1	(0.5)
外陰新生物	1	(0.5)
血液およびリンパ系障害	24	(11.7)
貧血	13	(6.3)
鉄欠乏性貧血	4	(1.9)
血小板減少症	4	(1.9)
白血球増加症	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
好中球減少症	1	(0.5)
汎血球減少症	1	(0.5)
血液障害	1	(0.5)
免疫系障害	8	(3.9)
季節性アレルギー	4	(1.9)
複合アレルギー	2	(1.0)
動物アレルギー	1	(0.5)
薬物過敏症	1	(0.5)
過敏症	1	(0.5)
内分泌障害	6	(2.9)
甲状腺機能低下症	2	(1.0)
甲状腺腫	1	(0.5)
甲状腺機能亢進症	1	(0.5)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.5)
甲状腺腫瘤	1	(0.5)
代謝および栄養障害	57	(27.7)
低カリウム血症	11	(5.3)
水分過負荷	9	(4.4)
食欲減退	9	(4.4)
高コレステロール血症	8	(3.9)
高カリウム血症	7	(3.4)
体液貯留	6	(2.9)
鉄欠乏	6	(2.9)
高尿酸血症	5	(2.4)
高血糖	4	(1.9)
低血糖	4	(1.9)
葉酸欠乏	3	(1.5)
低ナトリウム血症	3	(1.5)
痛風	2	(1.0)
脂質異常症	2	(1.0)
脱水	1	(0.5)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.5)
電解質失調	1	(0.5)
耐糖能障害	1	(0.5)
低アルブミン血症	1	(0.5)
低マグネシウム血症	1	(0.5)
食欲亢進	1	(0.5)
栄養障害	1	(0.5)
高脂血症	1	(0.5)
２型糖尿病	1	(0.5)
精神障害	33	(16.0)
不眠症	12	(5.8)
うつ病	11	(5.3)
不安	9	(4.4)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
睡眠障害	2	(1.0)
アルコール乱用	1	(0.5)
アルコール症	1	(0.5)
抑うつ気分	1	(0.5)
希死念慮を有するうつ病	1	(0.5)
易刺激性	1	(0.5)
神経過敏	1	(0.5)
アルコール離脱症候群	1	(0.5)
神経系障害	109	(52.9)
頭痛	63	(30.6)
浮動性めまい	31	(15.0)
失神	17	(8.3)
失神寸前の状態	11	(5.3)
健忘	3	(1.5)
灼熱感	3	(1.5)
末梢性ニューロパチー	3	(1.5)
錯感覚	3	(1.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3	(1.5)
感覚鈍麻	2	(1.0)
片頭痛	2	(1.0)
傾眠	2	(1.0)
味覚消失	1	(0.5)
手根管症候群	1	(0.5)
脳血管発作	1	(0.5)
体位性めまい	1	(0.5)
味覚不全	1	(0.5)
肝性脳症	1	(0.5)
意識消失	1	(0.5)
記憶障害	1	(0.5)
前兆を伴う片頭痛	1	(0.5)
単麻痺	1	(0.5)
一過性脳虚血発作	1	(0.5)
振戦	1	(0.5)
ラクナ梗塞	1	(0.5)
下肢静止不能症候群	1	(0.5)
パーキンソン病	1	(0.5)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.5)
味覚障害	1	(0.5)
眼障害	19	(9.2)
白内障	4	(1.9)
ドライアイ	4	(1.9)
霧視	3	(1.5)
視力障害	3	(1.5)
閉塞隅角緑内障	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
乱視	1	(0.5)
複視	1	(0.5)
眼脂	1	(0.5)
眼出血	1	(0.5)
緑内障	1	(0.5)
眼充血	1	(0.5)
硝子体浮遊物	1	(0.5)
眼そう痒症	1	(0.5)
耳および迷路障害	19	(9.2)
回転性めまい	9	(4.4)
耳鳴	3	(1.5)
難聴	2	(1.0)
耳痛	1	(0.5)
聴力低下	1	(0.5)
耳不快感	1	(0.5)
耳そう痒症	1	(0.5)
両耳難聴	1	(0.5)
突発性難聴	1	(0.5)
耳管障害	1	(0.5)
中耳滲出液	1	(0.5)
心臓障害	47	(22.8)
動悸	16	(7.8)
心房細動	10	(4.9)
右室不全	8	(3.9)
心房粗動	6	(2.9)
頻脈	4	(1.9)
徐脈	3	(1.5)
心停止	2	(1.0)
うっ血性心不全	2	(1.0)
冠動脈疾患	2	(1.0)
上室性頻脈	2	(1.0)
狭心症	1	(0.5)
大動脈弁狭窄	1	(0.5)
心房頻脈	1	(0.5)
完全房室ブロック	1	(0.5)
心拡大	1	(0.5)
肺性心	1	(0.5)
急性肺性心	1	(0.5)
左室不全	1	(0.5)
洞結節機能不全	1	(0.5)
血管障害	29	(14.1)
潮紅	10	(4.9)
低血圧	6	(2.9)
高血圧	3	(1.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
大動脈狭窄	2	(1.0)
レイノー現象	2	(1.0)
チアノーゼ	1	(0.5)
血腫	1	(0.5)
血液量減少性ショック	1	(0.5)
末梢血管障害	1	(0.5)
血管収縮	1	(0.5)
深部静脈血栓症	1	(0.5)
ほてり	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	145	(70.4)
咳嗽	81	(39.3)
肺動脈性肺高血圧症	40	(19.4)
呼吸困難	38	(18.4)
口腔咽頭痛	24	(11.7)
咽喉刺激感	20	(9.7)
鼻閉	10	(4.9)
鼻出血	8	(3.9)
発声障害	7	(3.4)
喘鳴	7	(3.4)
湿性咳嗽	4	(1.9)
慢性閉塞性肺疾患	3	(1.5)
労作性呼吸困難	3	(1.5)
喀血	3	(1.5)
肺塞栓症	3	(1.5)
カタル	2	(1.0)
咽喉乾燥	2	(1.0)
低酸素症	2	(1.0)
起坐呼吸	2	(1.0)
肺線維症	2	(1.0)
急性呼吸不全	1	(0.5)
喘息	1	(0.5)
無気肺	1	(0.5)
気管支刺激	1	(0.5)
気管支閉塞	1	(0.5)
気管支痙攣	1	(0.5)
息詰まり感	1	(0.5)
慢性呼吸不全	1	(0.5)
肺気腫	1	(0.5)
特発性肺線維症	1	(0.5)
胸水	1	(0.5)
胸膜痛	1	(0.5)
誤嚥性肺炎	1	(0.5)
肺臓炎	1	(0.5)
気胸	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
肺出血	1	(0.5)
ラ音	1	(0.5)
呼吸窮迫	1	(0.5)
呼吸不全	1	(0.5)
鼻漏	1	(0.5)
副鼻腔うっ血	1	(0.5)
副鼻腔痛	1	(0.5)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.5)
喀痰増加	1	(0.5)
気道うっ血	1	(0.5)
肺腫瘤	1	(0.5)
咽頭紅斑	1	(0.5)
喉頭刺激感	1	(0.5)
胃腸障害	102	(49.5)
悪心	45	(21.8)
下痢	27	(13.1)
嘔吐	27	(13.1)
便秘	13	(6.3)
胃食道逆流性疾患	9	(4.4)
消化不良	8	(3.9)
腹痛	6	(2.9)
口内乾燥	5	(2.4)
直腸出血	5	(2.4)
上腹部痛	4	(1.9)
嚥下障害	4	(1.9)
血便排泄	4	(1.9)
口内炎	4	(1.9)
胃腸出血	3	(1.5)
歯痛	3	(1.5)
腹部膨満	2	(1.0)
食中毒	2	(1.0)
舌痛	2	(1.0)
嚥下痛	2	(1.0)
直腸脱	2	(1.0)
レッチング	2	(1.0)
腹部不快感	1	(0.5)
下腹部痛	1	(0.5)
口角口唇炎	1	(0.5)
腹水	1	(0.5)
憩室	1	(0.5)
鼓腸	1	(0.5)
胃炎	1	(0.5)
胃腸障害	1	(0.5)
歯肉痛	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現例数	発現率(%)
舌炎	1	(0.5)
吐血	1	(0.5)
痔核	1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	1	(0.5)
食道潰瘍	1	(0.5)
口腔内痛	1	(0.5)
急性膵炎	1	(0.5)
流涎過多	1	(0.5)
舌腫脹	1	(0.5)
歯の障害	1	(0.5)
臍ヘルニア	1	(0.5)
舌出血	1	(0.5)
直腸しぶり	1	(0.5)
口の錯感覚	1	(0.5)
びらん性食道炎	1	(0.5)
腹壁血腫	1	(0.5)
肝胆道系障害	7	(3.4)
胆石症	2	(1.0)
胆管炎	1	(0.5)
胆嚢炎	1	(0.5)
肝硬変	1	(0.5)
肝嚢胞	1	(0.5)
肝不全	1	(0.5)
肝毒性	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	34	(16.5)
発疹	8	(3.9)
皮膚潰瘍	7	(3.4)
そう痒症	5	(2.4)
皮膚炎	2	(1.0)
紅斑	2	(1.0)
多汗症	2	(1.0)
皮膚病変	2	(1.0)
ざ瘡	1	(0.5)
皮膚乾燥	1	(0.5)
湿疹	1	(0.5)
結節性紅斑	1	(0.5)
爪変色	1	(0.5)
寝汗	1	(0.5)
皮膚疼痛	1	(0.5)
斑状皮疹	1	(0.5)
皮膚刺激	1	(0.5)
蕁麻疹	1	(0.5)
虚血性皮膚潰瘍	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	73	(35.4)
四肢痛	25	(12.1)
背部痛	14	(6.8)
関節痛	13	(6.3)
筋骨格痛	8	(3.9)
筋肉痛	6	(2.9)
頚部痛	6	(2.9)
関節炎	5	(2.4)
顎痛	5	(2.4)
関節腫脹	4	(1.9)
筋痙縮	4	(1.9)
変形性関節症	3	(1.5)
足底筋膜炎	3	(1.5)
筋骨格系胸痛	3	(1.5)
骨痛	2	(1.0)
骨粗鬆症	2	(1.0)
全身性エリテマトーデス	2	(1.0)
滑液包炎	1	(0.5)
外骨腫	1	(0.5)
側腹部痛	1	(0.5)
関節硬直	1	(0.5)
多発性関節炎	1	(0.5)
強皮症	1	(0.5)
腱炎	1	(0.5)
骨減少症	1	(0.5)
筋骨格不快感	1	(0.5)
椎間板変性症	1	(0.5)
脊柱管狭窄症	1	(0.5)
腎および尿路障害	11	(5.3)
腎不全	5	(2.4)
腎機能障害	3	(1.5)
急性腎障害	2	(1.0)
腎結石症	1	(0.5)
腎動脈狭窄症	1	(0.5)
慢性腎臓病	1	(0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.5)
妊娠	1	(0.5)
生殖系および乳房障害	16	(7.8)
卵巣嚢胞	3	(1.5)
女性化乳房	2	(1.0)
腟出血	2	(1.0)
外陰腟乾燥	2	(1.0)
出血性卵巣嚢胞	2	(1.0)
異常子宮出血	2	(1.0)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
良性前立腺肥大症	1	(0.5)
乳房痛	1	(0.5)
子宮頚部上皮異形成	1	(0.5)
月経困難症	1	(0.5)
過長過多不規則月経	1	(0.5)
骨盤痛	1	(0.5)
子宮出血	1	(0.5)
外陰部障害	1	(0.5)
子宮嚢胞	1	(0.5)
勃起不全	1	(0.5)
外陰部出血	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	96	(46.6)
胸痛	28	(13.6)
疲労	21	(10.2)
末梢性浮腫	18	(8.7)
胸部不快感	15	(7.3)
発熱	8	(3.9)
浮腫	7	(3.4)
末梢腫脹	7	(3.4)
無力症	6	(2.9)
疼痛	5	(2.4)
インフルエンザ様疾患	3	(1.5)
石灰沈着症	2	(1.0)
冷感	2	(1.0)
突然死	2	(1.0)
口渇	2	(1.0)
非心臓性胸痛	2	(1.0)
悪寒	1	(0.5)
状態悪化	1	(0.5)
死亡	1	(0.5)
不快感	1	(0.5)
溺死	1	(0.5)
顔面痛	1	(0.5)
熱感	1	(0.5)
歩行障害	1	(0.5)
治癒不良	1	(0.5)
注射部位反応	1	(0.5)
倦怠感	1	(0.5)
全身健康状態悪化	1	(0.5)
疾患進行	1	(0.5)
治療効果変化	1	(0.5)
臨床検査	50	(24.3)
肝酵素上昇	8	(3.9)
血中クレアチニン増加	7	(3.4)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
血中カリウム減少	6	(2.9)
血中尿素増加	6	(2.9)
国際標準比増加	6	(2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.4)
肝機能検査値上昇	5	(2.4)
血中ブドウ糖増加	4	(1.9)
体重減少	4	(1.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	3	(1.5)
ヘモグロビン減少	3	(1.5)
肝機能検査異常	3	(1.5)
血小板数減少	3	(1.5)
血中カリウム増加	2	(1.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(1.0)
酸素飽和度低下	2	(1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.0)
アミラーゼ増加	1	(0.5)
血中クレアチン増加	1	(0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)
血中カリウム異常	1	(0.5)
血中ナトリウム減少	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)
尿中血陽性	1	(0.5)
ヘモグロビン増加	1	(0.5)
国際標準比	1	(0.5)
国際標準比異常	1	(0.5)
リパーゼ増加	1	(0.5)
平均赤血球ヘモグロビン減少	1	(0.5)
平均赤血球容積減少	1	(0.5)
プロトロンビン時間延長	1	(0.5)
血清フェリチン減少	1	(0.5)
ツベルクリン反応陽性	1	(0.5)
白血球数増加	1	(0.5)
肝機能検査	1	(0.5)
抗凝固薬濃度治療量以上	1	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	28	(13.6)
転倒	3	(1.5)
靭帯捻挫	3	(1.5)
硬膜下血腫	3	(1.5)
足骨折	2	(1.0)
頭部損傷	2	(1.0)
挫傷	2	(1.0)
関節損傷	2	(1.0)
節足動物咬傷	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-1 全有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
背部損傷	1	(0.5)
角膜擦過傷	1	(0.5)
大腿骨骨折	1	(0.5)
手骨折	1	(0.5)
股関節部骨折	1	(0.5)
損傷	1	(0.5)
角膜損傷	1	(0.5)
多発骨折	1	(0.5)
肋骨骨折	1	(0.5)
ストレス骨折	1	(0.5)
腱断裂	1	(0.5)
外傷性血腫	1	(0.5)
創傷	1	(0.5)
骨盤骨折	1	(0.5)
処置による疼痛	1	(0.5)
骨挫傷	1	(0.5)
処置によるめまい	1	(0.5)
誤った製品適用経路	1	(0.5)
外科および内科処置	20	(9.7)
白内障手術	3	(1.5)
心臓ペースメーカー挿入	1	(0.5)
乳房切除	1	(0.5)
足指切断	1	(0.5)
足指手術	1	(0.5)
歯修復	1	(0.5)
硝子体切除	1	(0.5)
アルコールの解毒	1	(0.5)
歯内療法	1	(0.5)
嚢胞切除	1	(0.5)
病変部切除	1	(0.5)
角膜移植	1	(0.5)
歯科手術	1	(0.5)
ヘルニア修復	1	(0.5)
抜歯	1	(0.5)
外陰部手術	1	(0.5)
副鼻腔手術	1	(0.5)
植皮	1	(0.5)
酸素療法	1	(0.5)
皮膚病変切除	1	(0.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE401(1)

付表 2.7.6.7-2 全副作用の集計（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
全体	130	(63.1)
感染症および寄生虫症	9	(4.4)
上気道感染	4	(1.9)
副鼻腔炎	2	(1.0)
気管支炎	1	(0.5)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.5)
咽頭炎	1	(0.5)
代謝および栄養障害	6	(2.9)
食欲減退	4	(1.9)
体液貯留	1	(0.5)
食欲亢進	1	(0.5)
精神障害	1	(0.5)
神経過敏	1	(0.5)
神経系障害	67	(32.5)
頭痛	45	(21.8)
浮動性めまい	18	(8.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	(1.0)
傾眠	2	(1.0)
失神	2	(1.0)
味覚消失	1	(0.5)
健忘	1	(0.5)
灼熱感	1	(0.5)
体位性めまい	1	(0.5)
味覚不全	1	(0.5)
前兆を伴う片頭痛	1	(0.5)
錯感覚	1	(0.5)
振戦	1	(0.5)
パーキンソン病	1	(0.5)
味覚障害	1	(0.5)
眼障害	4	(1.9)
ドライアイ	2	(1.0)
霧視	1	(0.5)
硝子体浮遊物	1	(0.5)
眼そう痒症	1	(0.5)
耳および迷路障害	2	(1.0)
回転性めまい	2	(1.0)
心臓障害	6	(2.9)
動悸	5	(2.4)
心房細動	1	(0.5)
血管障害	10	(4.9)
潮紅	9	(4.4)
チアノーゼ	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	88	(42.7)
咳嗽	68	(33.0)

付表 2.7.6.7-2 全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
咽喉刺激感	20	(9.7)
口腔咽頭痛	15	(7.3)
呼吸困難	7	(3.4)
発声障害	4	(1.9)
鼻閉	3	(1.5)
喘鳴	3	(1.5)
肺動脈性肺高血圧症	3	(1.5)
咽喉乾燥	2	(1.0)
気管支刺激	1	(0.5)
息詰まり感	1	(0.5)
鼻出血	1	(0.5)
喀血	1	(0.5)
胸膜痛	1	(0.5)
湿性咳嗽	1	(0.5)
喀痰増加	1	(0.5)
喉頭刺激感	1	(0.5)
胃腸障害	39	(18.9)
悪心	26	(12.6)
嘔吐	12	(5.8)
下痢	3	(1.5)
消化不良	2	(1.0)
レッチング	2	(1.0)
口内炎	2	(1.0)
口内乾燥	1	(0.5)
嚥下障害	1	(0.5)
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)
胃腸障害	1	(0.5)
歯肉痛	1	(0.5)
舌痛	1	(0.5)
嚥下痛	1	(0.5)
流涎過多	1	(0.5)
舌腫脹	1	(0.5)
口の錯感覚	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	2	(1.0)
多汗症	1	(0.5)
そう痒症	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	16	(7.8)
四肢痛	5	(2.4)
顎痛	4	(1.9)
筋痙縮	2	(1.0)
筋肉痛	2	(1.0)
関節痛	1	(0.5)
背部痛	1	(0.5)
関節腫脹	1	(0.5)

付表 2.7.6.7-2　全副作用の集計（安全性解析対象集団）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 MD-711群 (206例)	
	発現 例数	発現率 (%)
筋骨格痛	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(11.2)
胸痛	8	(3.9)
胸部不快感	6	(2.9)
疲労	4	(1.9)
非心臓性胸痛	2	(1.0)
冷感	1	(0.5)
熱感	1	(0.5)
倦怠感	1	(0.5)
末梢性浮腫	1	(0.5)
治療効果変化	1	(0.5)
臨床検査	1	(0.5)
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.0)
処置によるめまい	1	(0.5)
誤った製品適用経路	1	(0.5)
外科および内科処置	1	(0.5)
酸素療法	1	(0.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE401(2)

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
MD-711/MD-711群 (n=97)	[redacted]	男性	5[redacted]	消化不良 (HEARTBURN 15 MIN AFTER INHALATIONS)	3吸入	3	3	30	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				消化不良 (INDIGESTION)	3吸入	6	6	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	6	6	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	32	32	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	32	32	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				鼻漏 (NASAL DRAINAGE)	9吸入	70	70	25	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (RIGHT FOOT PAIN)	9吸入	242	242	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	498	498	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	呼吸困難 (INCREASING DYSPNEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (FATIGUE)	9吸入	130	130	26	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	134	134	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (EMESIS)	9吸入	134	134	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				足骨折 (BROKEN LEFT FOOT RT FALL)	9吸入	317	317	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (UTI)	9吸入	335	335	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				側腹部痛 (HOSPITALIZATION RT BILATERAL FLANK PAIN)	9吸入	344	344	6	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	358	358	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頻脈 (TACHYCARDIA)	9吸入	358	358	3	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	364	364	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				頻脈 (TACHYCARDIA)	9吸入	364	364	3	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (UTI)	9吸入	364	364	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				背部痛 (WORSENING LOWER BACK PAIN)	9吸入	384	384	2	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				便秘 (CONSTIPATION)	9吸入	384	384	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				股関節部骨折 (BROKEN HIP)	9吸入	437	437	21	関連なし	中等度	重篤	投与中止	なし	-
				食道新生物 (ESOPHAGEAL TUMOR)	-	455	455	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	皮膚潰瘍 (NEW DIGITAL ULCERS RT THUMB)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				胃食道逆流性疾患 (GERD)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	-	-	-	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	用量調節	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	81	81	1	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	なし	-
				痔核 (HAEMORRHOIDS)	3吸入	257	257	2	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				喘息 (ASTHMATIC BRONCHITIS)	12吸入	527	527	11	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				紅斑 (LE ERYTHMEA & TENDERNESS ON SHINS)	12吸入	647	647	72	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				皮膚疼痛 (LE ERYTHMEA & TENDERNESS ON SHINS)	12吸入	647	647	72	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				蜂巣炎 (CELLULITIS)	12吸入	648	648	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肝機能検査値上昇 (ELEVATED LFTS (LIVER FUNCTION TESTS))	12吸入	651	651	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	12吸入	651	651	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				直腸脱 (RECTAL PROLAPSE)	12吸入	651	651	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (VOMITTING)	12吸入	651	651	62	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				直腸出血 (RECTAL BLEEDING)	12吸入	654	654	5	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				胃腸出血 (GI BLEED)	12吸入	711	711	8	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH)	6吸入	8	8	231	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	16	16	62	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	752	752	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				一過性脳虚血発作 (TIA)	12吸入	791	791	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				突然死 (SUDDEN DEATH)	12吸入	1032	1032	1	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
	[redacted]	男性	5[redacted]	爪変色 (DISCOLORED FINGE NAILS BILATERAL)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低カリウム血症 (DIRURETIC INDUCED HYPOKALEMIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				背部痛 (BACK PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				背部痛 (BACK PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				振戦 (BIL HAND TREMORS)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				パーキンソン病 (PARKINSON'S DISEASE)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				斑状丘疹状皮疹 (MACROPAPULAR RASH LLE RLE AND LOWER BACK)	0吸入	4	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中断	なし	-
				痛風 (GOUT FLARE RIGHT KNEE)	0吸入	5	5	13	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	0吸入	5	5	171	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				筋痙縮 (CRAMPS WHILE SLEEPING BLE)	9吸入	53	53	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	68	68	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口唇出血 (BLEEDING LIP)	9吸入	69	69	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中ブドウ糖増加 (ELEVATED NON FASTING GLUCOSE)	9吸入	70	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (COLD)	3吸入	147	147	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				筋骨格痛 (SHOULDER PAIN)	3吸入	176	176	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				胸痛 (STERNAL DISCOMFORT)	3吸入	176	176	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				骨減少症 (OSTEOPENIA)	12吸入	193	193	565	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				完全房室ブロック (COMPLETE HEART BLOCK)	12吸入	201	201	9	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				心臓ペースメーカー挿入 (PACEMAKER IMPLANTATION)	12吸入	204	204	1	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				爪変色 (FINGERNAIL DISCOLORATION BILATERALLY)	12吸入	322	322	170	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				錯感覚 (TINGLING IN FINGERTIPS BILATERALLY)	12吸入	322	322	436	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				下気道感染 (CHEST COLD)	12吸入	392	392	31	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (HYPERSENSITIVE TO PAIN IN FEET BILATERALLY)	12吸入	398	398	360	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				うっ血性心不全 (MILD CHF)	12吸入	444	444	4	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				血中ブドウ糖増加 (ELEVATED BLOOD SUGAR)	12吸入	491	491	242	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				上咽頭炎 (COLD)	12吸入	535	535	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低血糖 (HYPOGLYCEMIA (27))	12吸入	586	586	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				ラクナ梗塞 (LACUNAR INFARCTION)	12吸入	586	586	3	おそらく関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				口腔カンジダ症 (ORAL THRUSH)	12吸入	626	626	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	703	703	55	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				疼痛 (PAIN/FEVER)	12吸入	717	717	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				発熱 (PAIN/FEVER)	12吸入	717	717	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	717	717	41	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				左室不全 ((L) SIDED HEART FAILURE)	12吸入	717	717	41	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	12吸入	718	718	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	12吸入	719	719	38	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				ブドウ球菌性肺炎 (STAPH PNEUMONIA)	12吸入	719	719	39	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				疼痛 (PAIN)	12吸入	722	722	36	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				鼻閉 (NASAL CONGESTION)	12吸入	736	736	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				皮膚刺激 (SKIN IRRITATION)	12吸入	740	740	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				腎機能障害 (WORSENING OF RENAL FUNCTION)	12吸入	753	753	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (CEPHALEA POST LAST (EVENING) DOSE)	6吸入	2	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				滑液包炎 (BURSITIS)	6吸入	149	149	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				外陰腟真菌感染 (VAGINAL MYCOSIS)	6吸入	163	163	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				肺炎 (PNEUMONIA)	6吸入	373	373	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	6吸入	378	378	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				外陰腟真菌感染 (VAGINAL MYCOSIS)	6吸入	380	380	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	440	440	17	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				滑液包炎 (BURSITIS)	6吸入	440	440	115	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	693	693	15	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				食道潰瘍 (ULCER OF ESOPHAGUS REFLUX ESOPHAGITIS)	6吸入	718	718	37	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				胃食道逆流性疾患 (ULCER OF ESOPHAGUS REFLUX ESOPHAGITIS)	6吸入	718	718	37	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				四肢痛 (PAIN IN THE RIGHT ARM)	6吸入	865	865	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	903	903	46	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				皮膚潰瘍 (WORSENING OF LEG ULCERS)	6吸入	903	903	46	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				血管収縮 (VASOCONSTRICTIVE CRISIS)	6吸入	903	903	46	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	6吸入	942	942	7	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				死亡 (DEATH)	6吸入	1085	1085	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
	[redacted]	女性	5[redacted]	鼻出血 (NOSEBLEEDING)	-	-	-	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				転倒 (FALL)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				感覚鈍麻 (NUMBNESS OF LEGS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				全身健康状態悪化 (WORSENING OF GENERAL CONDITION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				睡眠障害 (SLEEP DISORDER)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (SYNCOPE)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	96	96	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	496	496	844	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				状態悪化 (WORSENING OF PHYSICAL CONDITION)	9吸入	636	636	559	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				浮腫 (EDEMA)	9吸入	679	679	661	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	758	758	32	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM VALUE)	12吸入	847	847	482	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				高尿酸血症 (HYPERURICEMIA)	12吸入	847	847	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				肺動脈性肺高血圧症 (PROGRESSION OF PAH)	12吸入	958	958	17	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				Ｃ－反応性蛋白増加 (INCREASED CRP-VALUE)	12吸入	960	960	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	12吸入	971	971	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				回転性めまい (VERTIGO)	6吸入	1033	1033	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	6吸入	1097	1097	31	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				腎不全 (RENAL INSUFFICIENCY)	6吸入	1097	1097	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	持続
				治癒不良 (DISTURBED WOUND HEALING)	6吸入	1112	1112	35	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	12吸入	1328	1328	12	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	膀胱癌 (BLADDER TURNOUT)	12吸入	541	541	100	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				遠隔転移を伴う結腸癌 (CAECAL CARCINOMA WITH METASTATIC DEPOSITS IN LIVER)	12吸入	729	729	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	12吸入	773	773	10	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				特発性肺線維症 (PROGRESSION OF EXSISTING FIBROSING ALVEOLITIS)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
				大動脈狭窄 (PROGRESSION OF EXISTING AORTIC STENOSIS)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢(歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				便秘 (CONSTIPATION)	12吸入	790	790	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	男性	5[redacted]	肺塞栓症 (PULMONARY THROMBOEMBOLISM)	3吸入	119	119	1	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH DURING AND AFTER INHALATION)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	9吸入	4	4	1005	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	9吸入	253	253	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				不安 (ANXIETY)	9吸入	428	428	616	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺線維症 (WORSENING OF PULMONARY FIBROSIS)	9吸入	428	428	616	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	497	497	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				末梢性浮腫 (LEGS EDEMA)	9吸入	701	701	343	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	9吸入	772	772	6	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				慢性腎臓病 (CHRONIC RENAL FAILURE)	9吸入	792	792	243	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				貧血 (ANEMIA)	9吸入	799	799	169	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				便秘 (CONSTIPATION)	9吸入	995	995	49	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鉄欠乏 (IRON DEFICIENCY)	9吸入	995	995	49	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				肺炎 (PNEUMONIA SHOCK SEPSIS)	9吸入	1008	1008	36	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				敗血症性ショック (PNEUMONIA SHOCK SEPSIS)	9吸入	1008	1008	36	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				慢性腎臓病 (WORSENING CHRONIC RENAL FAILURE)	-	1035	1035	9	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	不眠症 (INSOMNIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				不眠症 (INSOMNIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	11吸入	201	201	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12吸入	294	294	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				甲状腺腫瘤 (THYROID MASS)	12吸入	382	382	4	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				肺腫瘤 (LUNG NODULE WORK-UP)	12吸入	382	382	4	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	404	404	3	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	12吸入	404	404	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				低酸素症 (HYPOXIA)	12吸入	404	404	3	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				好中球減少症 (CHEMOTHERAPY RELATED NEUTROPENIA)	12吸入	410	410	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				低酸素症 (HYPOXIA)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				敗血症 (SEPSIS)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK WITH MULTI - ORGAN FAILURE)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
プラセボ/MD-711群 (n=109)	[redacted]	女性	6[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	6吸入	87	1	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	6吸入	87	1	658	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胃食道逆流性疾患 (GERD)	9吸入	351	265	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				再発乳癌 (RECURRING BREAST CA)	9吸入	479	393	266	関連なし	中等度	重篤	投与中断	あり	-
				乳房切除 (MASTECTOMY)	9吸入	532	446	2	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	742	656	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	胆石症 (HOSPTALIZATION FOR GALLSTONES)	9吸入	46	-45	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	92	1	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				心停止 (CARDIAC ARREST)	9吸入	905	814	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	男性	4[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				女性化乳房 (BILATERAL BENIGN GYNECOMASTIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (INCREASING DYSPNEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				疲労 (INCREASING FATIGUE)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				血中クレアチニン増加 (INCREASED CREATININE)	6吸入	24	-68	49	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中尿素増加 (INCREASED BUN)	6吸入	35	-57	38	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6吸入	82	-10	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				体液貯留 (FLUID RETENTION)	6吸入	84	-8	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	93	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				不眠症 (DIFFICULTY SLEEPING)	9吸入	394	302	71	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸部不快感 (CHEST PRESSURE)	9吸入	405	313	10	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	9吸入	405	313	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				体液貯留 (INTERMITTENT FLUID RETENTION)	9吸入	405	313	17	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9吸入	420	328	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	627	535	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				腎不全 (RENAL INSUFFICIENCY)	12吸入	659	567	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	12吸入	672	580	5	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				肝酵素上昇 (ELEVATED LIVER ENZYMES)	12吸入	699	607	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				副鼻腔手術 (NASAL DRAINAGE)	12吸入	840	748	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	862	770	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	12吸入	947	855	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	12吸入	948	856	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	951	859	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	965	873	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				難聴 (ACUTE HEARING LOSS)	12吸入	992	900	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				国際標準比増加 (ELEVATED INR > 11)	12吸入	1001	909	2	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				右室不全 (RT HEART FAILURE)	-	1007	915	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (COUGH)	9吸入	52	-34	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	9吸入	84	-2	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	男性	4[redacted]	低ナトリウム血症 (HYPONATRIEMIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				関節痛 (JOINT PAIN)	9吸入	21	-63	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				インフルエンザ様疾患 (INFLUENZALIKE INFECTION)	9吸入	255	171	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	338	254	14	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (WORSENING OF HYPONATRIEMIA AND DYSPNEA)	9吸入	459	375	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				低ナトリウム血症 (WORSENING OF HYPONATRIEMIA AND DYSPNEA)	9吸入	459	375	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	476	392	9	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				低ナトリウム血症 (HYPONATRIEMIA AND PNEUMONIA)	9吸入	486	402	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺炎 (HYPONATRIEMIA AND PNEUMONIA)	9吸入	486	402	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				慢性閉塞性肺疾患 (WORSENING OF PAH AND COPD)	9吸入	533	449	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH AND COPD)	9吸入	533	449	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH WITH INCREASED DYSPNEA)	9吸入	645	561	3	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				汎血球減少症 (PANCYTOPENIA)	9吸入	694	610	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				右室不全 (SIGNS OF RIGHT HEART	9吸入	729	645	9	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (DETERIORATION OF UNDERLYING DISEASE (PAH))	9吸入	755	671	11	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	9吸入	777	693	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中尿素増加 (ELEVATED BUN)	9吸入	777	693	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				低アルブミン血症 (HYPALBUMINEMIA)	9吸入	870	786	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				体重減少 (WEIGHT LOSS)	9吸入	870	786	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				栄養障害 (DETERIORATION OF GENERAL CONDITION; MALNUTRITION)	9吸入	877	793	6	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				突然死 (SYNCOPE LEADING TO SUDDEN DEATH)	9吸入	907	823	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
				失神 (SYNCOPE LEADING TO SUDDEN DEATH)	9吸入	907	823	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	男性	5[redacted]	四肢痛 (PAIN IN LEFT TOE DUE TO GOUTY ARTHRITIS)	9吸入	84	0	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				気管支刺激 (FEELING OF BRONCHIAL UNSPECIFIC IRRITATION)	0吸入	98	14	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				胸部不快感 (FEELING OF BRONCHIAL OBSTRUCTION)	0吸入	98	14	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				そう痒症 (ITCHING)	3吸入	170	86	84	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				無力症 (WEAKNESS)	3吸入	246	162	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	3吸入	246	162	-	関連なし	中等度	非重篤	用量調節	あり	持続
				眼充血 (EYES REDNESS)	3吸入	253	169	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				腎動脈狭窄症 (ARTERIAL HYPERTENSION CAUSED BY RENAL ARTERIAL STENOSIS)	3吸入	262	178	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				結膜炎 (CONJUNCTIVITIS RIGHT EYE)	3吸入	333	249	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咳嗽 (COUGHING)	3吸入	693	609	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				関節痛 (KNEE PAIN RIGHT)	3吸入	724	640	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				鼓腸 (METEORISM)	3吸入	836	752	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				血中クレアチニン増加 (INCREASE OF CREATININE VALUE)	3吸入	920	836	40	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM-VALUE)	3吸入	920	836	40	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腎機能障害 (INCREASED RENAL DYSFUNCTION)	3吸入	953	869	38	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				便秘 (OBSTIPATION)	3吸入	953	869	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				睡眠障害 (SLEEP DISORDER)	3吸入	953	869	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				貧血 (ANEMIA)	3吸入	976	892	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				骨盤骨折 (PELVIC FRACTURE)	3吸入	1057	973	41	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	3吸入	1088	1004	10	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	3吸入	1089	1005	9	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				血小板減少症 (THROMBOPENIA DUE TO COAGULOPATHY)	3吸入	1089	1005	9	関連なし	重度	非重篤	投与中断	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	機能的残気量減少 (MILD REDUCTION IN FUNCTIONAL CAPACITY)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	用量調節	なし	持続

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING OF DYSPNEA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				インフルエンザ (FLU)	9吸入	472	381	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				大腿骨骨折 (FEMORAL FRACTURE)	9吸入	532	441	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肋骨骨折 (8TH AND 9TH COST FRACTURE)	9吸入	532	441	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				骨痛 (BONE PAIN)	9吸入	532	441	248	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				うつ病 (DEPRESSION ASSOCIATED TO FEMORAL FRACTURE)	9吸入	612	521	319	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	男性	6[redacted]	小細胞肺癌 (SMALL CELL LUNG CANCER)	-	-106	-190	266	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	368	287	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				易刺激性 (IRRITABILITY)	9吸入	531	450	72	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				溺死 (DROWNING)	-	602	521	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	食欲減退 (LOSS APPETAITE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	9吸入	57	-27	733	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				浮腫 (EDEMA)	9吸入	84	0	87	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				肝酵素上昇 (INCREASED LIVER ENZYMES)	9吸入	84	0	87	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH DURING INHALATION)	9吸入	84	0	706	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鉄欠乏 (IRON DEFICIENCY)	12吸入	177	93	613	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				浮腫 (EDEMA)	12吸入	336	252	454	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	404	320	386	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12吸入	443	359	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				動悸 (PALPITATION)	12吸入	686	602	104	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血便排泄 (OCCULT BLOOD STOOL)	12吸入	731	647	59	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				食欲減退 (LOSS APPETAITE)	12吸入	770	686	20	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	男性	6[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12吸入	179	94	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺線維症 (EXACERBATION OF PULMONARY FIBROSIS)	12吸入	204	119	48	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				非小細胞肺癌 (NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA)	12吸入	469	384	267	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				発熱 (FEVER)	12吸入	496	411	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				脂質異常症 (DYSLIPIDEMIA)	12吸入	496	411	240	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-3 死亡例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				肺塞栓症 (RIGHT LOWER LOBE PULMONARY EMBOLISM)	12吸入	525	440	103	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	525	440	211	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				無力症 (WEAKNESS DUE TO CHEMOTHERAPY)	12吸入	630	545	106	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-

中止理由が「死亡」であった被験者における有害事象を対象とした。
a：MD-711/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験で MD-711 群、プラセボ/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群
b：1 日の途中で 1 回量が変更された場合、同日内の最大の 1 回量を表示した。
c：有害事象発現日−LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1
d：（MD-711/MD-711 群）有害事象発現日−LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1
（プラセボ/MD-711 群）有害事象発現日−LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における投与開始日+1
e：有害事象回復日または転帰確認日−有害事象発現日+1
f：調査終了時に継続していた場合は「持続」とし、その他は「-」とした。
-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE401

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述

MD-711/MD-711 群（LRX-TRIUMPH 001 試験で MD-711 群）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted] 歳）

既往歴	ABDOMINAL SWELLING / LEG PERTHES / NAUSEA-STOMACH VIRUS / PULMONARY ARTERY HYPERTENSION / RASH-TRUNK/ANKLES / RIB SORENESS-FROM YARDWORK / S/P HEMORRHOIDECTOMY / S/P SPLENECTOMY / S/P TONSILLECTOMY / STRAINED MUSCLE-STOMACH / TENDER FEET-BOTTOM OF FEET / URINARY FREQUENCY
合併症	COR PULMONALE / GAUCHERS DISEASE / HIV / INTRAPULMONARY SHUNTING / ISCHEMIC HEART DISEASE / KNEE PAIN / NEARSIGHTEDNESS / OSTEOMYLETIS / SINUSITUS
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALKA SELTZER / BOSENTAN / CHANTIX / FLEXORIL / FOLIC ACID / LORATADINE / TRACLEER / VICODIN / VITAMIN B12 / VITAMIN B6 / VOLTAREN
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与84日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与をMD-711投与495日目まで継続されていた。その後、敗血症性ショックが発現し、結果として、治験薬の投与は中止に至った。治験薬の最終1回投与量は、12吸入であった。 敗血症性ショックの発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711最終投与後2日目に華氏100.9度の軽度発熱を認め、体調が悪く、倦怠感を訴えていた。MD-711最終投与後3日目に、反応がない状態で、友人にベッドで発見された。特別救急医療士により医療センターに搬送され、明らかな敗血症、呼吸不全、凝血異常、播種性血管内凝固、腎不全および出血と診断された。挿管され、抗生物質および輸液による積極的な蘇生処置が行われた。血圧は正常であった。救急救命室では、無脈性電気活動および心静止を呈した。40～45分間の二次心肺蘇生法および積極的治療が行われたものの、同日中に死亡した。病理解剖は行われず、治験責任医師により、死因は敗血症性ショックと判断された。
治験責任医師の見解	敗血症性ショックと治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、7[redacted] 歳）

既往歴	ADENOIDECTOMY / ASTHMA / BRONCHITIS / CIGARETTE SMOKING　QUIT 1993 / HIATAL HERNIA / MENAPAUSE / MILD COPD / RIGHT DISTAL RADIUS FRACTURE / TONSILLECTOMY
合併症	ALLERGIC RHINITIS / ANGULAR CHEILITIS / CATARACTS / CHRONIC ARTHRALGIAS / CHRONIC FIBROMYALGIAS / CORNARY ARTERY DISEASE / DIFLUCAN / ESOPHAGEAL DYSMOTILITY / ESOPHAGEAL DYSPHAGIA / GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE / GASTROPARESIS / HYDROGEN PEROXIDE / IMURAN / MEDIASTINIS / METHOLREXATE / MITRAL REGURGIATION / MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE / OSTEOPENIA　HIP / OSTEOPOROSIS　SPINE / PERLECHE / PLAQUENIL / PULMONARY FIBROSIS / RAYNAUD'S PHENOMENON / REGLAN / SALSALATE / SCLERODERMA / SJOGREN'S SYNDROME / SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS / URINARY INCONTINENCE　INTERMITTENT / VISUAL FIELD DEFECT
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	BONIVA / BOSENTAN / CALCIUM / CIPROFLOXACIN / COLACE / DILAUDID / DILTIAZEM / DOCUSATE SODIUM / DOXYCYCLINE / FLUCONAZOLE / FLUOCINONIDE / HEPARIN / IMODIUM / LOTRISONE / MAGNESIUM CITRATE / MORPHINE / MULTIVITAMIN / NASONEX / NEXIUM / NIFEDIPINE XL / NITROGLYCERIN / NYSTATIN / OXYCODONE / OXYGEN / PHENERGAN / PLAVIX / POLYETHYLENE GLYCOL / PREDNISONE / PREMPRO / SENNA / TRACLEER / VALIUM / VIDOCIN
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与78日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与437日目に股関節部骨折が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は9吸入であった。同日に、当該事象の治療入院のため、治験薬の投与を中断された。その後は、治験薬の投与を中断されたまま、リハビリテーション施設で回復中であったが、MD-711投与455日目に食道新生物が認められ、MD-711投与457日目に死亡した。
治験責任医師の見解	食道新生物と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、7[redacted] 歳）

既往歴	ADMITED TO ER WITH SOB / BENIGN POLYP REMOVED / BRONCHITIS / CATARACT REMOVED LEFT EYE, INTRAOCULAR IMPLANT / CATARACT REMOVED RT EYE, INTRA OCULAR IMPLANT / FLU / HYSERECTOMY / MULTIPLE NODULES/CT SCAN LUNGS / RAYNAUDS / REACURRING COUGH / REPAIR OF ENTEROCELE, REPAIR OF RECTOCELE / RT EYE LASER SURGERY / SCLERODERMA
合併症	CARDOILITE / KEFLEX / SMZ/TMP
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ADALAT / ADVAIR DISKUS / ALLEGRA / ASA / ASPIRIN / AZITHROMYCIN / BOSENTAN / COLACE / DEMEROL / DICLOXACILLIN / DOVONEX / ENDOCET / FERROUS SULFATE / FLEXERILE / FRESH FROZEN PLASMA / GEMFIBROZIL / GLUCOSAMINE / HEMORRHOID CREAM / HYDROCODONE - 5 / LASIX / LEVAQUIN / LORTAB / MUCINEX / MULTIVITAMIN / MVI / NASACORT / NEXIUM (IV) / OXYGEN / PENTOXIFYLL / PREDNISONE TAPER DOSE / PRILOSEC / PULNICORT / ROBITUSSIN / SOLU - MEDROL / SOOTHE EYE DROPS / TRACELEER / TUMS / VERSED / VITAMIN K / XOPENEX
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与76日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与711日目に胃腸出血が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は12吸入であった。また、当該事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与711日目に胃腸出血のため入院した。主訴は、同日朝の大量吐血、ならびに胸骨下部、および右下胸部から右上腹部の疼痛であった。当該被験者は、アスピリン含有化合物、非ステロイド性抗炎症薬および抗凝固薬全般の使用を拒否した。理学的検査では、波動がある可能性のある腹部膨満、および呼吸数40回/分の呼吸窮迫が認められ、心拍数は110回/分、血圧は101/52 mmHgであった。臨床検査では、ヘモグロビンが7.2 mg/dL、ヘマトクリットが22%、プロトロンビン時間が19.7秒、プロトロンビン時間国際標準比が1.62であった。血小板数は214 × 10^3/μLと正常であり、部分トロンボプラスチン時間も正常であった。胸部X線検査では、肺容積は小さく、心拡大、および過去の検査結果に比して左肺底部の紋理増強が認められた。入院中は栗色の便が続いた。ヘモグロビン改善のため輸血が行われ、プロトロンビン時間改善のため新鮮凍結血漿が投与された。また、酸分泌抑制のためエソメプラゾールおよび代謝性アシドーシスの治療のため重炭酸塩が高用量で静脈内投与された。MD-711投与712日目にヘモグロビンは10.3 mg/dLに上昇し、ヘマトクリットは30.1%であった。MD-711投与718日目に、ヘモグロビンは7.5 mg/dL、ヘマトクリットは24.2%、血小板数は103 × 10^3/μLとなり、同日に死亡した。病理解剖は行われなかった。
治験責任医師の見解	胃腸出血と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、3[redacted]歳）

既往歴	AMMENORHEA / HYPERTENSION / PULMONARY EMBOLUS
合併症	BRONCHITIS
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ADVAIR / ALDACTONE / BENEZAPRIL / BOSENTAN / COUMADIN / FLOLAN / LASIX / OXYGEN / PHENERGAN / TYLENOL
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与85日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711の投与を継続された。MD-711投与189日目に肺動脈性肺高血圧症（の悪化）が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は3吸入であった。当該事象に対してMD-711投与195日目に治験薬の投与を中止された。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与185日目に浮腫が憎悪したため、救急外来を受診し、フロセミド（ラシックス）を静脈内投与された。MD-711投与187日目に失神が発現したものの治療を受けず、MD-711投与189日目に安静時の息切れのため車椅子で来院した。胸部圧迫感、咳嗽、呼吸困難増悪および悪心が1週間持続していた。また、夜間にのみ使用するため処方されていた酸素を継続的に使用していた。前回来院時は420 m歩行できたものの、当該来院では197.5 mしか歩行できず、歩行中に休憩を要した。入院し、肺塞栓症の検査が行われた。肺換気／血流スキャンの結果では、肺塞栓症の可能性は非常に低かった。心エコー検査では、重度の右室肥大、および運動障害を認め、右室収縮期圧は180 mmHgであった。MD-711投与190日目の右心カテーテル検査では、重度の肺動脈性肺高血圧症および右室不全が認められた。血行動態パラメータは、右房圧は22 mmHg、mean PAPは97 mmHg、CIは1.7 L/min/m^2、末梢血管抵抗は26であった。エポプロステノールナトリウム（フローラン）が静脈内投与された。エポプロステノールナトリウム（フローラン）は、治験薬の投与が中止されたMD-711投与195日目までに、至適用量まで漸増された。治験責任医師により、急性代償不全の原因は不明と報告された。当該被験者は入院を継続し、MD-711投与中止後4日目に右室不全および難治性の肺動脈性肺高血圧症のため死亡した。
治験責任医師の見解	肺動脈性肺高血圧症（の悪化）と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。また、当該被験者は、ボセンタンを併用していたが、ボセンタンとの因果関係も、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、5[redacted] 歳）

既往歴	該当なし
合併症	該当なし
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	COUMADIN / KCL / LASIX / SILDENAFIL / SLOW FE
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与78日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与1032日目に突然死に至った。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は9吸入であった。夫によると、当該被験者は午後のお茶のため着座した直後に白目をむき、頭部が側方に傾き、無反応となった。近くにいた看護師により心肺蘇生法が行われたが、脈拍および呼吸がないことが確認された。特別救急医療士が呼ばれ、蘇生が再度試みられたものの蘇生に至らなかった。病理解剖は行われなかった。
治験責任医師の見解	突然死と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted] 歳）

既往歴	A-V BLOCK / ACUTE MI / ANEMIA / AORTIC VALVE STENOSIS / BENIGN THYROID NODULE / BURSITIS BILATERAL ELBOWS / CHF / GOUT / HODGKINS LYMPHOMA / HYPOMAGNESEMIA / ITP / MACROFOLLICULAR LESION RIGHT SIDE THYROID GLAND / MILD CARDIOMYOPATHY / NON-MELANOMA SKIN CANCER REMOVED FROM BACK / PAH / PNEUMONIA / POLYCYTHEMIA / PUD / RAGWEED / RENAL FAILURE / RENAL INSUFFIENCY / RHEUMATOID ARTHRITIS / S/P AORTIC VALVE REPLACEMENT / S/P CLOSURE PFO SECONDARY TO PAH / S/P RADIATION THERAPY FOR HODGKINS LYMPHOMA / S/P SPLEENECTOMY / SINGLE VESSEL CABG / TRICUSPID VALVE ANNULOPLASTY
合併症	ANXIETY / CAD / DEPRESSION / LOWER EXTREMITY EDEMA / READING GLASSES
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALBUTEROL / ALDACTONE / ALENDRONATE / ALLOPURINOL / ATIVAN / ATROVENT NEBULIZERS / AUGMENTIN / CALCIUM + D / CALCIUM PLUS VITAMIN D / CAPTOPRIL / CEFEPIME / CIPROFLOXACIN / CITALOPRAM / COLCHICINE / DEXTROSE / DIGOXIN / DOBUTAMINE / DOPAMINE / EUFLEXXA / FIORCET / FLU SHOT / FOLIC ACID / FOSAMAX / FROZEN PLASMA / FUROSEMIDE / GABAPENTIN / GLYBURIDE / HEPARIN / HYDROCODONE / HYDROMET / IRON / KCL / KEFLEX / LASIX / LEVOQUIN / LISINOPRIL / MAGNESIUM / METOLAZONE / METOPROLOL / MICONAZOLE POWDER 290 / MORPHINE / MUCINEX / NASAL SPRAY / NEURONTIN / NORMAL SALINE / NYSTATIN CREAM / NYSTATIN ORAL / OXYGEN / PERCOCET / PIPERACILLIN / TAZOBACTAM / PNEUMOCCAL VACCINE / POTASSIUM CHLORIDE / PREDNISONE / PROTONIX / REGULAR INSULIN / ROBITUSSIN / ROBITUSSIN WITH CODEINE / SENEKOT / SILDENAFIL / SINAMET 25/100 / TOPOL XL / TRAZADONE / TYLENOL / VANCOMYCIN / VICODIN / VITAMIN D / VITAMIN K / WARFARIN / XANAX / Z PACK / ZPACK

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与85日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与717日目に左室不全が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は12吸入であった。当該事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与717日目に、本治験の規定来院日に予定通り来院したものの、状態が良好ではない様子であった。室内気における酸素飽和度は89%であり、血圧は治験薬投与前後でそれぞれ91/54 mmHgおよび92/59 mmHgであった。当該被験者は、非常に気分が悪いことを理由に6分間歩行試験の実施を拒否した。約1時間後に再度受診し、口唇は青く、酸素5 L/min投与下での酸素飽和度は83%であった。血圧は78/46 mmHgであり、WHO機能分類クラスIVで3+の両側下肢浮腫が認められた。臨床検査の結果は、血中尿素窒素が67 mg/dL、クレアチンが2.1 mg/dLであった。理学的検査およびPAHの徴候・症状の評価後、さらなる治療のため入院した。入院時は軽度の呼吸窮迫状態であり、酸素3 L/min投与下での酸素飽和度は92%、脳性ナトリウム利尿ペプチドは278 mg/dLであった。胸部X線検査ではうっ血性心不全の所見が認められ、浸潤影は認められなかった。中心ライン挿入後、血圧コントロールのためドパミンおよび1日につき1 Lの減量を目標としてフロセミド（ラシックス）の静脈内投与を開始された。また、同日（MD-711投与717日目）に培養物（血液、尿、喀痰）が採取され、MD-711投与718～724日目からアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム（オーグメンチン）の投与を開始された。初回培養検査の結果は、血液および尿は陰性、喀痰は黄色ブドウ球菌陽性であった。フォローアップ培養検査の結果は、いずれの培養物も陰性であった。 MD-711投与718日目に心エコー検査では、駆出率は30%であり、中等度から重度の左室収縮機能の低下、心室中隔の非同期運動、左室の全体的な運動機能低下が認められた。右室収縮機能は軽度から中等度に低下し、推定右室収縮期圧は50～60 mmHgであった。 MD-711投与724日目にリハビリテーション病院に転院し、約4日間入院した。当該期間には重度の呼吸困難が発現し、息切れが悪化し続けたため、MD-711投与728日目に精査のため救急救命室に搬送された。胸部X線検査では肺水腫が認められ、フロセミド（ラシックス）を投与された。同日に元のリハビリテーション病院に戻され、MD-711投与742日目まで入院後、他のリハビリテーション病院に転院した。 MD-711投与752日目に、肺の定期診察のため来院した。収縮期血圧は80～90 mmHgの範囲内で、酸素6 L/min投与下での酸素飽和度は91%であった。また、足の3+の圧痕浮腫、および仙骨部の圧痕浮腫が認められた。集中治療室に移され、厳重に監視され、利尿薬による治療および血圧維持のため投薬が行われたものの容体は悪化し、MD-711投与757日目の早朝に死亡した。
治験責任医師の見解	左室不全と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、5[redacted] 歳）

既往歴	該当なし
合併症	CREST / SHORT SIGHTED / ULCUS CRUIS AT BOTH LEGS
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AQUAPHORIL / AUGMENTIN / BOSENTAN / CALCITONIN NASALSPRAY / CALCITONIN SPRAY / CANESTEN / CANESTEN COMBI / COLIDIMIN / DALACIN / DERMOVATE-CREME / DICLOFENAC 50 MG / DICLOFENAC-GEL / FERROGRADUMET / FUCIDIN / HYPREN / ILOMEDIN-PUMP / LASILACTON / LASIX / LONG TIME OXYGEN THERAPY LTOT / LOVENOX / LTOT (OXYGEN) / MOTILIUM / NOVALGIN / PANTOLOC / PANTOLOC 80 MG / REFOBACIN-CREME / SILDENAFIL / SPIRONOLACTON / SYMBICORT / VOLTAREN / VOLTAREN-GEL / XEFO / XICLAV
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与84日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与1085日目に、自宅のベッドで死亡した状態で発見された。死亡時の治験薬の1回投与量は6吸入であった。医師による報告では死因は心筋梗塞であったが、治験責任医師により根拠不明と判断された。
治験責任医師の見解	死亡と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、5[redacted]歳）

既往歴	該当なし
合併症	HYPOTHYROIDISM / INCREASE OF IGE / IRON DEFICIENCY / OBESITY / OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME / PERIPHERAL OEDEMA / SYNCOPE / SYSTEMIC HYPERTENSION
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALDACTONE / ALDACTONESPIRONOLACTON / ALLOPURINOL / AQUAPHOR / AQUAPHOR XIPAMID / AQUAPHORXIPAMID / BOSENTAN / CATHECHOLAMINE (NAME UNKNOWN) / CLEXANE / CLEXANE SC / DIURETICS I.V. / NAME UNKNOWN / ENALAPRIL / FERRO SANOL IRON SUPPLEMENT / FERROSANOL / FLUID SUBSTITUTION (NAME UNKNOWN) / ILOMEDIN IV / INFLUENZA VACCINATION / KALINOR / LASIX / MAGNESIUM / MARCUMAR / MARCUMARPHENPROCOUMON / MIARCERIN (EPOETIN) / OXYGEN / PANTOZOL / POTASSIUM CHLORID IV / ROCEPHIN IV / SILDENAFIL / SOBELIN IV / SOLUTION FOR PERITONEAL DIALYSIS / TAVANIC / UNACID IV / UNAT / UNAT TORASEMID / VENOFER / ZITHROMAX
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与84日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与1328日目に右室不全が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は6吸入であった。当該事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。当該事象発現時の臨床症状は、呼吸困難の憎悪、低血圧、および重度の低酸素症であった。入院し、呼吸困難および低酸素症に対し非侵襲的換気療法が行われたものの、改善しなかった。MD-711投与1339日目に、低血圧のため静脈内血管内容量療法やカテコールアミンの静脈内投与が行われたものの効果はなく、死亡した。病理解剖は行われなかった。
治験責任医師の見解	右室不全と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」であった。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted] 歳）

合併症	DRY SKIN / FIBROSING ALVEOLITIS / MACROCYTIC ANAEMIA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ACTRAPID (IN 5% DEXTROSE) / AMITRIPTYLLINE / AMYTRYPTILLIN / ASPIRIN / ATORACURIUM / AUGMENTIN / AZATHIOPRINE / AZOTHIAPRIN / BISOPROLOL / BOSENTAN / CALCICHEW D3 FORTE / CHLOROPHERENAMINE / CLEXANE / CLINUTREN / CLOPIDROGREL / CLORPHENIRAMINE / CYCLIZINE / DIGOXIN / DOBUTAMINE / FEMSTOP / FERROUS SULPHATE / FLEET ENEMA / FLUMAZENIL / FOLIC ACID / FREUSIMIDE / FRUSEMIDE / GLYCERINE SUPPS. / HYDROCORTISONE / LACRILUBE / LACTULOSE / LORAZEPAM / MAGNESIUM SULPHATE / MICROLAX ENEMA / MORPHINE / NASEPTIN / NORADRENALINE / NORMAL SALINE / OCTENISARTAN / OMEPRAZOLE / OROMORPH / OXYNORM / PANTOPRAZOLE / PARACETAMOL / POTASSIUM CHLORIDE / PREDNISOLONE / PREGABALIN / PROPOLOL / RAMIPRIL / RESIDRONATE / SALBUTAMOL / SANDO K / SODIUM FEREDATE / SODIUM N-ACETYLCYSTEINE / SPIRONOLACTONE / TAZOCIN / TRENEXAMIC ACID / VITAMIN B12 / VITAMIN B12 JAB / WAFARIN / WARFARIN

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与85日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与729日目に胃腸炎（後に、遠隔転移を伴う結腸癌に訂正）のため入院した。また、下気道感染のため、MD-711投与773日目に入院した。また、下気道感染が再発現したため、MD-711投与783日目に再入院した。また、MD-711投与783日目に特発性肺線維症（の進行）および大動脈狭窄（の進行）が発現した。これらの事象の発現時における治験薬の1回投与量はいずれも12吸入であった。これらの事象に対して、MD-711投与790日目に治験薬の投与を中止された。MD-711投与中止後17日目にボセンタンの投与を中止された。 これらの事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与729日目に重度の下痢を発現し、胃腸炎のため入院した。MD-711投与773日目に重度の下気道感染が発現し、入院した。MD-711投与783日目に下気道感染が再発現したため再入院し、特発性肺線維症（の進行）および肺高血圧症の悪化の疑いも懸念された。MD-711投与788日目には倒れ、挿管による人工呼吸を要した。心エコー検査では、大動脈狭窄（の進行）および駆出率が15%の左室不全が認められた。MD-711投与790日目に治験薬の投与を中止され、MD-711投与中止後1日目にバルーン弁形成術が行われた後、人工呼吸器からの離脱に成功した。治療は、酸素投与、経鼻胃栄養、利尿薬の静脈内投与、および抗生物質投与が継続された。MD-711投与中止後9日目にヘモグロビンの減少が始まり、MD-711投与中止後11日目までは輸血を要した。鉄療法のため常に暗色であった便にメレナが認められたことから、内視鏡検査が行われ、軽度の炎症が認められた。当該被験者は結腸内視鏡検査を受けられる容体ではなかったため、腹部コンピュータ断層撮影が行われ、（肝臓への）遠隔転移を伴う結腸癌の可能性が認められた。結腸癌に関連する症状が複数認められていたことから、治験責任医師により、MD-711投与729日目の下痢は結腸癌によるものであったと判断された。また、MD-711投与729日目に発現した胃腸炎の事象名は誤りであったと報告された。当該被験者はさらなる輸血を要した。腫瘍の組織診断は得られなかった。積極的な癌治療を受けられる容体ではなく、MD-711投与中止後18日目に、遠隔転移を伴う結腸癌、弁膜性心疾患および特発性肺線維症のため死亡した。病理解剖は行われなかった。下気道感染は死亡時まで持続していた。
治験責任医師の見解	遠隔転移を伴う結腸癌、下気道感染（2件）、大動脈狭窄および特発性肺線維症と治験薬との因果関係はいずれも「おそらく関連なし」、ネブライザとの因果関係はいずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted] 歳）

既往歴	APPENDECTOMY / GASTRIC CARCINOMA .IT WAS OPERATED AND RECEIVED CHEMOTERHAPY AND HE IS FREE OF DISEASE
合併症	CURRENT SMOKER
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	DIGOXINA / PANTOPRAZOL / SILDENAFIL / SINTROM
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を投与され、MD-711投与84日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。休暇中のMD-711投与119日に突然死に至った。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は3吸入であった。死後7日目に、当該事象は治験実施医療機関に報告された。妻によると、当該被験者は「心臓弁の損傷」を有していた。死後64日目に受領した病理解剖報告書では、死因は右肺動脈の肺塞栓症であった。
治験責任医師の見解	有害事象名は「肺塞栓症」とすべきであり、当該事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted] 歳）

既往歴	該当なし
合併症	LOUD P2 / RENAULD / SCLERODERMA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AMOXYCILLIN / ASPIRIN / BOSENTAN / BROTIZOLAM / CEFTRIAXONE / ENOXAPARIN (SC) / EPOPROSTENOL / FUROSEMIDE (IV) / HALOPERIDOL (IM) / HYDROCORTISONE (IV) / IPRATROPIUM BROMIDE (INH) / ISOSORBIDE DINITRATE / MIDAZOLAM (IV) / RAMIPRIL / ROXITHYROMYCIN / SALBUTAMOL (INH)
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与84日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与462日目に肺動脈性肺高血圧症（の悪化）が認められた。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は12吸入であった。当該事象に対して、MD-711投与463日目に治験薬の投与を中止された。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、低酸素血症および右室不全が悪化し、MD-711投与462日目に来院した。血管造影コンピュータ断層撮影が行われ、肺塞栓の可能性は否定された。また、エコー検査の結果、1ヵ月前に比して右室機能の低下が認められた。肺動脈性肺高血圧症の悪化と診断され、入院した。MD-711投与463日目に、治験薬の投与を中止された。エポプロステノールが2 ng/kg/min、臭化イプラトロピウムが4 cc、エノキサパリンが60 mg、ヒドロコルチゾンが100 mg、ミダゾラムが0.25 mg、ハロペリドールが2 mg、フロセミドが60 mgおよび80 mg（それぞれMD-711投与中止後6日目および10日目）、ブロチゾラムが0.25 mg、ラミプリルが2.5 mg、アスピリンが100 mgおよびサルブタモール（Albuterol）が2 ccで投与された。入院中には呼吸不全および錯乱が進行した。MD-711投与中止後10日目に挿管の上、人工呼吸器を装着されたが、MD-711投与中止後12日目に死亡した。病理解剖は行われず、治験責任医師により、死因は肺動脈性肺高血圧症の悪化と判断された。
治験責任医師の見解	肺動脈性肺高血圧症の悪化と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted] 歳）

既往歴	DIABETES MELLITUS / HERPES / HYPERCHOLESTEROLEMIA / HYPERTENSION / ISCHEMIC HEART DISEASE.STATUS POST MYOCARDIAL INFRACTION, STATUS POST DIRECT STENTING / OSTEOPOROSIS / RAYNAUDS SYNDROME
合併症	HERPETIC NEUROPATIC PAIN / REFLUX / SCLERODERMA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ACETYLSALICYLIC ACID / BOSENTAN / CALCIUM CARBONATE / CEFTRIAXONE / CEFUROXIME / CIPROFLOXACIN / CITALOPRAM HYDROBROMIDE / CYCLOPHOSPHAMIDE / DIALYSIS / DOXYCYCLINE / FLUCONAZOLE / GANCICLOVIR / HYDROCORTISONE / INSULIN / LACTULOSE + GALACTOSE + LACTOSE / MEROPENEM / METFORMIN / NOREPINEPHRINE / OMEPRAZOLE / OXYGEN / PACKED RED BLOOD CELLS / PIPERACILLIN SOD., TAZOBACTUM SOD. / PREDNISONE / PREGABALIN / RAMIPRIL / RESPRIM / SILDENAFIL / SIMVASTATIN / TRIMETHOPRIM + SULPHA METHOXAZOLE / VANCOMYCIN / VERAPAMIL
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与86日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与1008日目に肺炎が発現し入院した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は9吸入であった。同日に、当該事象に対し、治験薬の投与を中止された。MD-711投与中止後27日目に慢性腎臓病が悪化した。人工呼吸器および透析装置が装着され、予後は非常に悪いと考えられたが、若干の改善が認められた。MD-711投与中止後35日目に、治験責任医師は、当該被験者が同日早くに死亡したとの連絡を妻から受けた。病理解剖は行われなかったが、死因は肺炎に伴う敗血症性ショックと報告された。
治験責任医師の見解	肺炎に伴う敗血症性ショックと治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関係なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、6[redacted]歳）

既往歴	HTN / LOW PLATELET COUNT
合併症	CLOUDY EYES
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALLOPURINOL / AMBIEN / ATENOLOL / BOSENTAN / BOSENTAN TRACLEER / COLACE / COSYNTROPIN / COUMADIN / DEXAMETHASONE / DEXTROSE 5% / DOPAMINE / DOXORUBICIN / ENALAPRIL / FENTANYL / FILGRASTIN / FOLIC ACID / FUROSEMIDE / HEPARIN / IFOSFAMIDE / KCL / LACTULOSE / MAGNESIUM SULFATE / METOLAZONE / METOLAZONE ZAROXOLYN / NEOSYNEPHRINE / NEXIUM / NOVOLOG INSULIN / PHOSPHOROUS PACKET / SODIUM CHLORIDE / SPIRONOLACTONE / TYLENOL / VANCOMYCIN / VASOPRESSIN / VERSED / ZOFRAN
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を投与され、MD-711投与89日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与404日目に低血圧および低酸素症が発現した。これらの事象の発現時における治験薬の1回投与量は12吸入であった。これらの事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。MD-711投与410日目に好中球減少症が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は12吸入であった。MD-711投与411日目に治験薬の投与を中止された。 これらの事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与398日目に診断された甲状腺由来の紡錘形細胞癌の治療のため、MD-711投与403日目に入院した。MD-711投与404日目および405日目に、アドリアマイシン（ドキソルビシン）の1日1回48 mg投与およびイホスファミド5.963 g/m^{2}の24時間静脈内投与による選択的化学療法が行われた。精密検査の結果、癌が肺および肝臓にも転移していることが判明した。化学療法中には輸液を静脈内投与され、MD-711投与404日目に水分過負荷および低血圧が発現した。また、同日には、水分過負荷に伴う低酸素症も発現した。低酸素症の治療のため、酸素マスクを介して最大50%の濃度で酸素が投与された。MD-711投与404日目から406日目までは、低血圧の治療のためドパミンが3 μg/kg/minで静脈内投与され、水分過負荷および低血圧の治療のためフロセミド（ラシックス）が80 mgで静脈内投与された。MD-711投与405日目には、低血圧の治療および水分量の調節のためフロセミド（ラシックス）が40 mgの低用量で静脈内投与された。低血圧および低酸素症はMD-711投与406日目に回復した。水分過負荷は重篤な有害事象とは判断されなかった。 MD-711投与410日目に、好中球分画が16.7%の好中球減少症（汎血球減少症）が発現し、当該被験者は集中治療室からメインフロアに移された。好中球減少症は化学療法に起因していた。MD-711投与411日目に、血小板数が8000台の血小板減少を認め、血小板輸血を要した。ヘモグロビンが6.7のため濃厚赤血球輸血、および血小板減少のため血小板輸血が行われ、同日に治験薬の投与を中止された。 水分過負荷予防のため利尿薬が投与されたものの、MD-711投与中止後1日目に低血圧および低酸素症が発現した。同日朝の室内気における酸素飽和度は89.1%、血圧は70/40であった。午前中に低酸素症が悪化し、高用量の酸素が投与された。当該被験者は集中治療室に戻され、挿管された。低血圧の治療のため、ドパミン、ネオシネフリン（フェニレフリン）およびバソプレシンが静脈内投与された。また、低血圧および敗血症の治療のため、バンコマイシンが1 gで静脈内投与された。同日に当該被験者は死亡した。低血圧、低酸素症および好中球減少症は死亡時まで持続していたと報告された。治験責任医師により、死因は化学療法誘発性好中球減少症による多臓器不全を伴う敗血症／敗血症性ショックと判断された。病理解剖は行われなかった。
治験責任医師の見解	低血圧および低酸素症（各2件）、好中球減少症、敗血症ならびに敗血症性ショックと治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

プラセボ/MD-711 群（LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群）

被験者番号：[redacted]（女性、6[redacted] 歳）

既往歴	MASTECTOMY FOR BREAST CANCER
合併症	BENADRYL / CODEINE
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ADVAIR / AMBIEN / ARIMIDEX / BOSENTAN / COUMADIN / HYDROCODAN / POTASSIUM / PROTONIX / RADIATION THERAPY / SINGULAR / TORSEMIDE / XOLEDA / ZAROXOLYN / ZOMETA
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与86日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与656日目に、肺炎が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は9吸入であった。MD-711投与658日目にベッドで血の気のない状態で家族により発見され、特別救急医療士が呼ばれたが、病院に向かう救急車内で死亡した。
治験責任医師の見解	肺炎と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、4[redacted] 歳）

既往歴	BILIARY COLIC / BREAST BIOPSY, BENIGN / CAESARIAN SECTION / METHAMPHETMINE USE / TUBELIGATION
合併症	SYSTEMIC HYPERTENSION
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALDACTONE / ANUSOL / AUGMENTIN / BOSENTAN / COUMADIN / EPINEPHRINE / KLORCON / LASIX / LORTAB / METOLAZONE / NIFEDIPINE / NIFEDIPINE ER / STOOL SOFTNER / TRACLEER
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与91日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与814日目に、心停止が発現し、死亡に至った。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は9吸入であった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、呼吸困難が悪化した数日後のMD-711投与814日目に心停止を発現した。当該事象発現時は目撃者がいる状況であった。特別救急医療士の到着時には無呼吸で、無脈性電気活動を呈していた。エピネフリンが7回静脈内投与され、挿管および除細動も行われたものの蘇生に至らず、同日に死亡と判定された。病理解剖の実施有無は不明であった。死亡証明書では、死因は肺高血圧に伴う心肺停止と報告された。
治験責任医師の見解	心停止と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、4[redacted] 歳）

既往歴	該当なし
合併症	CHRONIC COUGH / CREST / GASTROESPHOGEAL REFLUX DISEASE (GERD) / HYPOTHYROIDISM / MILD INTERSITIAL LUNG DISEASE / RAYNAUDS PHENOMENON / SCLERODERMA / SEASONAL ALLERGIES / SYSTEMIC HYPERTENSION / TACHYCARDIA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALDACTAZIDE / ALLEGRA / AMBRISENTAN / AMOXICILLIN-POT CLAVULUATE / AUGMENTIN / AZITHROMYCIN / BOSENTAN / CEFTRIAXONE / CIPROFLOXACIN / COUMADIN / COZAAR / DIGOXIN / FEXOFENADINE / FEXOFENADINE HCL / FLUTICASONE / HYDROCHLOROTHIAZIDE / IMURAN / INFLUENZA VACCINATION / LETARIS / LEVAQUIN / LEVOQUIN / LISINOPRIL / LOSARTAN HCTZ / OXYGEN / PNEUMOVAX VACCINE / PREDNISONE / PRILOSEC / PROPRANOLOL / PROPRANOLOL XL / REVATIO / SILDENAFIL / TDAP VACCINE / VITAMIN K
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを投与され、プラセボ投与92日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与915日目に、右室不全が発現し、死亡に至った。治験薬最終投与日となったMD-711投与914日目の1回投与量は12吸入であった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与915日目の朝4時頃に呼吸困難を発現した。連絡を受けた特別救急医療士が午前10時に到着したとき、心静止状態であった。また、蘇生に成功しなかった。病理解剖は行われなかった。医師により、死亡は、強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症による右室不全が原因と判断された。
治験責任医師の見解	右室不全と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、6[redacted] 歳）

既往歴	6MM BENIGN GRANULOME IN RIGHT LOWER LOBE / ARTHRITIS / CRUSHED ELBOW / ECZEMA AROUND EYES / GOUT / HYSTERECTOMY / RECONSTRUCTION TO ANUS 2 DEGREE FISSURES / RENAL INSUFFICIENCY
合併症	ASTHMA / CHF / ECZEMA AROUND EYES / GOUT / HEADACES/MIGRAINES SINCE CHILDHOOD / HEPATOSPENOMEGALY / HISTORY OF DEPRESSION / HYPERTENSION / HYPOGLYCEMIA / HYPOTHYROIDISM / POLYCYTHEMIA VERA / SEASONAL ALLERGIES / SHORT TERM MEMORY LOSS / SULFA ALLERGY / TROPICAL BIRD ALLERGY
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALDACTONE / ALLOPURINOL / AMITRIPTYLINE HCL / ASPIRIN / CARTIA XT / ENALAPRIL MALEATE / FOLIC ACID / HYDROXYLEREA / LASIX / LEVOTHYROXINE / OXYGEN / SILDENAFIL / VIAGRA / XANAX / ZAROXOLYN
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与87日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与68日目に、肺動脈性肺高血圧症（の悪化）のため入院した。入院時の治験薬の1回投与量は11吸入であった。当該事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、プラセボ投与84日目から肺動脈性肺高血圧症（の悪化）が発現し、MD-711投与68日目に当該事象のため入院した。経口での治療はできなかった。悪心および嘔吐のためゾフランが4 mgで静脈内投与された。血圧は低かった。入院時に行われたコンピュータ断層撮影では腹水が認められた。フロセミド（ラシックス）が40 mg投与された後、濃厚赤血球1単位が投与された。MD-711投与69日目に6 Lの腹水が除去された。容体は改善せず、悪化していることは明らかであった。同日に呼吸停止を来たし、その後死亡した。
治験責任医師の見解	肺動脈性肺高血圧症と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、6[redacted] 歳）

既往歴	ARTHRITIS / BREAST LUMPS / CEREBROVASCULAR ACCIDENT / DIARRHEA / HYPERGLYCEMIA/DIABETES / PNEUMONIA
合併症	ANEMIA / ATRIAL FIBRILLATION / BILATERAL EAR INFECTION / C/O EXTREME MOUTH DRYNESS, DRINKS ALOT OF WATER / CONGESTIVE HEART FAILURE / CONSTIPATION / CREST SYNDROME / DEPRESSION / EDEMA, LOWER EXTREMITIES / GALLBLADDER STONES / GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE / HYPERLIPIDEMIA / HYPERTENSION / HYPERTHYROID / LEFT SIDED WEAKNESS (FROM CVA) / NEEDS TO HAVE TEETH EXTRACTED IN THE FUTURE. / RECTAL PROLAPSE / RENAL INSUFFICIENCY / TAH / TELANGIECTASIAS / THRUSH (OROPHARNYGEAL) / UTERINE FIBROIDS
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALBUTEROL / ANCEF / BONIVA / CEFOXITAN / CLINDAMIACIN / COUMADIN / CYTOXIN / DEXAMETHASONE / FENTANYL / HYDRALAZINE / INSULIN REGULAR / LANSOPRAZOLE / LASIX / LEVAQUIN / LEVOTHYROXINE / LEXAPRO / LISINOPRIL / LOVENOX / MAALOX / MUCINEX / MULTIVITAMIN / NIASPAN / NORVASC / OCUVITE / OSCAL / OXYGEN / PENICILLIN G / PERCOCET / POTASSIUM CHLORIDE / PREDNISONE / REAGLAN / REGLAN / SALAGEN / SILDENAFIL / SOTALOL / TOREDOL / TYLENOL / VANCOMYACIN / VERSED / VITAMIN C / ZOFRAN / ZOSYN

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを投与され、プラセボ投与77日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与100日目に、肺炎および菌血症と診断されて入院した。また、退院翌日のMD-711投与107日目に、急性呼吸不全、下肢浮腫、低酸素症、体重増加および高血圧のため再入院した。これらの事象の発現時の治験薬の1回投与量はいずれも9吸入であった。これらの事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 これらの事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は発熱および湿性咳嗽が2日間持続したため、MD-711投与99日目に救急外来を受診した。MD-711投与100日目に市中感染性肺炎および菌血症と診断されて入院した。症状として、咳嗽、発熱、息切れ、胸膜痛、悪心、嘔吐および下痢が認められた。強皮症に伴うクレスト症候群、貧血およびうっ血性心不全も合併していた。腎不全、重度の敗血症および低酸素症等の悪化を認めた。また、A群レンサ球菌性菌血症であることが判明し、当該事象は、抜歯と因果関係があると治験責任医師により判断された。バンコマイシンが750 mg/日、タゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン）が3.375 g/6 hr、レボフロキサシン（Levaquin）が500 mg/日、Norepinephrine注が5 μg/minおよびフェンタニルが25 μg/2 hr（必要に応じて）で投与された。入院中に行われたX線検査では右肺下葉に浸潤が認められ、心エコー検査では亜急性細菌性心内膜炎の所見は認められなかった。抗生物質が投与され、容体は全体的に改善した。MD-711投与106日目に、抗生物質を処方され、退院した。治験責任医師による初回報告では、いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。 当該被験者は、急性呼吸不全、下肢浮腫、低酸素症、体重増加および高血圧のため、MD-711投与107日目に再入院した。治療により容体は改善したが、MD-711投与117日目に大量吐血および心肺停止が発現した。蘇生し、コンピュータ断層撮影により、食道破裂または胃腸出血、および気胸が認められた。人工呼吸器が装着されたものの、ミオクローヌスを伴う低酸素性虚血性脳症が認められた。積極的治療が中止され、緩和ケアが行われた。治験薬の投与はMD-711投与116日目に中止されていた。MD-711投与中止後5日目に死亡した。
治験責任医師の見解	肺炎および低酸素症と治験薬との因果関係は、いずれも「おそらく関連なし」と判断された。菌血症、腎不全、敗血症、吐血、心停止、呼吸不全および気胸と治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。低酸素性虚血性脳症と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された後、「おそらく関連なし」に変更された。 胃腸出血と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されたが、病理解剖により、胃腸出血ではなく肺出血であったことが判明した。肺出血の原因は肺炎である可能性が最も高く、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、4[redacted] 歳）

既往歴	HEPATITIS C
合併症	COPD / DEPRESION / DRUG SUBSTITUTION / EMPHYSEMA / FATLOOS / FE DEFICIT, ANEMIA / SPLENOMEGALIA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AEROMUC / AQUAPHORIL / AVELOX 400MG / BERODUAL / BOSENTAN / COMBIVENT / DOLGIT / DOLGIT NSAR / ELOMELISOTON / FERROGRADUMET / GRIPPOSTAD C / KAPANAL / KAPANOL / LASILACTON / LASILACTONE / LASIX / NACL / NACL 0.9% / OXYGENE / PANTOLOC / SEREVENT / SEROPRAM / SILDENAFIL / SPIRIVA / SPIROBENE / TRITTICO
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与85日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。治験薬の投与は、MD-711投与649日目に中断され、MD-711投与661日目に1回9吸入で再開された。MD-711投与823日目に突然死に至った。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は9吸入であった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与814日目に本治験の最終規定来院日に来院せず、MD-711投与824日目に再調整された。しかし、MD-711投与824日目に友人より治験実施医療機関に電話連絡があり、MD-711投与823日目に当該被験者が突然死したことが報告された。友人は突然死を目撃しており、当該事象発現時の状況を「突然死に至る失神」と表現した。医師の書簡には「急性心不全」による死亡と記載されたものの、検死は行われず、医師は死亡を目撃していなかった。
治験責任医師の見解	突然死と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted]歳）

既往歴	GOUTY ARTHRITIS / HERPES ZOSTER DEC/2006 / HYPERURICEMIA,HYPOPOTASSEMIA,ANTIPHOSPHLIPIDSYNDROME / LUNG TUBERCULOSIS 1971 PNEUMOTHORAX OCT/2003 OBSTRUCTIVE VENTILATIONSDISTURBANCE / MESENTERIALARTERIAL INFARCTION WITH SURGERY 1994 ADHESIOLYE JAN/2006 / PRONOUNCED 2ND HEARTSOUND TACHYCARDIA SYSTEMIC HYPERTENSION / RENAL INSUFFICIENCY (COMPENSATED)
合併症	該当なし
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ACC / ACETYLSALICYLACID / ALLOPURINOL 300 / AMLODIPIN / ANTIBIOTICS (NAME UNKNOWN) / AQUAPHOR / ARANESP / CATECHOLAMINES / CEPHAZOLIN / COLCHICUM / DECORTIN / DELIX / ERYTHROCYTE CONSENTRATE TRASFUSION / FERRUM / FUROSEMID / HEPARIN / IBUPROFEN / KALINOR / LISINOPRIL / MONOEMBOLEX / MOVICOL / NORVASC / OMEPRAZOL / OXAZEPAM / OXYGEN / PLATELET SUBSTITUTION / SILDENAFIL / SPIRIVA / SYMBICORT / THOMAPYRIN / TORASEMID
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与85日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与973日目に骨盤骨折、MD-711投与1004日目に肺炎、MD-711投与1005日目に敗血症性ショックが発現した。これらの事象発現時の治験薬の1回投与量はいずれも12吸入であった。これらの事象に対して、MD-711投与1005日目に治験薬の投与を中止された。 これらの事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与973日目に骨盤骨折が発現したため入院した。治験責任医師により、当該事象の重症度は重度と判断された。入院中には肺炎が発現し、敗血症を伴う呼吸不全に至った後、重度の血小板減少症および消費性凝固障害が発現した。抗生物質の集中的な静脈内投与、カテコールアミンおよび血小板補充療法により治療されたが、MD-711投与中止後8日目に敗血症性ショックのため死亡した。
治験責任医師の見解	骨盤骨折、肺炎および敗血症性ショックと治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、7[redacted] 歳）

既往歴	MIXED CONNECTIVE TISSUE DESEASE / PULMONARY FIBROSIS / RAYNAUD PHENOMEN / RHEUMATOID ARTRITIS
合併症	該当なし
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AMOXICILLINE / AZITROMICINA / CALCIUM / CEFIXIMA / CLODRONATE / CLODRONATO / LANSOPRAZOLE / LANSOPRAZOLO / METILPREDNISOLONE / OXIGEN / OXYGEN / PARACETAMOL / SILDENAFIL / SURGERY / TRAZADONE / VITAMIN D
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与91日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与開始後約3年（発現日は詳細不明）に肺炎が発現し、死亡に至った。肺炎発現時の治験薬の1回投与量は6吸入であり、死亡時まで治験薬の投与は継続された。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与開始後約3年（発現日は詳細不明）に肺炎が発現した。家族によると、当該被験者はMD-711投与1114日目に肺炎のため病院で死亡し、病理解剖は行われなかった。治験責任医師によると、当該被験者の入院または死亡に関連する文書を家族は所有していなかった。
治験責任医師の見解	肺炎と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、6[redacted] 歳）

既往歴	PERICARDITIS / PLEURESY / SCLERODERMIA / THROMBOENDARTERIECTOMY
合併症	COPD / OSTEOPOROSIS / SCLERODACTYLY-RAYNAUT SYNDROME / SOLITARY NODULE / STEATOSIS HEPATICA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ACETYLSALICYLIC ACID / ALLOPURINOL / BOSENTAN / CACO3 CARBONATE DE CALCIUM / COZAAR / FOSAMAX / LASIX / LYSOMUCIL / MEDROL / OXYGEN / SPIRIVA / TRACLEER
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを投与され、プラセボ投与85日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。LRX-TRIUMPH 001試験への登録の約3ヵ月前に25 mmの結節が右肺下葉に認められ、プラセボ投与71日目に小細胞肺癌と診断された。本治験に移行後のMD-711投与75日目に突然死に至った。治験薬最終投与日となったMD-711投与74日目の1回投与量は9吸入であった。小細胞肺癌に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、胸部X線検査で認められた約4 cm大の肺腫瘤を精査するため、プラセボ投与42日目に入院した。プラセボ投与58日目に退院したが、プラセボ投与64日目に再入院し、翌日に経胸壁肺生検を受け、翌々日に退院した。プラセボ投与71日目に小細胞肺癌と診断された。本治験に移行後のMD-711投与5日目に入院し、当該事象に対して化学療法が行われ、MD-711投与7日目に退院した。MD-711投与62日目に再入院し、2コース目の化学療法が行われた。MD-711投与75日目に、化学療法のための入院中に突然死した。病理解剖は行われなかった。
治験責任医師の見解	小細胞肺癌は本治験への登録前のベースライン時に認められていたことから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、5[redacted] 歳）

既往歴	BRONCHITIS / CHOLECYSTECTOMY / CLUBBED FINGER / CURE OF THE CARPAL TUNNEL
合併症	PULMONARY FIBROSIS
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ACENOCOUMAROL / ACETYL CYSTEINE / ACOTYLCYSTEINE / AMLOR / BOSENTAN / FUROSEMIDE / FUROSEMIDUM / KALEORID / SILDENAFIL / SPIRIVA / SYMBICORT TURBOHALER / SYMBICORT TURBOHALOR
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与82日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1回9吸入で1日4回投与された。MD-711投与521日目に、雨水槽の中で溺死した状態で夫により発見された。病理解剖の情報は得られていない。
治験責任医師の見解	溺死と治験薬との因果関係は、「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-4 死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、6[redacted] 歳）

既往歴	該当なし
合併症	DIABETES MELLITUS TYPE II / HYPERLIPIDEMIA / REFLUX / SYSTEMIC HYPERTENSION
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ASPIRIN / BEZAFIBRATE / BOSENTAN / CIPROFLOXACIN / COUMADIN / DIGOXIN / FUROSEMIDE / INSULIN (HUMULIN) / INSULIN HUMULIN / IRON + FOLIC ACID / IRON FOLIC ACID / LOSARTAN / LOSEC / METFORMIN / METOPROLOL / OXYGEN / SILDENAFIL
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを投与され、プラセボ投与83日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与320日目に、肺動脈性肺高血圧症（の悪化）が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は12吸入であった。当該事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。当該被験者は、自宅で胸痛が発現後、病院に向かい、到着後に死亡した。死因はおそらく右室不全と判断された。病理解剖は行われなかった。当該被験者の死亡日はMD-711投与706日目であり、夫により治験実施医療機関に通知された。死亡時の治験薬の1回投与量は12吸入であった。
治験責任医師の見解	肺動脈性肺高血圧症（の悪化）と治験薬との因果関係は「関連なし」であり、死因は右室不全と判断された。

付表 2.7.6.7-4　死亡例に関する詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（男性、6[redacted] 歳）

既往歴	PERICARDITIS / S/P　RIGHT EYE CATARACT.
合併症	HEARTBURN / PULMONARY FIBROSIS
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AMOXYCILLIN / AZATHIOPRINE / CEFUROXIME / CHEMOTHERAPY / CODEINE PHOSPHAT / DILTIAZEM / ENOXAPARIN / FUROSEMIDE / OMEPRAZOLE / OXYCODONE HCL / PREDNISONE / RADIOTHERAPY / SILDENAFIL / WARFARIN
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを投与され、プラセボ投与86日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与384日目に、非小細胞肺癌が発現した。当該事象発現時の1回投与量は12吸入であった。当該事象に対し、MD-711投与649日目に治験薬の投与を中止された。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与384日目に肺生検を受け、非小細胞肺癌が認められた。MD-711投与432日目に入院し、翌日に左下葉切除術が行われた。手術中には、横隔膜への浸潤を認めるステージT3であることが肉眼で確認された。入院経過は良好であり、MD-711投与436日目に退院した。MD-711投与542日目までは容体は安定していたが、同日に胸壁への腫瘍の再発が認められ、当該被験者には化学療法が勧められた。MD-711投与649日目に治験薬の投与を中止され、MD-711投与中止後1日目に癌のため自宅で死亡した。病理解剖は行われなかった。
治験責任医師の見解	非小細胞肺癌と治験薬およびネブライザとの因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
MD-711/MD-711群 (n=97)	[redacted]	男性	5[redacted]	消化不良 (HEARTBURN 15 MIN AFTER INHALATIONS)	3吸入	3	3	30	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				消化不良 (INDIGESTION)	3吸入	6	6	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	6	6	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	32	32	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	32	32	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				鼻漏 (NASAL DRAINAGE)	9吸入	70	70	25	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (RIGHT FOOT PAIN)	9吸入	242	242	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	498	498	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	あり	持続
				潮紅 (GENERALIZED FLUSHING)	3吸入	2	2	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				活動性低下 (DECREASED ACTIVITY TOLERANCE)	3吸入	2	2	95	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量調節	なし	-
				末梢性浮腫 (BILATERAL ANKLE EDEMA)	3吸入	2	2	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	持続
				呼吸困難 (SHORTNESS OF BREATH AT REST)	3吸入	4	4	93	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				脈拍異常 (BOUNDING PULSE)	3吸入	5	5	92	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	1吸入	9	9	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				潮紅 (INTERMITTENT FACIAL FLUSHING)	6吸入	28	28	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				感覚鈍麻 (INTERMITTENT RIGHT LEG NUMBNESSABOVE THE KNEE)	6吸入	30	30	67	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	6吸入	32	32	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				発疹 (RASHBILATERAL LOWER LEG)	6吸入	55	55	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				硝子体浮遊物 ("FLOATERS" IN LEFT EYE)	3吸入	86	86	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				嘔吐 (VOMITING)	3吸入	127	127	6	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				腎感染 (KIDNEY INFECTION)	3吸入	132	132	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	9吸入	756	756	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				疲労 (FATIGUE)	9吸入	840	840	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	9吸入	910	910	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	関節痛 (LEFT KNEE PAIN)	2吸入	8	8	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (LEFT LEG PAIN)	2吸入	8	8	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頻尿 (URINARY FREQUENCY)	3吸入	15	15	36	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	1吸入	87	87	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				傾眠 (INCREASED DROWSINESS)	1吸入	90	90	14	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (WORSENING SOB)	1吸入	95	95	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				痛風 (GOUT)	1吸入	153	153	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				低ナトリウム血症 (HYPONATREMIA)	1吸入	222	222	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	1吸入	222	222	17	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (SUSPECT PNEUMONIA)	1吸入	222	222	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
				灼熱感 (INFLAMED LEFT FOOT)	1吸入	241	241	54	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	1吸入	294	294	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				気道うっ血 (CHEST CONGESTION)	1吸入	314	314	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH / WITH INIT)	8吸入	336	336	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				非心臓性胸痛 (CHEST PAIN / WITH INIT (NON CARDIAC))	8吸入	336	336	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				ウイルス感染 (VIRAL INFECTION)	8吸入	348	348	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				回転性めまい (VERTIGO)	8吸入	349	349	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				上気道感染 (URI)	8吸入	405	405	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				角膜移植 (PARTCIAL CORNEAL TRANSPLANT RIGHT EYE)	8吸入	469	469	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				硝子体切除 (VITRECTOMY RIGHT EYE)	8吸入	542	542	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				白血球増加症 (LEUKOCYTOSIS)	8吸入	584	584	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA)	8吸入	584	584	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	8吸入	629	629	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	甲状腺機能低下症 (HYPOTHYROIDISM)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				失神 (SYNCOPAL EPISODE)	9吸入	194	194	2	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				失神寸前の状態 (PRE SYNCOPAL EPISODE AFTER CLIMBING 5 FLIGHTS OF STAIRS)	9吸入	206	206	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				嘔吐 (VOMITTED DUE TO PRESYNCOPAL EPISODE)	9吸入	206	206	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	9吸入	427	427	280	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (LIGHT HEADEDNESS)	9吸入	430	430	26	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				腹部膨満 (BLOATING)	9吸入	438	438	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上腹部痛 (EPIGASTRIC PAIN)	9吸入	438	438	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (URI)	9吸入	650	650	20	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (U. R. I.)	9吸入	934	934	10	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				不眠症 (INSOMNIA)	9吸入	1400	1400	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				不安 (ANXIETY)	9吸入	1442	1442	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	蜂巣炎 (CELLULITIS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				複視 (DIPLOPIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	4	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	250	250	40	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	250	250	40	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED SOB)	-	390	390	6	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				乳癌 (BREAST CANCER)	-	424	424	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (HEADACHES)	6吸入	3	3	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	あり	持続
				肝酵素上昇 (LIVER ENZYME ELEVATION)	9吸入	36	36	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				胸痛 (CHEST PAIN)	9吸入	206	206	3	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				胃食道逆流性疾患 (GERD)	9吸入	209	209	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	295	295	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9吸入	395	395	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				不安 (ANXIETY)	9吸入	532	532	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				尿路感染 (UTI)	9吸入	611	611	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				鼻炎 (RHINITIS)	9吸入	617	617	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9吸入	617	617	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	限局性感染 (LEFT SECOND AND THIRD TOE INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (RIGHT LOWER EXTREMITY CELLULITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (LEFT GREAT TOE CELLULITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				国際標準比 (INCREASED INR)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (BILATERAL LOWER EXTREMITY CELLULITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	1	133	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				潮紅 (FLUSHING)	6吸入	8	8	35	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	6吸入	8	8	71	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口内炎 (MOUTH SORES)	6吸入	14	14	2	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中断	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	6吸入	14	14	29	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中断	なし	-
				靭帯捻挫 (FALL & SPRAINED ANKLE)	6吸入	58	58	27	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				足指切断 (L PARTIAL TOE AMPUTATION)	6吸入	91	91	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				口内炎 (MOUTH SORES)	6吸入	93	93	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				蜂巣炎 (LEFT GREAT TOE CELLULITIS)	9吸入	124	124	11	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (LEFT GREAT TOE CELLULITIS)	9吸入	134	134	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	9吸入	135	135	1	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				硬膜下血腫 (SUBDURAL LEFT EPIDURAL HEMATOMA)	9吸入	135	135	2	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				蜂巣炎 (BILATERAL LOWER EXTREMITY CELLULITIS REQUIRING HOSPITALIZATION)	9吸入	262	262	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				転倒 (FALL)	9吸入	319	319	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				徐脈 (BRADYCARDIA)	9吸入	319	319	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				背部痛 (ACUTE BACK PAIN)	9吸入	319	319	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	持続
				呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	9吸入	422	422	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				蜂巣炎 (RIGHT LOWER EXTREMITY CELLULITIS)	9吸入	707	707	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				薬物過敏症 (ZYVOX ALLERGIC REACTION)	12吸入	864	864	24	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				耳そう痒症 (BILATERAL EAR ITCHING)	12吸入	904	904	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				蜂巣炎 (BILATERAL LOWER EXTREMITY CELLULITIS)	12吸入	943	943	5	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (BILATERAL LOWER EXTREMITY CELLULITIS)	12吸入	968	968	16	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	12吸入	983	983	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				靭帯捻挫 (BRUISED RIBS R/T FALL)	12吸入	1210	1210	107	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頚部痛 (NECK PAIN R/T FALL)	12吸入	1210	1210	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				片頭痛 (MIGRAINE)	12吸入	1242	1242	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	3吸入	1	1	9	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	9吸入	56	56	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	56	56	924	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	9吸入	158	158	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				体液貯留 (FLUID RETENTION)	9吸入	204	204	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				体液貯留 (FLUID RETENTION REQUIRING HOSPITALIZATION)	9吸入	219	219	4	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	9吸入	219	219	551	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	12吸入	704	704	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	12吸入	704	704	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				白内障 (BILATERAL CATARACTS)	12吸入	883	883	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				鼻出血 (NOSEBLEED)	12吸入	912	912	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				ほてり (HOT FLASH)	12吸入	912	912	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性浮腫 (LOWER EXTREMITY EDEMA)	12吸入	912	912	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				直腸出血 (RECTAL BLEEDING)	12吸入	915	915	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	呼吸困難 (INCREASING DYSPNEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (FATIGUE)	9吸入	130	130	26	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	134	134	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (EMESIS)	9吸入	134	134	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				足骨折 (BROKEN LEFT FOOT RT FALL)	9吸入	317	317	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (UTI)	9吸入	335	335	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				側腹部痛 (HOSPITALIZATION RT BILATERAL FLANK PAIN)	9吸入	344	344	6	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	358	358	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頻脈 (TACHYCARDIA)	9吸入	358	358	3	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	364	364	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				頻脈 (TACHYCARDIA)	9吸入	364	364	3	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (UTI)	9吸入	364	364	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				背部痛 (WORSENING LOWER BACK PAIN)	9吸入	384	384	2	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				便秘 (CONSTIPATION)	9吸入	384	384	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				股関節部骨折 (BROKEN HIP)	9吸入	437	437	21	関連なし	中等度	重篤	投与中止	なし	-
				食道新生物 (ESOPHAGEAL TUMOR)	-	455	455	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	3吸入	2	2	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	持続
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	2	2	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	持続
				顎痛 (JAW PAIN)	3吸入	6	6	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				疲労 (TIRED)	4吸入	100	100	15	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				神経過敏 (SHAKEY)	4吸入	100	100	15	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				傾眠 (SLEEPY FOR AN HOUR OF MED TAKEN)	4吸入	100	100	15	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				眼そう痒症 (ITCHY EYES)	7吸入	159	159	3	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	7吸入	169	169	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				動悸 (HEART PALPATATIONS)	8吸入	229	229	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				筋肉痛 (MUSCLE ACHES)	8吸入	232	232	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				口内乾燥 (DRY MOUTH)	7吸入	367	367	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				失神 (SYNCOPE)	7吸入	397	397	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胃食道逆流性疾患 (REFLUX)	7吸入	428	428	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (COLD)	7吸入	454	454	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				喀血 (HEMOPTYSIS)	7吸入	489	489	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (SYNCOPAL EPISODE)	10吸入	537	537	4	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	10吸入	621	621	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止	あり	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH WITH HOSPITALIZATION FOR START OF FLOLAN)	-	622	622	2	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	筋痙縮 (MUSCLE SPASMS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				気管支炎 (BRONCHITIS)	3吸入	144	144	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	453	453	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				損傷 (SEVERE TRAUMA)	12吸入	650	650	38	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	1218	1218	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (VOMITTING)	12吸入	1236	1236	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				失神 (SYNCOPAL EPISODE)	12吸入	1309	1309	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	足底筋膜炎 (PLANTINITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	3吸入	1	1	7	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				皮膚潰瘍 (SORES ON KNEES AND ELBOWS)	4吸入	17	17	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				耳感染 (EAR INFECTION BILAT)	12吸入	235	235	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (CELLULITIS)	-	306	306	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	皮膚潰瘍 (NEW DIGITAL ULCERS RT THUMB)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				胃食道逆流性疾患 (GERD)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	-	-	-	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	用量調節	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	81	81	1	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	なし	-
				痔核 (HAEMORRHOIDS)	3吸入	257	257	2	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				喘息 (ASTHMATIC BRONCHITIS)	12吸入	527	527	11	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				紅斑 (LE ERYTHMEA & TENDERNESS ON SHINS)	12吸入	647	647	72	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				皮膚疼痛 (LE ERYTHMEA & TENDERNESS ON SHINS)	12吸入	647	647	72	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				蜂巣炎 (CELLULITIS)	12吸入	648	648	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肝機能検査値上昇 (ELEVATED LFTS (LIVER FUNCTION TESTS))	12吸入	651	651	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	12吸入	651	651	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				直腸脱 (RECTAL PROLAPSE)	12吸入	651	651	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (VOMITTING)	12吸入	651	651	62	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				直腸出血 (RECTAL BLEEDING)	12吸入	654	654	5	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				胃腸出血 (GI BLEED)	12吸入	711	711	8	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	咳嗽 (MILD COUGH)	3吸入	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				潮紅 (FLUSHING)	3吸入	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咽喉刺激感 (SCRATCHY THROAT)	3吸入	1	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				全身性エリテマトーデス (LUPUS FLARE UP)	3吸入	163	163	3	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
	[redacted]	女性	3[redacted]	悪寒 (CHILLS)	3吸入	2	2	1	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	3吸入	2	2	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	2	2	99	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (SEVERE HEADACHE)	9吸入	40	40	6	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	あり	-
				皮膚局面 (BILATERAL HAND SKIN PLAQUES)	9吸入	43	43	157	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				嘔吐 (VOMMITTING)	3吸入	182	182	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	3吸入	182	182	8	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸部不快感 (CHEST PRESSURE)	3吸入	182	182	18	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	182	182	18	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	3吸入	182	182	18	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	182	182	18	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				失神 (SYNCOPE)	3吸入	187	187	1	おそらく関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (HOSPITALIZATION FOR WORSENING PAH)	3吸入	189	189	11	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				血小板減少症 (THROMBOCYTOPENIA)	-	194	194	6	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH)	6吸入	8	8	231	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	16	16	62	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	752	752	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				一過性脳虚血発作 (TIA)	12吸入	791	791	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				突然死 (SUDDEN DEATH)	12吸入	1032	1032	1	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH)	5吸入	9	9	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHE)	6吸入	17	17	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	8吸入	34	34	17	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				外陰腟乾燥 (VAGINAL DRYNESS)	9吸入	534	534	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				発疹 (RASH UPPER EXTREMITIES)	9吸入	743	743	32	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	762	762	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	840	840	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (FOOT PAIN)	9吸入	840	840	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	9吸入	851	851	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				真菌感染 (FUNGAL INFECTION)	9吸入	1039	1039	45	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	爪変色 (DISCOLORED FINGE NAILS BILATERAL)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				低カリウム血症 (DIRURETIC INDUCED HYPOKALEMIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				背部痛 (BACK PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				背部痛 (BACK PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				振戦 (BIL HAND TREMORS)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				パーキンソン病 (PARKINSON'S DISEASE)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				斑状丘疹状皮疹 (MACROPAPULAR RASH LLE RLE AND LOWER BACK)	0吸入	4	4	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中断	なし	-
				痛風 (GOUT FLARE RIGHT KNEE)	0吸入	5	5	13	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	0吸入	5	5	171	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				筋痙縮 (CRAMPS WHILE SLEEPING BLE)	9吸入	53	53	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	68	68	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口唇出血 (BLEEDING LIP)	9吸入	69	69	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中ブドウ糖増加 (ELEVATED NON FASTING GLUCOSE)	9吸入	70	70	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (COLD)	3吸入	147	147	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				筋骨格痛 (SHOULDER PAIN)	3吸入	176	176	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (STERNAL DISCOMFORT)	3吸入	176	176	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				骨減少症 (OSTEOPENIA)	12吸入	193	193	565	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				完全房室ブロック (COMPLETE HEART BLOCK)	12吸入	201	201	9	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				心臓ペースメーカー挿入 (PACEMAKER IMPLANTATION)	12吸入	204	204	1	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				爪変色 (FINGERNAIL DISCOLORATION BILATERALLY)	12吸入	322	322	170	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				錯感覚 (TINGLING IN FINGERTIPS BILATERALLY)	12吸入	322	322	436	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				下気道感染 (CHEST COLD)	12吸入	392	392	31	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (HYPERSENSITIVE TO PAIN IN FEET BILATERALLY)	12吸入	398	398	360	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				うっ血性心不全 (MILD CHF)	12吸入	444	444	4	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				血中ブドウ糖増加 (ELEVATED BLOOD SUGAR)	12吸入	491	491	242	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				上咽頭炎 (COLD)	12吸入	535	535	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低血糖 (HYPOGLYCEMIA (27))	12吸入	586	586	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				ラクナ梗塞 (LACUNAR INFARCTION)	12吸入	586	586	3	おそらく関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				口腔カンジダ症 (ORAL THRUSH)	12吸入	626	626	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	703	703	55	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				疼痛 (PAIN/FEVER)	12吸入	717	717	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				発熱 (PAIN/FEVER)	12吸入	717	717	22	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	717	717	41	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				左室不全 ((L) SIDED HEART FAILURE)	12吸入	717	717	41	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	12吸入	718	718	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	12吸入	719	719	38	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				ブドウ球菌性肺炎 (STAPH PNEUMONIA)	12吸入	719	719	39	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				疼痛 (PAIN)	12吸入	722	722	36	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				鼻閉 (NASAL CONGESTION)	12吸入	736	736	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				皮膚刺激 (SKIN IRRITATION)	12吸入	740	740	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				腎機能障害 (WORSENING OF RENAL FUNCTION)	12吸入	753	753	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	季節性アレルギー (SEASONAL ALLERGIES)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				腎嚢胞 (RENAL CYST)	3吸入	12	12	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胃潰瘍 (GASTRIC ULCER)	4吸入	17	17	12	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				不眠症 (INSOMNIA)	4吸入	21	21	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	181	181	12	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				レッチング (GAGGING)	9吸入	181	181	12	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				乳癌 (LEFT BREAST CANCER)	12吸入	611	611	64	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				乳管内乳頭腫 (DUCTAL CARCINOMA INSITU, ARISING INTRA-DUCTAL PAPILLOMA. RIGHT BREAST.)	12吸入	644	644	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	持続
				皮膚病変切除 (SKIN LESION / REMOVAL)	12吸入	787	787	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				皮膚病変 (SKIN LESION)	12吸入	890	890	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				背部痛 (BACK PAIN)	12吸入	924	924	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	女性	2[redacted]	咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	346	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	5吸入	23	23	13	関連なし	軽度	非重篤	投与中断	あり	-
				発疹 (RASH)	9吸入	168	168	591	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	12吸入	269	269	490	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	12吸入	549	549	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				複合アレルギー (ALLERGIES)	12吸入	756	756	84	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	12吸入	765	765	36	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	12吸入	765	765	36	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (VOMITTING)	12吸入	765	765	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	12吸入	769	769	3	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				血管デバイス感染 (PICC LINE INFECTION)	12吸入	771	771	23	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胃食道逆流性疾患 (GERD)	12吸入	771	771	30	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				疼痛 (PAIN)	12吸入	772	772	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				不安 (ANXIETY)	12吸入	772	772	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	12吸入	773	773	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				血小板減少症 (THROMBOCYTOPENIA)	12吸入	776	776	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	12吸入	778	778	22	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHES)	12吸入	778	778	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				咳嗽 (COUGH)	12吸入	786	786	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12吸入	792	792	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3吸入	1	1	70	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	1	1	84	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				排便回数増加 (FREQUENT BOWEL MOVEMENTS)	3吸入	1	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				潮紅 (FACIAL FLUSHING)	6吸入	6	6	15	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	36	36	41	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				浮動性めまい (DIZZINESS)	9吸入	45	45	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				クロストリジウム・ディフィシレ感染 (CLOSTRIDIUM DIFFICILE)	9吸入	50	50	32	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	あり	-
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	9吸入	66	66	58	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	244	244	78	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				不眠症 (INSOMNIA)	12吸入	244	244	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	12吸入	603	603	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				疼痛 (DIFFUSE BODY PAIN)	12吸入	780	780	2	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				インフルエンザ (FLU)	12吸入	843	843	12	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				白内障手術 (CATARACT REMOVAL)	12吸入	851	851	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				水分過負荷 (VOLUME OVERLOAD)	9吸入	888	888	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				四肢痛 (FOOT PAIN)	9吸入	889	889	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	男性	4[redacted]	脳血管発作 (STROKE)	-	-	-	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	-	-	-	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	1	15	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (INTERMITTENT COUGH)	3吸入	1	1	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				下痢 (DIARRHEA)	6吸入	6	6	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				片頭痛 (MIGRAINE)	6吸入	6	6	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	7吸入	11	11	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				悪心 (INTERMITTENT NAUSEA)	8吸入	15	15	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	12吸入	170	170	49	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	12吸入	176	176	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上室性頻脈 (PSVT)	0吸入	611	611	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				浮動性めまい (LIGHT HEADEDNESS)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				高血圧 (HYPERTENSION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				尿路感染 (UTIS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				下肢静止不能症候群 (RESTLESS LEGS / CRAMPS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (LIGHTHEADED)	3吸入	1	1	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	3吸入	1	1	119	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	1	119	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				そう痒症 (INTERMITTENT ITCHING)	3吸入	14	14	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	6吸入	73	73	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				靭帯捻挫 (SPRAINED ANKLE)	6吸入	78	78	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				口腔咽頭痛 (THROAT PAIN)	3吸入	86	86	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	5吸入	125	125	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性ニューロパチー (WORSENING NEUROPATHY)	6吸入	164	164	90	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				真菌感染 (SUBMAMMARY. FUNGAL INFECTION)	4吸入	583	583	510	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				ストレス骨折 (STRESS FRACTURE OF LEFT FOOT)	4吸入	597	597	405	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				冠動脈疾患 (CORONARY ARTERY DISEASE)	4吸入	956	956	-	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	持続
				血中クレアチニン増加 (ABNORMAL LABS CR, K+ & BUN (AZOTEMIA))	4吸入	1001	1001	43	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム異常 (ABNORMAL LABS CR, K+ & BUN (AZOTEMIA))	4吸入	1001	1001	43	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中尿素増加 (ABNORMAL LABS CR, K+ & BUN (AZOTEMIA))	4吸入	1001	1001	43	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺炎 (PNEUMONIA)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	1	104	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	117	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				上気道感染 (URI)	4吸入	32	32	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				潮紅 (FLUSHING)	3吸入	91	91	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				錯感覚 (TINGLING SENSATION IN FINGERS)	3吸入	104	104	58	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	3吸入	106	106	19	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				直腸出血 (BLEEDING PER RECTUM)	3吸入	117	117	30	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				胸部不快感 (CHEST PRESSURE)	6吸入	226	226	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				細気管支炎 (BRONCHIOLITIS)	9吸入	319	319	24	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				動悸 (PALPITATION)	9吸入	329	329	14	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	349	349	112	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	6吸入	2	2	41	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				筋緊張 (JAW TIGHTENING)	6吸入	2	2	41	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	3吸入	86	86	9	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	9吸入	88	88	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				外陰部腟カンジダ症 (VAGINAL CANDIDIASIS)	9吸入	88	88	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	93	93	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				インフルエンザ (FLU)	9吸入	329	329	30	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				血小板減少症 (THROMBOCYTOPENIA)	9吸入	338	338	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				アルコール離脱症候群 (ACUTE ALCOHOL WITHDRAWAL)	9吸入	353	353	6	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				アルコール症 (RE-OCCURRING ALCOHOLISM)	9吸入	392	392	4	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				うつ病 (WORSENING DEPRESSION)	9吸入	392	392	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	392	392	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9吸入	392	392	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				低マグネシウム血症 (HYPOMAGNESEMIA)	9吸入	392	392	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				アルコールの解毒 (ALCOHOL DETOX)	9吸入	420	420	2	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				アルコール乱用 (ACUTE ALCOHOL ABUSE & WITHDRAWAL)	9吸入	431	431	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				うつ病 (DEPRESSION)	9吸入	431	431	6	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				希死念慮を有するうつ病 (SUICIDAL)	9吸入	431	431	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				手骨折 (FRACTURED LEFT 5TH DIGIT)	12吸入	513	513	99	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				挫傷 (BRUISED LEFT ARM)	12吸入	513	513	99	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				筋骨格系胸痛 ((L) RIB PAIN)	12吸入	513	513	99	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	573	573	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				アルコール乱用 (ALCOHOL ABUSE)	12吸入	663	663	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
				肝性脳症 (HEPATIC ENCEPHALOPATHY)	-	727	727	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				肝不全 (LIVER FAILURE)	-	727	727	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
				悪心 (NAUSEA)	-	727	727	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (CEPHALEA POST LAST (EVENING) DOSE)	6吸入	2	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				滑液包炎 (BURSITIS)	6吸入	149	149	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				外陰腟真菌感染 (VAGINAL MYCOSIS)	6吸入	163	163	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	6吸入	373	373	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	6吸入	378	378	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				外陰腟真菌感染 (VAGINAL MYCOSIS)	6吸入	380	380	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	440	440	17	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				滑液包炎 (BURSITIS)	6吸入	440	440	115	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	693	693	15	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				食道潰瘍 (ULCER OF ESOPHAGUS REFLUX ESOPHAGITIS)	6吸入	718	718	37	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				胃食道逆流性疾患 (ULCER OF ESOPHAGUS REFLUX ESOPHAGITIS)	6吸入	718	718	37	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				四肢痛 (PAIN IN THE RIGHT ARM)	6吸入	865	865	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	903	903	46	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				皮膚潰瘍 (WORSENING OF LEG ULCERS)	6吸入	903	903	46	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				血管収縮 (VASOCONSTRICTIVE CRISIS)	6吸入	903	903	46	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	6吸入	942	942	7	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				死亡 (DEATH)	6吸入	1085	1085	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	鼻出血 (NOSEBLEEDING)	-	-	-	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				転倒 (FALL)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				感覚鈍麻 (NUMBNESS OF LEGS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				全身健康状態悪化 (WORSENING OF GENERAL CONDITION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				睡眠障害 (SLEEP DISORDER)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (SYNCOPE)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	96	96	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	496	496	844	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				状態悪化 (WORSENING OF PHYSICAL CONDITION)	9吸入	636	636	559	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				浮腫 (EDEMA)	9吸入	679	679	661	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	758	758	32	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM VALUE)	12吸入	847	847	482	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				高尿酸血症 (HYPERURICEMIA)	12吸入	847	847	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (PROGRESSION OF PAH)	12吸入	958	958	17	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				Ｃ－反応性蛋白増加 (INCREASED CRP-VALUE)	12吸入	960	960	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	12吸入	971	971	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				回転性めまい (VERTIGO)	6吸入	1033	1033	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	6吸入	1097	1097	31	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				腎不全 (RENAL INSUFFICIENCY)	6吸入	1097	1097	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	持続
				治癒不良 (DISTURBED WOUND HEALING)	6吸入	1112	1112	35	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	12吸入	1328	1328	12	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
	[redacted]	女性	7[redacted]	鼻出血 (SLIGHT NOSE BLEEDING)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鼻出血 (NOSEBLEEDING INTERMITTEND)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鼻出血 (NOSEBLEEDING)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	6吸入	35	35	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	43	43	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				睡眠障害 (SLEEP DISORDER)	9吸入	56	56	209	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	62	62	25	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鼻炎 (RHINITIS)	9吸入	87	87	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肝機能検査値上昇 (INCREASE OF LFTVALUES)	9吸入	172	172	250	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				限局性感染 (INFECTION ON THE LEFT FOOT)	9吸入	205	205	138	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上咽頭炎 (COLD)	9吸入	398	398	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTIO)	9吸入	398	398	32	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				歯の障害 (INFLAMATION FROM ROOT OF TOOTH)	9吸入	439	439	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肝機能検査値上昇 (INCREASE OF LIVER FUNCTION TEST)	9吸入	449	449	56	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				鼻出血 (NOSE BLEEDING)	9吸入	757	757	337	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	829	829	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				大動脈弁狭窄 (AORTIC VALVULAR STENOSIS)	9吸入	921	921	77	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED ALT AND AST VALUES)	9吸入	921	921	173	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED ALT AND AST VALUES)	9吸入	921	921	173	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (BRONCHOPULMONARY INFECTION)	9吸入	945	945	42	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				便秘 (CONSTIPATION)	9吸入	950	950	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				大動脈弁狭窄 (AORTIC VALVULAR STENOSIS)	9吸入	998	998	31	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	1007	1007	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上咽頭炎 (COLD)	9吸入	1089	1089	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD)	9吸入	1180	1180	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				関節痛 (KNEE PAIN)	9吸入	1181	1181	81	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				筋骨格痛 (PAIN SHOULDER)	9吸入	1181	1181	81	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				骨粗鬆症 (OSTEOPOROSIS)	9吸入	1240	1240	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	1259	1259	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				真菌感染 (MYCOSIS IN MOUTH)	9吸入	1261	1261	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性浮腫 (EDEMA NIGHT BOTH ANKLES)	9吸入	1261	1261	85	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				視力障害 (VISUAL DISORDER)	9吸入	1332	1332	132	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	1349	1349	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	1421	1421	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				回転性めまい (VERTIGO)	9吸入	1459	1459	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				高尿酸血症 (HYPERURICEMIA)	9吸入	1513	1513	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				結膜炎 (CONJUNCTIVITIS)	9吸入	1530	1530	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胸痛 (THORAX PAIN)	9吸入	1560	1560	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				皮膚潰瘍 (ULCUS CRURIS LEFT FEET)	9吸入	1666	1666	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM VALUE)	9吸入	1681	1681	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				靭帯捻挫 (LEFT FEET TO SPRAIN)	9吸入	1686	1686	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	消化不良 (HEART BURN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGHING)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				関節痛 (PAIN LEFT KNEEJOINT)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3吸入	2	2	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	9吸入	13	13	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	3吸入	86	86	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				消化不良 (HEARTBURN)	3吸入	86	86	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				高コレステロール血症 (HYPERCHOLESTEROLEMIA)	9吸入	171	171	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				胆嚢炎 (RECURRENT CHOLECYSTITIS)	9吸入	315	315	22	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				多発性関節炎 (SURGERY RIGHT L FINGER DUE TO CHRONIC POLYARTHRITIS)	9吸入	541	541	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	634	634	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				耐糖能障害 (LATENT DIABETES MELLITUS)	9吸入	634	634	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				上咽頭炎 (MILD COLD SYMPTOMS)	9吸入	757	757	75	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胆管炎 (CHOLANGITIS)	9吸入	830	830	73	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				Ｃ－反応性蛋白増加 (INCREASED CRP VALUE)	9吸入	831	831	-250	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED LIVER FUNCTION TEST VALUES (ASL/AST))	9吸入	831	831	115	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				血中アルカリホスファターゼ増加 (INCREASED ALC. PHOSPHATASE VALUE)	9吸入	831	831	115	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (INCREASED GAMMA-GT VALUE)	9吸入	831	831	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				無気肺 (ATELECTASIS)	9吸入	852	852	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				葉酸欠乏 (FOLIC ACID DEFICIENCY)	9吸入	1074	1074	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				四肢痛 (LEG PAIN)	9吸入	1135	1135	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (INCREASED GGT-VALUE)	9吸入	1178	1178	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				浮腫 (EDEMA)	9吸入	1178	1178	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	1187	1187	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				急性膵炎 (ACUTE PANCREATITIS)	9吸入	1188	1188	18	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASED LIVER FUNCTION TEST VALUES (ASL / AST))	9吸入	1196	1196	-250	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				挫傷 (COST CONTUSION AFTER FALL)	9吸入	1258	1258	89	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				体重減少 (WEIGHT LOSS DUE TO LOSS OF APPETITE)	9吸入	1258	1258	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	9吸入	1270	1270	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				Ｃ－反応性蛋白増加 (INCREASED CRP-VALUE)	9吸入	1273	1273	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	1427	1427	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				ヘモグロビン減少 (LOW HEMOGLOBIN - VALUE)	9吸入	1514	1514	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				国際標準比増加 (HIGH INR - VALUE)	9吸入	1514	1514	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				Ｃ－反応性蛋白増加 (HIGH CPR - VALUE)	9吸入	1514	1514	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	男性	7[redacted]	上咽頭炎 (COLD)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性ニューロパチー (NEURITIS BOTH LEGS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				関節痛 (HIP PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				血便排泄 (BLOODY FECES)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				創傷 (WOUND RIGHT LOWER LEG)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胸痛 (THORACAL PRESSURE)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				消化管感染 (GASTROINTESTINAL INFECTION)	9吸入	420	420	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				高コレステロール血症 (HYPERCHOLESTEROLEMIA)	9吸入	588	588	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				高尿酸血症 (HYPERURICEMIA)	9吸入	588	588	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				上咽頭炎 (COLD)	12吸入	832	832	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				消化不良 (HEARTBURN)	12吸入	1008	1008	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	1299	1299	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				血中クレアチニン増加 (INCREASED CREATININ VALUE)	12吸入	1428	1428	90	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	2[redacted]	国際標準比増加 (INCREASED INR VALUE)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	43	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				労作性めまい (DIZZINESS DURING EXERCISE)	6吸入	43	43	200	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZINESS DUE TO STUDY MEDICATION DOSE INCREASED)	9吸入	58	58	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				血中カリウム減少 (DECREASED POTASSIUM VALUE)	6吸入	67	67	202	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				失神 (SYNCOPE)	6吸入	165	165	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				国際標準比増加 (INCREASED INR VALUE)	6吸入	170	170	137	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				甲状腺機能低下症 (HYPOTHYROIDISM)	6吸入	268	268	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				便秘 (OBSTIPATION)	6吸入	303	303	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				出血性卵巣嚢胞 (BLEEDING OF OVARIAN CYST)	6吸入	305	305	10	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				消化管感染 (GASTROINTESTINAL INFECTION)	6吸入	417	417	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	6吸入	455	455	52	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				回転性めまい (VERTIGO)	6吸入	485	485	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				ヘモグロビン増加 (INCREASED HEMOGLOBIN VALUE)	6吸入	506	506	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				失神 (SYNCOPE)	6吸入	627	627	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM VALUE)	6吸入	758	758	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				血液障害 (POTENTIAL HEMATOLOGIC DISORDER)	6吸入	858	858	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD)	6吸入	912	912	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	6吸入	942	942	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM VALUE)	6吸入	1178	1178	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				四肢痛 (PAIN IN RIGHT FEET)	6吸入	1178	1178	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	1200	1200	10	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				Ｃ－反応性蛋白増加 (INCREASED CRP-VALUE)	6吸入	1201	1201	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上咽頭炎 (COMMON COLD)	6吸入	1262	1262	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	2[redacted]	胸痛 (PAIN IN CHEST DURING EXERCISE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				脱毛症 (ALOPECIA)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				便秘 (OBSTIPATION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				口内炎 (IRRITATION OF ORAL MUCOSA FEELING OF BURNING ON ORAL MUCOSA)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				口内炎 (IRRITATION OF ORAL MUCOSA)	3吸入	2	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				不安 (ANXIETY STATE)	6吸入	109	109	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD)	6吸入	161	161	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD SYMPTOMS)	3吸入	222	222	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				出血性卵巣嚢胞 (HAEMORRHAGICAL OVARIAL CYSTE)	3吸入	286	286	3	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN DUE TO OVARIAL CYSTE)	3吸入	289	289	39	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				卵巣嚢胞 (ABDOMINAL PAIN DUE TO OVARIAN CYSTE)	3吸入	289	289	39	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胸部不快感 (THORACAL PRESSURE)	3吸入	327	327	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	3吸入	339	339	19	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				片頭痛 (MIGRAINE HEADACHE)	3吸入	466	466	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3吸入	509	509	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				紅斑 (SUBORBITAL ERYTHEMA)	3吸入	552	552	51	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鼻炎 (RHINITIS)	3吸入	602	602	60	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				子宮頚部上皮異形成 (CERVIX DYSPLASIA)	3吸入	602	602	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				骨挫傷 (CONTUSION OF THE SACRAL BONE)	3吸入	619	619	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	619	619	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				上咽頭炎 (COLD SYMPTOMS FOLLOWING INFLUENZA VACCINATION)	3吸入	915	915	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				便秘 (OBSTIPATION)	3吸入	1073	1073	30	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	3吸入	1073	1073	30	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	2[redacted]	咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING OF DYSPNEA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胃腸炎 (GASTROENTERITYS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING OF DISPNEA)	6吸入	16	16	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				体重増加 (INCREASE OF BODY WEIGHT)	6吸入	16	16	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	6吸入	77	77	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				インフルエンザ (INFLUENZA)	6吸入	77	77	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	6吸入	438	438	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	6吸入	440	440	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING OF DYSPNOEA)	6吸入	462	462	24	関連なし	中等度	重篤	用量調節	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	462	462	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	621	621	249	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	上皮内癌 (VULVAL CARCINOMA IN SITU)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腟出血 (PV BLEEDING)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (RIGHT ARM PAIN)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				外陰部障害 (LUMP IN VULVA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				失神 (SYNCOPE 2 EPISODES)	6吸入	14	14	20	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHES)	6吸入	67	67	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				外陰部手術 (SURGERY FOR VULVAL CARCINOMA INSITU)	9吸入	154	154	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				失神 (SYNCOPE)	12吸入	950	950	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				外陰部出血 (HOSPITAL ADMISSION DUE TO BLEEDING FROM A VULVAL BIOPSY)	12吸入	964	964	2	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				上咽頭炎 (A 'COLD')	12吸入	1153	1153	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	12吸入	1153	1153	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鉄欠乏 (IRON DEFICIENCY WITHOUT ANAEMIA, MICROCYTIC)	12吸入	1339	1339	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肝嚢胞 (LARGE LIVER CYST)	12吸入	1374	1374	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	持続
				外陰新生物 (RESECTION OF VULVAL UNWA-EPITHELIAL NEOPLASMA)	12吸入	1423	1423	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				感染 (INFECTED STITCHES FROM RESECTION OF VULVAL UNWA-EPITHELIAL NEOPLASMA)	12吸入	1439	1439	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				乳房痛 (SHARP LEFT SIDED BREAST AREA PAIN)	12吸入	1798	1798	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				関節腫脹 (ANKLE SWELLING)	12吸入	1810	1810	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	発疹 (SMALL RED RASH ON UPPER BODY FACE)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				食欲減退 (LOSS OF APPETITIE INITALLY)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				失神寸前の状態 (PRE SYNCOPE EPISODE DURING FLU JAB)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (OCCASIONAL LOOSE BOWEL MOVEMENTS)	-	-	-	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (PROGRESSION OF PAH)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3吸入	1	1	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血小板数減少 (ABNORMALLY LOW PLATELET COUNT THROMBOCYTOPENIA)	9吸入	362	362	416	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム減少 (DECREASED POTASSIUM 34 MMOLS)	9吸入	681	681	97	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				卵巣嚢胞 (OVARIAN CYST)	9吸入	777	777	71	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腹部膨満 (ABD DISTENSION)	9吸入	777	777	93	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	841	841	29	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				血中カリウム減少 (DECREASED POTASSIUM LEVEL)	9吸入	842	842	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				肝硬変 (ASCITES DUE TO CIRRHOSIS)	9吸入	861	861	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				体液貯留 (FLUID RETENTION)	12吸入	1020	1020	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				血中甲状腺刺激ホルモン増加 (ELEVATION IN TSH LEVELS PERSISTENTLY)	12吸入	1041	1041	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				胃腸出血 (GI BLEED)	12吸入	1289	1289	3	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				浮動性めまい (DIZZY)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZY)	3吸入	1	1	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				熱感 (HOT)	4吸入	5	5	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鼻出血 (NOSE BLEED)	5吸入	12	12	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	5吸入	12	12	31	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	5吸入	12	12	254	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				潮紅 (FACIAL FLUSHING)	7吸入	18	18	25	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	9吸入	65	65	22	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				視力障害 (DECREASED VISION)	9吸入	265	265	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気道感染 (RESPITATORY TRACT INFECTION)	9吸入	322	322	8	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				疲労 (FATIGUE)	9吸入	358	358	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				気道感染 (RESPIRATORY TRACT INFECTION)	9吸入	439	439	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	9吸入	525	525	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPATIONS)	9吸入	525	525	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PH)	9吸入	525	525	98	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				咳嗽 (NON PRODUCTIVE COUGH)	9吸入	623	623	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				筋骨格痛 (SHOULDER PAIN ON RGT SIDE)	9吸入	661	661	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				関節痛 (KNEE PAIN)	9吸入	751	751	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	751	751	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	9吸入	804	804	8	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	12吸入	888	888	205	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気道感染 (RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12吸入	939	939	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12吸入	1009	1009	257	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				感染 (INFECTION)	12吸入	1016	1016	5	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	12吸入	1016	1016	5	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (NOCTURNAL COUGH)	12吸入	1040	1040	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	12吸入	1723	1723	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	咳嗽 (COUGH)	5吸入	13	13	29	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				潮紅 (FACIAL FLUSHING)	5吸入	13	13	29	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				頭痛 (HEADACHE)	5吸入	13	13	29	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				転倒 (FALL)	9吸入	342	342	15	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH SYMPTOMS)	9吸入	342	342	15	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION)	12吸入	531	531	137	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (DRY COUGH)	9吸入	89	89	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				ウイルス性気管支炎 (VIRAL BRONCHITIS)	9吸入	89	89	11	関連なし	中等度	重篤	投与中断	あり	-
				肝毒性 (INCREASE IN HEPATIC TOXICITY DUE TO BOSENTAN)	9吸入	140	140	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	140	140	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	男性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	418	418	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (COMMON COLD)	12吸入	497	497	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				血小板数減少 (LOW PLATELET COUNT)	12吸入	579	579	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (COMMON COLD)	12吸入	672	672	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				慢性閉塞性肺疾患 (COPD EXACERBATION)	12吸入	691	691	18	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	2吸入	2	2	56	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	2吸入	2	2	56	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				咳嗽 (COUGHING)	2吸入	2	2	308	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	2吸入	2	2	426	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	1吸入	111	111	9	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	1吸入	143	143	8	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	関節痛 (JOINT PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				筋肉痛 (MUSCLE PAINS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				潮紅 (FACIAL FLUSHING POST MORNING BREATHS)	3吸入	1	1	6	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				関節腫脹 (PUFFY ANKLES)	9吸入	17	17	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	17	17	79	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	17	17	83	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (IRRITATION BACK OF THE THROAT)	9吸入	17	17	83	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZY SPELL)	6吸入	56	56	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (COLLAPSED AFTER DIZZY SPELL)	6吸入	56	56	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (LIGHT HEADEDNESS)	6吸入	62	62	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				酸素消費量増加 (INCREASED DEPENDENCY ON OXYGEN)	6吸入	62	62	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				強皮症 (SCLERODERMAASSOCIATED MYALGIA)	3吸入	203	203	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				扁平上皮癌 (RECURRENT SQUAMOUS CELL CARCINOMA)	3吸入	389	389	16	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				発疹 (RASH (CHEST & BACK FOLLOWING INITIATION OF RADOTHERAPY))	3吸入	437	437	99	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (SYNCOPE)	3吸入	521	521	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	膀胱癌 (BLADDER TURNOUT)	12吸入	541	541	100	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				遠隔転移を伴う結腸癌 (CAECAL CARCINOMA WITH METASTATIC DEPOSITS IN LIVER)	12吸入	729	729	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	12吸入	773	773	10	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				特発性肺線維症 (PROGRESSION OF EXSISTING FIBROSING ALVEOLITIS)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	持続
				大動脈狭窄 (PROGRESSION OF EXISTING AORTIC STENOSIS)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	12吸入	783	783	-	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				便秘 (CONSTIPATION)	12吸入	790	790	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
	[redacted]	男性	5[redacted]	足根管症候群 (TARSAL TUNNEL SYNDROME)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	1	1510	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (IRRITATION AT BACK OF THROAT (POST INHALATION))	3吸入	1	1	1510	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				限局性感染 (INFECTION OF RIGHT INDEX FINGER)	12吸入	160	160	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				足指手術 (REPAIR TO TOE TOE STRAIGHTENED)	12吸入	209	209	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				便秘 (CONSTIPATION)	12吸入	484	484	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (EPISODE OF SEPSIS SOURCE URINE (URINARY TRACT INFECTION))	12吸入	484	484	9	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	12吸入	484	484	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				低血糖 (HYPOGLYCEMIA)	12吸入	484	484	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12吸入	492	492	103	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED LIVER FUNCTION ALT (128) AST (81))	12吸入	676	676	74	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ELEVATED LIVER FUNCTION ALT (128) AST (81))	12吸入	676	676	74	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				関節腫脹 (ANKLE SWELLING)	12吸入	749	749	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				霧視 (HAZY RIGHT EYE)	12吸入	815	815	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				腎結石症 (RENAL STONES)	12吸入	876	876	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (THROBBING HEADACHES)	12吸入	943	943	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				関節硬直 (STIFFNESS RIGHT ELBOW)	12吸入	1068	1068	443	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				四肢痛 (PAIN IN LEFT LEG)	12吸入	1180	1180	85	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	処置によるめまい (DIZZINESS POST INHALATION)	-	-	-	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	なし	-
				頭痛 (HEADACHE (POST INHALATION))	3吸入	1	1	662	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪寒 (SHIVERING (POST INHALATION))	6吸入	8	8	655	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				歯肉痛 (SORE GUMS)	6吸入	93	93	69	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				熱感 (HOT FEET)	6吸入	93	93	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	3吸入	154	154	509	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				高血圧 (HYPERTENSION)	3吸入	167	167	20	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				高カリウム血症 (HYPERKALAEMIA)	5吸入	193	193	7	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	5吸入	193	193	7	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	5吸入	203	203	460	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	あり	-
				下痢 (DIARRHOEAO)	9吸入	321	321	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				上気道感染 (CHEST INFECTION (URTI))	9吸入	497	497	22	おそらく関連なし	中等度	非重篤	用量調節	あり	-
				血中ブドウ糖増加 (HIGH BLOOD SUGAR 21.2 MMOL.)	9吸入	602	602	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION U.T.I)	9吸入	604	604	8	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				ヘモグロビン減少 (DROP IN HEOMOGLOBIN LEVEL 9.8 G/DL)	0吸入	686	686	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				歯感染 (TOOTH INFECTION)	0吸入	686	686	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	男性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH POST INHALATION)	3吸入	1	1	541	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉乾燥 (DRY THROAT)	3吸入	1	1	541	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (RIGHT SIDED CHEST PAIN)	6吸入	7	7	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (SYNCOPE)	3吸入	202	202	2	おそらく関連あり	重度	重篤	不変	なし	-
				関節痛 (LEFT HIP PAIN)	12吸入	279	279	12	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	12吸入	281	281	9	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (CELLULITUS)	12吸入	339	339	20	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12吸入	339	339	20	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				末梢性浮腫 (PERIPHERAL OEDEMA)	12吸入	339	339	20	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				ドライアイ (DRY EYES)	12吸入	343	343	10	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				季節性アレルギー (HAY FEVER)	12吸入	364	364	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				電解質失調 (ELECTROLYTE IMBALANCE)	12吸入	365	365	-	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	持続
				皮膚潰瘍 (SMALL ULCER TO LEFT AND RIGHT LEG)	12吸入	469	469	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (HEAD COLD)	12吸入	513	513	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				低ナトリウム血症 (HYPONATRAEMIA)	12吸入	532	532	-	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	男性	5[redacted]	肺塞栓症 (PULMONARY THROMBOEMBOLISM)	3吸入	119	119	1	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH AFTER INHALATION (INTERMITENT))	-	-	-	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肝酵素上昇 (INCREASED LIVER ENZYMES ALTAST)	12吸入	173	173	35	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	12吸入	383	383	7	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	12吸入	455	455	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				不眠症 (INSOMNIA)	12吸入	462	462	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH CAUSING DEATH)	12吸入	462	462	14	関連なし	中等度	重篤	用量調節	あり	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	咳嗽 (COUGH DURING AND AFTER INHALATION)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	9吸入	4	4	1005	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	9吸入	253	253	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				不安 (ANXIETY)	9吸入	428	428	616	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺線維症 (WORSENING OF PULMONARY FIBROSIS)	9吸入	428	428	616	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	497	497	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				末梢性浮腫 (LEGS EDEMA)	9吸入	701	701	343	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	9吸入	772	772	6	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				慢性腎臓病 (CHRONIC RENAL FAILURE)	9吸入	792	792	243	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				貧血 (ANEMIA)	9吸入	799	799	169	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				便秘 (CONSTIPATION)	9吸入	995	995	49	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鉄欠乏 (IRON DEFICIENCY)	9吸入	995	995	49	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA SHOCK SEPSIS)	9吸入	1008	1008	36	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				敗血症性ショック (PNEUMONIA SHOCK SEPSIS)	9吸入	1008	1008	36	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				慢性腎臓病 (WORSENING CHRONIC RENAL FAILURE)	-	1035	1035	9	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	咳嗽 (COUGH DURING INHALATION)	-	-	-	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				呼吸困難 (WORSENING OF DYSPNEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	用量調節	なし	-
				上咽頭炎 (COLD)	6吸入	99	99	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	366	366	33	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	395	395	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				貧血 (ANEMIA)	9吸入	399	399	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				関節炎 (ARTRITIS M/P LT ANCLE)	9吸入	412	412	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				偽膜性大腸炎 (PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS)	9吸入	416	416	20	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	白内障 (CATARACT)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (FATIGUE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				胃炎 (GASTRITIS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3吸入	1	1	14	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中断	なし	-
				咳嗽 (COUGH AGGREVATION)	3吸入	1	1	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中断	あり	持続
				口腔真菌感染 (FUNGUS ON THE TONGUE)	1吸入	14	14	18	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	6吸入	21	21	4	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	68	68	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				筋痙縮 (LEGS CRAMPS)	12吸入	182	182	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				末梢性浮腫 (LEGS EDEMA)	12吸入	182	182	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				腟出血 (VAGINAL BLEEDING)	12吸入	212	212	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS)	12吸入	295	295	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12吸入	321	321	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUNONIA)	12吸入	321	321	19	関連なし	中等度	重篤	投与中断	あり	-
				筋骨格痛 (SHOLDER PAIN)	12吸入	462	462	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				皮膚炎 (DERMATITIS)	12吸入	545	545	54	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				ドライアイ (DRY EYES)	12吸入	738	738	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				カンジダ感染 (THRUSH)	12吸入	1088	1088	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	12吸入	1088	1088	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	12吸入	1088	1088	85	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				体重減少 (WEIGHT LOSS)	12吸入	1088	1088	361	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS)	12吸入	1167	1167	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肝酵素上昇 (ELEVATED LIVER ENZYMES)	12吸入	1177	1177	177	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				外陰腟乾燥 (VAGINAL DRYNESS)	12吸入	1246	1246	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				そう痒症 (SKIN ITCH)	12吸入	1255	1255	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS)	12吸入	1400	1400	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				発声障害 (HOARSENESS)	12吸入	1430	1430	222	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				筋肉痛 (MUSCLE PAIN)	12吸入	1548	1548	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肝機能検査値上昇 (ELEVATED LIVER FUNCTION TEST)	12吸入	1549	1549	148	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				体重減少 (WEIGHT LOSS)	12吸入	1549	1549	148	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				食欲減退 (APPETITE LOSS)	12吸入	1619	1619	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				口腔咽頭痛 (THROAT PAIN)	12吸入	1647	1647	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (ACUTE BRONCHITIS)	12吸入	1651	1651	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UP RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12吸入	1651	1651	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				背部痛 (BACK PAIN)	12吸入	1694	1694	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				口内乾燥 (DRY MOUTH)	12吸入	1696	1696	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	不眠症 (INSOMNIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				不眠症 (INSOMNIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	11吸入	201	201	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12吸入	294	294	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				甲状腺腫瘤 (THYROID MASS)	12吸入	382	382	4	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				肺腫瘤 (LUNG NODULE WORK-UP)	12吸入	382	382	4	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	404	404	3	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	12吸入	404	404	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				低酸素症 (HYPOXIA)	12吸入	404	404	3	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				好中球減少症 (CHEMOTHERAPY RELATED NEUTROPENIA)	12吸入	410	410	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				低酸素症 (HYPOXIA)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				敗血症 (SEPSIS)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK WITH MULTI - ORGAN FAILURE)	-	412	412	1	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
プラセボ/MD-711群 (n=109)	[redacted]	女性	4[redacted]	結節性紅斑 (LOWER EXTREMITY NODOSUM)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	1	-83	32	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				疼痛 (WORSENING GENERALIZED BODY ACHES)	9吸入	29	-55	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				背部痛 (LOWER BACK PAIN)	9吸入	34	-50	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (UPPER STERNUM PAIN)	9吸入	34	-50	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	34	-50	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	35	-49	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				灼熱感 (UPPER STERNUM BURNING SENSATION)	3吸入	85	1	10	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発声障害 (HOARSNESS)	3吸入	85	1	10	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				潮紅 (FLUSHING)	3吸入	85	1	10	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	85	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				非心臓性胸痛 (CHEST PAIN AFTER INHALATIONS)	5吸入	115	31	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				顎痛 (INTERMITTENT JAW PAIN)	5吸入	176	92	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	260	176	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				ダニ皮膚炎 (SCABIES)	9吸入	265	181	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				真菌感染 (YEAST INFECTION)	9吸入	266	182	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				ムンプス (MUMPS)	9吸入	276	192	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				プロトロンビン時間延長 (ELEVATED PROTHROMBIN TIME)	9吸入	277	193	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				節足動物咬傷 (TICK BITE)	9吸入	287	203	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	296	212	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	296	212	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	9吸入	319	235	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				無力症 (LOWER EXTREMITY WEAKNESS)	9吸入	329	245	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				関節痛 (GENERALIZED JOINT PAIN)	9吸入	337	253	103	おそらく関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	456	372	4	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	9吸入	456	372	9	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	501	417	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	518	434	11	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				口腔内潰瘍形成 (ULCERS IN MOUTH)	9吸入	520	436	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	9吸入	532	448	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	あり	持続
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	9吸入	546	462	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				背部痛 (BACK PAIN)	9吸入	627	543	21	おそらく関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				誤嚥性肺炎 (ASPIRATION PNEUMONIA)	9吸入	639	555	21	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				胃腸出血 (GASTOINTESTINAL BLEED)	9吸入	648	564	5	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				憩室 (DIVERTICULOSIS)	9吸入	652	568	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	持続
				回転性めまい (VERTIGO)	9吸入	667	583	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	あり	持続
				上気道感染 (URI)	9吸入	743	659	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	9吸入	799	715	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	あり	持続
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	932	848	78	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	932	848	78	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咽頭炎 (THROAT INFECTION)	9吸入	1115	1031	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胃腸出血 (GASTROINTESTIONAL BLEED)	9吸入	1143	1059	6	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	9吸入	1144	1060	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	持続
				上気道感染 (URI)	9吸入	1162	1078	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				外陰腟真菌感染 (VAGINAL YEAST INFECTION)	12吸入	1234	1150	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN (RU Q))	12吸入	1345	1261	75	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	脊椎すべり症 (DEGENERATIVE SPONDYLOLITHESIS WITH STENOSIS L551)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				うつ病 (DEPRESSION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				感覚鈍麻 (LEFT LEG NUMBNESS)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				気管支炎 (BRONCHITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	-83	2	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	37	-47	13	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	3吸入	114	30	5	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	なし	-
				鼻出血 (NOSEBLEEDS)	9吸入	211	127	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				ウイルス性気管支炎 (BRONCHITISVIRAL)	9吸入	309	225	13	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				頻脈 (TACHYCARDIA)	9吸入	311	227	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	379	295	15	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	9吸入	428	344	85	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	9吸入	501	417	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	9吸入	505	421	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				感覚鈍麻 (LEFT LEG NUMBNESS)	9吸入	532	448	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	持続
				副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9吸入	558	474	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				末梢腫脹 (RIGHT ARM SWELLING)	9吸入	677	593	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				貧血 (ANEMIA)	9吸入	869	785	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	9吸入	915	831	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	9吸入	925	841	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				慢性閉塞性肺疾患 (ACUTE EXACERBATION OF COPD)	9吸入	1222	1138	4	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				慢性閉塞性肺疾患 (EXACERBATION OF COPD)	9吸入	1330	1246	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				副鼻腔炎 (ACUTE RHINOSINUSITIS)	9吸入	1330	1246	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				慢性閉塞性肺疾患 (EXACERBATION OF COPD)	9吸入	1478	1394	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				抗凝固薬濃度治療量以上 (EXCESSIVE ANTICOAGULATION)	9吸入	1478	1394	3	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				肺性心 (EXACERBATION OF OR WORSENING OF COR PULMONALE)	9吸入	1478	1394	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	1478	1394	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	9吸入	1478	1394	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺性心 (COR PULMONALE)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	持続
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	6吸入	7	-76	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	持続
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	6吸入	7	-76	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	持続
				気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	71	-12	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺性心 (WORSENING COR PULMONALE)	9吸入	83	0	23	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				喘鳴 (WHEEZING)	9吸入	84	1	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				咳嗽 (INTERMITTENTENT COUGH)	3吸入	89	6	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHES)	3吸入	89	6	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				膀胱炎 (BLADDER INFECTION)	8吸入	106	23	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	-	188	105	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	副鼻腔炎 (SINUSITIS)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	持続
				頚部痛 (NECK PAIN - RIGHT SIDED)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	持続
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	3吸入	6	-78	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	9吸入	76	-8	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	78	-6	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				ウイルス感染 (VIRAL INFECTION)	9吸入	78	-6	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				副鼻腔炎に伴う頭痛 (SINUSITUS HEADACHE)	9吸入	149	65	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	154	70	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				嘔吐 (VOMITING)	9吸入	154	70	4	関連なし	中等度	非重篤	用量調節	なし	-
				憩室炎 (DIVERTICULITIS)	9吸入	220	136	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発疹 (RASH UNDER BREAST)	9吸入	302	218	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				歩行障害 (UNSTEADY GAIT)	9吸入	441	357	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				呼吸困難 (OCCASIONAL WORSENING SOB)	9吸入	453	369	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	なし	持続
				憩室炎 (DIVERTICULITIS FLARE)	9吸入	467	383	16	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				ウイルス性胃腸炎 (GI VIRUS)	9吸入	631	547	35	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				冠動脈疾患 (NON OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE)	12吸入	788	704	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				関節炎 (ARTHRITIS)	12吸入	812	728	29	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				憩室炎 (DIVERTICULITIS)	12吸入	813	729	28	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (URI)	-	906	822	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	処置による頭痛 (POST INHALATION HEADACHE)	9吸入	23	-68	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				上気道感染 (URI)	9吸入	79	-12	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				インフルエンザ (FLU)	9吸入	87	-4	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上咽頭炎 (COLD)	9吸入	87	-4	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				単麻痺 (PARALYSIS RIGHT ARM)	6吸入	101	10	46	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性ニューロパチー (PERIPHERAL NEUROPATHY RIGHT ARM AND FINGERS)	6吸入	101	10	46	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	12吸入	133	42	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				動悸 (PALPITATIONS)	12吸入	133	42	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (WORSENING SOB)	12吸入	137	46	6	関連あるかもしれない	重度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	12吸入	139	48	10	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				水分過負荷 (VOLUME OVERLOAD)	12吸入	140	49	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	12吸入	140	49	14	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				発疹 (RASH ON RIGHT LEG)	12吸入	141	50	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				下腹部痛 (LEFT LOWER QUADRANT PAIN)	12吸入	143	52	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	12吸入	144	53	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				真菌感染 (YEAST INFECTION)	12吸入	145	54	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				便秘 (WORSENING CONSTIPATION)	12吸入	147	56	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胸痛 (CHEST PAIN)	12吸入	207	116	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING SOB)	12吸入	207	116	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				労作性呼吸困難 (WORSENING DSYPNEA ON EXERTION)	12吸入	207	116	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				起坐呼吸 (WORSENING ORTHOPNEA)	12吸入	207	116	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	211	120	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (UTI)	12吸入	212	121	41	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				菌血症 (BACTEREMIA)	12吸入	242	151	11	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	12吸入	242	151	11	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				水分過負荷 (VOLUME OVERLOAD)	12吸入	273	182	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	12吸入	340	249	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	12吸入	340	249	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (PAH EXACERBATION)	12吸入	373	282	6	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
	[redacted]	男性	4[redacted]	咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3吸入	7	-77	92	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	6吸入	9	-75	13	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH AFTER INHALATIONS)	6吸入	9	-75	528	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				排尿困難 (BURNING WITH URINATION)	7吸入	33	-51	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	63	-21	20	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鼻出血 (NOSEBLEED)	9吸入	112	28	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (URI)	9吸入	159	75	-15	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				体重減少 (WEIGHT LOSS)	9吸入	172	88	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				末梢性浮腫 (BLE EDEMA)	9吸入	233	149	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	9吸入	433	349	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	12吸入	503	419	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				真菌性足菌腫 (MYCETOMA RT. UPPER LUNG)	12吸入	535	451	7	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	上気道感染 (URI)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				歯痛 (SORE TOOTH)	9吸入	97	4	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	9吸入	98	5	2	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				インフルエンザ (FLU)	9吸入	133	40	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				インフルエンザ (FLU)	9吸入	177	84	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (LOOSE STOOLS)	9吸入	181	88	15	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肝酵素上昇 (LIVER ENZYME ELEVATION)	9吸入	860	767	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				関節痛 (JOINT PAIN)	9吸入	990	897	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				視力障害 (VISUAL DISTURBANCES)	9吸入	1133	1040	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHES)	9吸入	1133	1040	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (HOSPITALIZATION WORSENING PAH)	9吸入	1414	1321	-	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	6吸入	87	1	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	6吸入	87	1	658	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胃食道逆流性疾患 (GERD)	9吸入	351	265	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				再発乳癌 (RECURRING BREAST CA)	9吸入	479	393	266	関連なし	中等度	重篤	投与中断	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				乳房切除 (MASTECTOMY)	9吸入	532	446	2	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	742	656	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	胆石症 (HOSPTALIZATION FOR GALLSTONES)	9吸入	46	-45	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	92	1	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				心停止 (CARDIAC ARREST)	9吸入	905	814	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	うつ病 (DEPRESSION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	24	-67	34	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	24	-67	34	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	24	-67	34	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				浮動性めまい (DIZZYNESS)	9吸入	24	-67	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	用量調節	なし	持続
				腎不全 (RENAL FAILURE)	6吸入	129	38	23	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	発疹 (RASH)	9吸入	34	-52	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				蜂巣炎 (CELLULITIS)	9吸入	45	-41	42	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				皮膚潰瘍 (ULCER RIGHT ANKLE)	9吸入	45	-41	42	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	50	-36	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				創合併症 (INCREASED PAIN ANKLE ULCER)	9吸入	50	-36	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				うつ病 (DEPRESSION)	9吸入	160	74	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				不眠症 (INSOMNIA)	9吸入	160	74	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				嚢胞切除 (REMOVAL OF CYST ON LEFT CHEEK)	9吸入	162	76	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	9吸入	401	315	3	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				四肢痛 (LEG PAIN)	9吸入	406	320	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	男性	3[redacted]	関節痛 (JOINT PAIN)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (INCREASED FREQUENCY OF HEADACHE)	-	-	-	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	あり	-
				末梢腫脹 (ASYMMETRIC SWELLING OF (L) LOWER EXTREMITY)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				筋攣縮 (TWITCHING)	6吸入	1	-89	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INCREASE OCCURENCE HEADACHE)	9吸入	15	-75	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEATED)	9吸入	15	-75	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				狭心症 (INCREASED CHEST PAIN)	9吸入	55	-35	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	55	-35	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				起立性低血圧 (ORTHOSTATIC HYPOTENSION)	9吸入	58	-32	209	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	66	-24	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				狭心症 (INTERMITTENT CHEST PAIN RADIATING TO RIGHT ARM)	9吸入	86	-4	181	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (INTERMITTENT COUGHING)	9吸入	88	-2	19	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (INCREASED LEG PAIN)	9吸入	88	-2	353	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (INTERMITTENT COUGHING WITH STUDY INHALATION)	6吸入	107	17	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				冷感 ("COLD" FEELING IN LUNGS WITH STUDY INHALATION)	6吸入	121	31	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	6吸入	154	64	113	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鼻出血 (EPISTAXIS)	6吸入	162	72	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	277	187	4	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				四肢痛 (INCREASED LEG PAIN)	9吸入	441	351	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				勃起不全 (ERECTILE DYSFUNCTION)	9吸入	553	463	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				関節炎 (BILATERAL FOOT ARTHRITIS)	9吸入	728	638	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				口渇 (INCREASED THIRST)	9吸入	728	638	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中ブドウ糖増加 (ELEVATED BLOOD SUGARS)	9吸入	829	739	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				皮膚病変 (SKIN LESION - SCALP)	9吸入	980	890	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	1183	1093	89	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				消化不良 (HEARTBURN)	9吸入	1315	1225	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				血中乳酸脱水素酵素増加 (ELEVATED LD)	9吸入	1345	1255	105	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				平均赤血球ヘモグロビン減少 (LOW MCH COUNT)	9吸入	1345	1255	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				平均赤血球容積減少 (LOW MCV COUNT)	9吸入	1345	1255	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				呼吸困難 (INCREASE SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	1388	1298	62	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				体液貯留 (FLUID RETENTION)	9吸入	1389	1299	61	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				右室不全 (RIGHT HEART	9吸入	1389	1299	61	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	1529	1439	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	女性	5[redacted]	浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	6吸入	1	-88	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	6吸入	8	-81	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				坐骨神経痛 (SCIATIC NERVE PAIN)	6吸入	13	-76	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	30	-59	158	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	40	-49	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	41	-48	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	9吸入	41	-48	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				鼻漏 (RHINNORHEA)	9吸入	41	-48	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	9吸入	43	-46	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	9吸入	52	-37	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	9吸入	58	-31	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮腫 (INCREASED EDEMA IN LOWER LEGS ANKLES AND FEET)	9吸入	58	-31	124	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				異常体重減少 (UNINTENTIONAL WEIGHT LOSS)	9吸入	62	-27	120	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腹部膨満 (BLOATED FEELING)	9吸入	78	-11	119	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH DURING ACTIVITY)	9吸入	83	-6	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	83	-6	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				胸水 (RIGHT PLEURAL EFFUSION)	9吸入	87	-2	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				咽喉刺激感 (BURNING SENSATION IN THROAT)	9吸入	90	1	98	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				右室不全 (WORSENING RIGHT HEART FAILURE)	3吸入	153	64	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				腎機能障害 (WORSENING RENAL FUNCTION)	3吸入	153	64	5	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				高尿酸血症 (HYPERURICEMIA)	3吸入	153	64	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				胸水 (EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION)	3吸入	155	66	3	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				筋肉痛 (MUSCLE ACHES)	3吸入	174	85	1	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				筋肉痛 (MYALGIAS)	3吸入	179	90	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中クレアチニン増加 (INCREASED CREATININE)	3吸入	181	92	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中カリウム増加 (INCREASED POTASSIUM)	3吸入	181	92	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中ナトリウム減少 (DECREASED SODIUM)	3吸入	181	92	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中尿素増加 (INCREASED BUN)	3吸入	181	92	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				労作性呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA ON EXERTION)	3吸入	181	92	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止	なし	持続
				疲労 (WORSENING FATIGUE)	3吸入	181	92	-	関連なし	重度	非重篤	投与中止	なし	持続
				動悸 (OCCASIONAL HEART PALPITATIONS)	3吸入	181	92	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				副鼻腔炎 (SINUSITIS)	3吸入	181	92	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	3吸入	181	92	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				体位性めまい (DIZZY WHEN STANDING)	3吸入	181	92	16	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口渇 (THIRST)	3吸入	181	92	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	レンサ球菌性咽頭炎 (STREPT THROAT)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				傾眠 (INTERMITTENT DROWSINESS)	3吸入	5	-79	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				副鼻腔炎 (SINUS INFECTION)	3吸入	5	-79	38	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3吸入	88	4	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (INTERMITTENT NAUSEA)	3吸入	88	4	16	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				副鼻腔炎 (SINUSITIS ATYPICAL SINUS DRAINAGE LEFT EAR PAIN)	9吸入	145	61	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				口腔感染 (ORAL INFECTION)	9吸入	241	157	18	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				中耳炎 (OTITIS MEDIA)	9吸入	333	249	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	9吸入	333	249	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	9吸入	432	348	3	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				蜂巣炎 (LEFT ANKLE CELLULITIS)	9吸入	491	407	3	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	湿性咳嗽 (INTERMITTENT PRODUCTIVE COUGH)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (INCREASED FATIGUE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (INTERMITTENT COUGH)	9吸入	55	-28	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	9吸入	63	-20	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腹部膨満 (ABDOMINAL SWELLING)	9吸入	72	-11	80	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				湿性咳嗽 (INTERMITTENT PRODUCTIVE COUGH)	9吸入	83	0	67	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	9吸入	141	58	11	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	頭痛 (INTERMITTENT HEADACHES)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性浮腫 (BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咳嗽 (INTERMITTENT NONPRODUCTIVE COUGH)	3吸入	3	-80	7	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	3吸入	3	-80	7	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口腔咽頭痛 (INTERMITTENT SORE THROAT)	3吸入	85	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	85	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				末梢性浮腫 (INTERMITTENT BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA)	9吸入	176	93	17	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				疼痛 (INCREASED PAIN RELATED TO SPINAL STENOSIS)	9吸入	245	162	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				脊柱管狭窄症 (SPINAL STENOSIS)	9吸入	297	214	6	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				胸痛 (ATYPICAL CHEST PAIN REQUIRING HOSPITALIZATION)	9吸入	352	269	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				腹水 (ASCITES)	9吸入	353	270	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	353	270	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				うっ血性心不全 (CONGESTIVE HEART FAILURE EXACERBATION)	9吸入	358	275	6	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肝機能検査異常 (ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS)	9吸入	426	343	80	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胆石症 (CHOLELITHIASIS)	9吸入	457	374	3	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				下痢 (INT. DIARRHEA)	9吸入	594	511	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				低血圧 (HYPOTENSION)	9吸入	597	514	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	12吸入	794	711	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				不眠症 (DIFFICULTY SLEEPING)	12吸入	839	756	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	12吸入	899	816	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				背部痛 (BACK PAIN)	12吸入	1010	927	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				上腹部痛 (STOMACH PAIN)	12吸入	1084	1001	48	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	12吸入	1181	1098	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭部損傷 (HIT HEAD ON GYM LOCKER DOOR - BRUISED FOREHEAD)	12吸入	1247	1164	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	1301	1218	35	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	男性	4[redacted]	肺炎 (LUNG INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				頚部痛 (NECK PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				背部痛 (BACK PAIN)	3吸入	2	-80	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	2	-80	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咽喉乾燥 (DRY THROAT)	3吸入	2	-80	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	77	-5	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	3吸入	84	2	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				失神 (SYNCOPE)	3吸入	95	13	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				脱水 (DEHYDRADTION)	3吸入	97	15	4	関連なし	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				ウイルス性胃腸炎 (GASTROINTESTINAL VIRUS)	3吸入	97	15	4	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	131	49	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	131	49	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	9吸入	203	121	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				大動脈狭窄 (WORSENING AORTIC STENOSIS)	9吸入	203	121	14	関連なし	中等度	重篤	投与中断	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	204	122	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				体液貯留 (INTERMITTENT FLUID RETENTION)	9吸入	205	123	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				喀血 (HEMOPTYSIS)	9吸入	259	177	5	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				疼痛 (GENERAL BODY ACHES)	9吸入	292	210	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	500	418	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				蜂巣炎 (CELLULITIS (L) FOOT)	12吸入	633	551	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (LUNG INFECTION)	12吸入	808	726	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				末梢性浮腫 (LOWER LEG EDEMA)	12吸入	920	838	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	男性	4[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				女性化乳房 (BILATERAL BENIGN GYNECOMASTIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASING DYSPNEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				疲労 (INCREASING FATIGUE)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				血中クレアチニン増加 (INCREASED CREATININE)	6吸入	24	-68	49	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中尿素増加 (INCREASED BUN)	6吸入	35	-57	38	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6吸入	82	-10	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				体液貯留 (FLUID RETENTION)	6吸入	84	-8	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	93	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				不眠症 (DIFFICULTY SLEEPING)	9吸入	394	302	71	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸部不快感 (CHEST PRESSURE)	9吸入	405	313	10	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	9吸入	405	313	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				体液貯留 (INTERMITTENT FLUID RETENTION)	9吸入	405	313	17	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9吸入	420	328	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	627	535	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				腎不全 (RENAL INSUFFICIENCY)	12吸入	659	567	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				急性腎障害 (ACUTE RENAL FAILURE)	12吸入	672	580	5	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				肝酵素上昇 (ELEVATED LIVER ENZYMES)	12吸入	699	607	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				副鼻腔手術 (NASAL DRAINAGE)	12吸入	840	748	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	862	770	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	12吸入	947	855	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	12吸入	948	856	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	951	859	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	965	873	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				難聴 (ACUTE HEARING LOSS)	12吸入	992	900	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				国際標準比増加 (ELEVATED INR > 11)	12吸入	1001	909	2	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				右室不全 (RT HEART FAILURE)	-	1007	915	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	脱毛症 (WORSENING ALOPECIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				体液貯留 (FLUID RETENTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鼻閉 (NASAL CONGESTION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (BILATERAL FOOT PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				外骨腫 ((L) FOOTSPUR)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	3吸入	8	-77	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	3吸入	8	-77	17	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	8	-77	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				嘔吐 (EMESIS)	3吸入	9	-76	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低カリウム血症 (HYPOKALEMIA)	9吸入	41	-44	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	86	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHES)	9吸入	159	74	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	9吸入	159	74	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	9吸入	309	224	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				徐脈 (BRADYCARDIA)	12吸入	596	511	3	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	12吸入	596	511	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低血圧 (HYPOTENSION)	12吸入	596	511	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				異型肺炎 (ATYPICAL PNEUMONIA)	12吸入	924	839	14	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				発熱 (FEVER)	12吸入	931	846	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE)	12吸入	933	848	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鼻閉 (NASAL CONGESTION)	12吸入	933	848	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	12吸入	1007	922	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	体液貯留 (FLUID RETENTION)	9吸入	34	-51	27	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				体液貯留 (INTERMITTENT FLUID RETENTION)	9吸入	65	-20	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咳嗽 (INTERMITTENT COUGH)	3吸入	86	1	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				不眠症 (INTERMITTENT INSOMNIA)	6吸入	94	9	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				無力症 (DECREASED ENERGY)	9吸入	101	16	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	101	16	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	9吸入	141	56	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	9吸入	145	60	3	関連なし	中等度	重篤	投与中断	なし	-
				爪床感染 (INFECTED FINGER NAIL)	9吸入	171	86	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				多汗症 (DIAPHORESIS)	-	305	220	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	-	305	220	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				嘔吐 (EMESIS)	-	305	220	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				誤った製品適用経路 (INGESTED STUDY MEDICATION)	-	305	220	1	おそらく関連あり	中等度	重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	下痢 (DIARRHEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (VOMITTING)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				背部痛 (BACK PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				膀胱炎 (BLADDER INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				骨盤痛 (PELVIC PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD)	5吸入	119	28	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	156	65	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	用量調節	あり	持続
				ウイルス性胃腸炎 (VIRAL GASTROENTERITIS)	9吸入	158	67	4	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	6吸入	353	262	1	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (DYPSNEA)	6吸入	353	262	1	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				動悸 (PALPATATIONS)	6吸入	353	262	1	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (THROAT BURNING)	6吸入	364	273	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				背部痛 (BACK PAIN)	6吸入	555	464	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (URI)	12吸入	1478	1387	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	12吸入	1486	1395	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				喘鳴 (WHEEZING)	12吸入	1486	1395	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	4[redacted]	筋痙縮 (LEG CRAMP)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	9吸入	31	-64	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				四肢痛 (FOOT PAIN)	9吸入	80	-15	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				味覚障害 (TASTE DIFFERENT)	3吸入	96	1	27	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	96	1	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				消化不良 (HEARTBURN)	6吸入	264	169	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				腹痛 (ABD PAIN)	9吸入	437	342	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				急性呼吸不全 (ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	12吸入	611	516	11	関連なし	中等度	重篤	投与中止	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
	[redacted]	女性	2[redacted]	頭痛 (HEADACHE)	-	-	-	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	持続
				妊娠 (PREGNANCY)	11吸入	256	172	7	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				失神 (SYCNOPE)	11吸入	626	542	7	おそらく関連なし	重度	重篤	用量調節	なし	-
	[redacted]	男性	1[redacted]	上咽頭炎 (COLD)	9吸入	28	-56	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	28	-56	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				疲労 (FATIGUE)	9吸入	42	-42	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	85	1	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	125	41	919	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				喀血 (HEMOPTYSIS)	3吸入	291	207	6	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	12吸入	510	426	457	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	12吸入	567	483	477	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	喀痰増加 (INCREASE SPUTUM)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				耳不快感 (SENSATION OF FULLNESS IN LEFT EAR)	-	-	-	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	-83	73	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	-83	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				味覚不全 (FUNNY TASTE)	3吸入	1	-83	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				疲労 (FATIGUE)	3吸入	4	-80	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (INCREASE FATIGUE)	9吸入	12	-72	690	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	4吸入	89	5	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	6吸入	92	8	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	266	182	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				不安 (INCREASE ANXIETY)	12吸入	484	400	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	12吸入	492	408	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				失神 (SYNCOPE)	12吸入	926	842	3	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PULMONARY HYPERTENSION)	12吸入	926	842	83	関連なし	重度	非重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	57	-27	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD)	9吸入	57	-27	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	85	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量調節	なし	-
				潮紅 (FLUSHING)	5吸入	168	84	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				腎盂腎炎 (PYLONEPHRITIS)	5吸入	238	154	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				異常子宮出血 (DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING)	6吸入	245	161	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHE)	6吸入	245	161	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頚部痛 (NECKPAIN)	6吸入	245	161	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				過長過多不規則月経 (MENOMETRORRHAGIA)	8吸入	321	237	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				貧血 (ANEMIA)	8吸入	329	245	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				子宮平滑筋腫 (UTERINE FIBROIDS)	8吸入	335	251	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胸痛 (CHEST PAIN)	8吸入	413	329	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				疲労 (FATIGUE)	8吸入	413	329	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	8吸入	476	392	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	629	545	-	関連なし	軽度	非重篤	投与中断	なし	持続
				気管支炎 (BRONCHITIS)	6吸入	737	653	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (BURNING IN CHEST)	6吸入	737	653	82	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				慢性副鼻腔炎 (CHRONIC SINUSITIS)	6吸入	818	734	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				胃腸炎 (GASTROENTERITIS)	9吸入	942	858	7	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
	[redacted]	女性	5[redacted]	治療効果変化 (FEELING BETTER)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				関節炎 (SYSTEMIC ARTHRITIS FLARE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHES)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				体重減少 (INTENTIONAL WEIGHT LOSS)	3吸入	1	-83	73	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				治療効果変化 (FEELING BETTER)	3吸入	2	-82	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				季節性アレルギー (SEASONAL ALLERGIES)	9吸入	56	-28	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				歯膿瘍 (ABSCESS LEFT LOWER MOLAR)	9吸入	71	-13	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鼻出血 (NOSE BLEED)	3吸入	121	37	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				喘鳴 (INCREASED WHEEZING SECONDARY TO DISCONTINUING ADVAIR)	3吸入	122	38	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				両耳難聴 (BILATERAL HEARING LOSS SECONDARY TO RUPTURED EARDRUMS)	9吸入	579	495	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				ウイルス性耳感染 (BILATERAL VIRAL EAR INFECTION)	9吸入	579	495	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	9吸入	609	525	69	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	9吸入	631	547	47	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				ウイルス性胃腸炎 (STOMACH FLU)	9吸入	709	625	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				気管支炎 (URI/BRONCHITIS)	9吸入	778	694	28	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (URI/BRONCHITIS)	9吸入	778	694	28	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				口腔カンジダ症 (ORAL THRUSH)	9吸入	804	720	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	-	826	742	9	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	3[redacted]	四肢痛 (WORSENING LEG PAIN)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	3吸入	4	-92	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	4吸入	22	-74	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	5吸入	23	-73	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				不安 (ANXIETY ATTACK)	5吸入	35	-61	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				不眠症 (INSOMNIA)	6吸入	44	-52	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				胃腸出血 (GI BLEED)	9吸入	79	-17	8	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	99	3	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	あり	-
				貧血 (ANEMIA)	5吸入	126	30	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				水分過負荷 (VOLUME OVERLOAD)	8吸入	189	93	3	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	8吸入	189	93	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				筋骨格系胸痛 (INTERCOSTAL PAIN)	9吸入	305	209	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	464	368	6	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12吸入	475	379	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				四肢痛 (LEG PAIN)	12吸入	510	414	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				子宮出血 (INCREASED UTERINE BLEEDING)	12吸入	513	417	664	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	12吸入	514	418	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				副鼻腔うっ血 (SINUS CONGESTION)	12吸入	514	418	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				子宮嚢胞 (FIBROID CYST)	12吸入	595	499	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				嚥下障害 (DIFFICULTY SWALLOWING)	12吸入	699	603	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (SYNCOPE)	12吸入	754	658	4	おそらく関連あり	重度	重篤	不変	なし	-
				ウイルス感染 (VIRAL ILLNESS)	12吸入	1143	1047	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	7吸入	31	-69	8	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	100	0	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	9吸入	100	0	17	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				咽喉刺激感 (SCRATCHY THROAT)	9吸入	100	0	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	3吸入	101	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	204	104	6	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	209	109	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	持続
				水分過負荷 (FLUID OVERLOAD)	12吸入	251	151	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
				頭痛 (HEADACHE)	-	487	387	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	4[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6吸入	6	-71	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				発疹 (INTERMITTENT RASH)	9吸入	63	-14	35	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	9吸入	78	1	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	78	1	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	あり	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	9吸入	78	1	5	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (INTERMITTENT COUGH)	9吸入	78	1	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				前兆を伴う片頭痛 (OCULAR MIGRAINE)	8吸入	82	5	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸膜痛 (WORSENING PLEURITIC PAIN)	9吸入	87	10	87	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	-
				インフルエンザ様疾患 (INFLUENZA LIKE SYNDROME)	12吸入	324	247	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	12吸入	439	362	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	12吸入	677	600	21	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				嚥下痛 (ODYNOPHAGIA)	12吸入	680	603	18	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				下気道感染 (LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12吸入	717	640	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	6吸入	31	-53	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				筋骨格系胸痛 (MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN)	6吸入	31	-53	6	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				寝汗 (NIGHT SWEATS)	9吸入	73	-11	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				振戦 (TREMORS)	9吸入	73	-11	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	85	1	189	おそらく関連あり	重度	重篤	不変	あり	-
				関節腫脹 (SWOLLEN ANKLE AND FEET)	3吸入	90	6	10	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (EMESIS)	9吸入	203	119	71	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				呼吸困難 (DYSPNEA)	9吸入	221	137	53	おそらく関連あり	重度	重篤	投与中止	あり	-
				肺塞栓症 (PULMOANARY EMBOLISM)	-	239	155	35	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				深部静脈血栓症 (ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS)	-	239	155	35	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	下痢 (DIARRHEA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				白内障手術 (CATARACT SURGERY)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				歯肉炎 (GINGIVITIS / GLOSSITIS)	-	-	-	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				舌炎 (GINGIVITIS/GLOSSITIS)	-	-	-	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				歯科手術 (DENTAL SURGERY)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				食道カンジダ症 (CANDIDAL ESOPHAGITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				胸痛 (PRURITIC CHEST PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				鼻閉 (NASAL STUFFINESS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咳嗽 (COUGH)	2吸入	7	-76	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	2吸入	7	-76	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	52	-31	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	9吸入	52	-31	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				ドライアイ (DRY EYES)	9吸入	52	-31	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				便秘 (CONSTIPATION)	9吸入	99	16	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				筋骨格不快感 (LOW BACK DISCOMFORT)	9吸入	99	16	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	309	226	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (LIGHTHEADEDNESS)	9吸入	404	321	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				慢性呼吸不全 (ACUTE ONSET OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE)	9吸入	465	382	41	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				肺臓炎 (PNEUMONITIS)	9吸入	465	382	41	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	9吸入	505	422	2	関連なし	軽度	重篤	不変	なし	-
				中耳滲出液 (MIDDLE EAR EFFUSION)	9吸入	574	491	99	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				難聴 (HEARING LOSS)	9吸入	574	491	-	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	持続
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	9吸入	728	645	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				高カリウム血症 (HYPERKALEMIA)	9吸入	812	729	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	41	-35	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	78	2	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				直腸脱 (RECTAL PROLAPSESCHEDULED SURGERY FOR SIGMOID COLON RESECTION)	3吸入	78	2	8	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				ヘルニア修復 (PORT SITE HERNIA HERNIA REPAIR BOWEL IS AFFECTED)	3吸入	80	4	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				菌血症 (BACTEREMIA)	9吸入	175	99	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				敗血症 (SEPSIS)	9吸入	175	99	6	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				低酸素症 (HYPOXEMIA)	9吸入	175	99	23	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	9吸入	175	99	23	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				腎不全 (RENAL INSUFFICIENCY)	9吸入	175	99	23	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				心停止 (CARDIAC ARREST)	-	193	117	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				吐血 (HEMATEMESIS)	-	193	117	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				肺出血 (PULMONARY PARENCHYMAL BLEED)	-	193	117	5	おそらく関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)	-	193	117	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				低酸素性虚血性脳症 (POST ANOXIC ENCEPHALOPHY)	-	193	117	5	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				気胸 (POST ANOXIC PNEUMOTHORAX)	-	194	118	4	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	鼻閉 (CONGESTIONNASALSINUS)	9吸入	68	-9	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	9吸入	68	-9	11	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				急性肺性心 (ACUTE COR PULMONALE)	9吸入	293	216	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	9吸入	293	216	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	593	516	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	男性	4[redacted]	低ナトリウム血症 (HYPONATRIEMIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				関節痛 (JOINT PAIN)	9吸入	21	-63	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				インフルエンザ様疾患 (INFLUENZALIKE INFECTION)	9吸入	255	171	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	9吸入	338	254	14	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				呼吸困難 (WORSENING OF HYPONATRIEMIA AND DYSPNEA)	9吸入	459	375	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				低ナトリウム血症 (WORSENING OF HYPONATRIEMIA AND DYSPNEA)	9吸入	459	375	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	476	392	9	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				低ナトリウム血症 (HYPONATRIEMIA AND PNEUMONIA)	9吸入	486	402	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺炎 (HYPONATRIEMIA AND PNEUMONIA)	9吸入	486	402	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				慢性閉塞性肺疾患 (WORSENING OF PAH AND COPD)	9吸入	533	449	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH AND COPD)	9吸入	533	449	6	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH WITH INCREASED DYSPNEA)	9吸入	645	561	3	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				汎血球減少症 (PANCYTOPENIA)	9吸入	694	610	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				右室不全 (SIGNS OF RIGHT HEART DECOMPENSATION)	9吸入	729	645	9	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (DETERIORATION OF UNDERLYING DISEASE (PAH))	9吸入	755	671	11	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				血中クレアチニン増加 (ELEVATED CREATININE)	9吸入	777	693	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中尿素増加 (ELEVATED BUN)	9吸入	777	693	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				低アルブミン血症 (HYPALBUMINEMIA)	9吸入	870	786	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				体重減少 (WEIGHT LOSS)	9吸入	870	786	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				栄養障害 (DETERIORATION OF GENERAL CONDITION; MALNUTRITION)	9吸入	877	793	6	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				突然死 (SYNCOPE LEADING TO SUDDEN DEATH)	9吸入	907	823	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
				失神 (SYNCOPE LEADING TO SUDDEN DEATH)	9吸入	907	823	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	4[redacted]	動悸 (PALPITATIONS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				運動耐性低下 (DECREASE OF PHYSICAL CAPACITY)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				鼻出血 (NOSEBLEEDING)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	9吸入	41	-48	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				胸部不快感 (PRESSURE IN CHEST)	9吸入	100	11	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				呼吸困難 (INCREASE OF DYSPNEA)	9吸入	100	11	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				上腹部痛 (STOMACHEACHE)	9吸入	103	14	18	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				浮腫 (EDEMA)	9吸入	120	31	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	153	64	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (PROGRESSION OF PULMONARY HYPERTENSION)	9吸入	167	78	11	関連なし	中等度	重篤	用量調節	あり	-
				末梢血管障害 (PERIPHERAL VASCLULARE OCCLUSIVE DISEASE)	6吸入	168	79	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	[redacted]	男性	5[redacted]	四肢痛 (PAIN IN LEFT TOE DUE TO GOUTY ARTHRITIS)	9吸入	84	0	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				気管支刺激 (FEELING OF BRONCHIAL UNSPECIFIC IRRITATION)	0吸入	98	14	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				胸部不快感 (FEELING OF BRONCHIAL OBSTRUCTION)	0吸入	98	14	5	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				そう痒症 (ITCHING)	3吸入	170	86	84	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				無力症 (WEAKNESS)	3吸入	246	162	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (INTERMITTENT HEADACHE)	3吸入	246	162	-	関連なし	中等度	非重篤	用量調節	あり	持続
				眼充血 (EYES REDNESS)	3吸入	253	169	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				腎動脈狭窄症 (ARTERIAL HYPERTENSION CAUSED BY RENAL ARTERIAL STENOSIS)	3吸入	262	178	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				結膜炎 (CONJUNCTIVITIS RIGHT EYE)	3吸入	333	249	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				咳嗽 (COUGHING)	3吸入	693	609	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				関節痛 (KNEE PAIN RIGHT)	3吸入	724	640	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				鼓腸 (METEORISM)	3吸入	836	752	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				血中クレアチニン増加 (INCREASE OF CREATININE VALUE)	3吸入	920	836	40	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム減少 (LOW POTASSIUM-VALUE)	3吸入	920	836	40	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腎機能障害 (INCREASED RENAL DYSFUNCTION)	3吸入	953	869	38	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				便秘 (OBSTIPATION)	3吸入	953	869	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				睡眠障害 (SLEEP DISORDER)	3吸入	953	869	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				貧血 (ANEMIA)	3吸入	976	892	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				骨盤骨折 (PELVIC FRACTURE)	3吸入	1057	973	41	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				肺炎 (PNEUMONIA)	3吸入	1088	1004	10	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	3吸入	1089	1005	9	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-
				血小板減少症 (THROMBOPENIA DUE TO COAGULOPATHY)	3吸入	1089	1005	9	関連なし	重度	非重篤	投与中断	あり	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	運動耐性低下 (DECREASED PHYSICAL CAPACITY)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺炎 (BRONCHOPULMONARY INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				突発性難聴 (SUDDEN DEAFNESS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	3吸入	2	-81	14	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (QUEASINESS)	9吸入	16	-67	12	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				そう痒症 (ITCHING IN FACE)	9吸入	16	-67	12	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	85	2	223	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (QUEASINESS)	3吸入	85	2	223	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				狭心症 (ANGINA PECTORIS)	3吸入	196	113	8	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				回転性めまい (VERTIGO)	3吸入	307	224	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				下痢 (DIARRHEA)	3吸入	398	315	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				消化不良 (HEARTBURN)	3吸入	398	315	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				消化管感染 (GASTROINTESTINAL INFECTION)	3吸入	551	468	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腱断裂 (ACHILLES TENDON INCOMPLETE RUPTURE)	3吸入	581	498	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	3吸入	763	680	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASE OF GPT-VALUE)	3吸入	1005	922	96	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (INCREASE OF GOT-VALUE)	3吸入	1005	922	96	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				肺炎 (BRONCHOPULMONARY INFECTION)	3吸入	1087	1004	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				呼吸困難 (INCREASED DYSPNEA)	3吸入	1219	1136	96	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	2[redacted]	疲労 (TIREDNESS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸部不快感 (TIGHTNESS IN CHEST)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				肛門出血 (ANAL BLEEDING)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				腟出血 (VAGINAL BLEEDING)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量調節	なし	-
				背部痛 (BACKPAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				失神 (2 SYNCOPES)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発声障害 (HOARSNESS)	3吸入	2	-82	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	6吸入	31	-53	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				耳痛 (PAIN IN EAR)	9吸入	43	-41	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	86	2	163	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				自己免疫性甲状腺炎 (HASHIMOTO THYROIDITIS)	9吸入	170	86	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				国際標準比増加 (INCREASED INR VALUE)	9吸入	186	102	66	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				記憶障害 (FORGETFULLNESS)	9吸入	248	164	181	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				抑うつ気分 (DEPRESSIVE MOOD)	9吸入	248	164	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	252	168	26	関連なし	中等度	非重篤	投与中断	あり	-
				頚部痛 (NECK PAIN)	9吸入	308	224	123	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	331	247	11	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				消化管感染 (GASTROINTESTINARY INFECTION)	9吸入	333	249	6	関連なし	中等度	非重篤	投与中断	あり	-
				扁桃炎 (TONSILLITIS)	9吸入	333	249	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				失神寸前の状態 (PRE-SYNCOPE)	9吸入	338	254	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				消化管感染 (GASTROINTESTINARY INFECTION)	9吸入	356	272	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中断	あり	-
				失神寸前の状態 (PRE-SYNCOPE)	9吸入	356	272	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				霧視 (DISTURBED VISION)	9吸入	356	272	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				卵巣嚢胞 (OVARIAL CYST)	9吸入	366	282	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胸痛 (INTERMITTENT THORACIC PAIN)	9吸入	369	285	62	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				歯周炎 (PERIDONTITIS)	9吸入	428	344	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				乱視 (OCCULAR ASTIGMATISM)	9吸入	428	344	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				抜歯 (EXTRACTION OF TEETH 38 + 48)	9吸入	429	345	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	637	553	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				失神 (SYNCOPE)	9吸入	675	591	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	6吸入	823	739	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				そう痒症 (PRURITUS)	6吸入	824	740	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	4[redacted]	下気道感染 (CHEST INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COMMON COLD)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				月経困難症 (PERIOD PAINS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				上室性頻脈 (JUNCTIONAL TACHYCARDIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				右室不全 (RIGHT HEART FAILURE)	-	-	-	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				呼吸困難 (INCREASE IN SHORTNESS OF BREATH)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肝機能検査異常 (ABNORMAL LIVER FUNCTION TESTS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				抜歯 (TOOTH EXTRACTION)	6吸入	29	-55	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咽頭炎 (THROAT INFECTION)	9吸入	250	166	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				歯修復 (TOOTH FILLING)	9吸入	440	356	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				上咽頭炎 (COLD)	12吸入	1068	984	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				関節痛 (RIGHT KNEE SORE)	12吸入	1162	1078	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				関節腫脹 (SWOLLEN RIGHT ANKLE)	12吸入	1162	1078	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	12吸入	1481	1397	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				上咽頭炎 (COMMON COLD)	12吸入	1506	1422	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				心房粗動 (ATRIAL FLUTTER REQUIRING ABLATION)	12吸入	1715	1631	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上室性頻脈 (JUNCTIONAL TACHYCARDIA)	12吸入	1747	1663	5	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (LIGHT HEADED)	12吸入	1749	1665	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				嘔吐 (VOMITING)	12吸入	1749	1665	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	男性	7[redacted]	筋痙縮 (NIGHT CRAMPS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				コントロール不良の糖尿病 (WORSENING OF DIABETES)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				尿中血陽性 (BLOOD IN URINE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				健忘 (LOSS OF MEMORY)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胸部不快感 (HEAVY PRESSURE FELT ON HIS CHEST)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				末梢性浮腫 (VERY MILD PEDAL OEDEMA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				痛風 (REOCCURENCE OF GOUT LEG)	9吸入	55	-29	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				胃腸炎 (GASTROENTERITIS)	9吸入	58	-26	27	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHOEA)	6吸入	453	369	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (COLD)	6吸入	541	457	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	6吸入	775	691	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	6吸入	777	693	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				注射部位反応 (SITE REACTION TO INSULIN INJECTION)	6吸入	803	719	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				硬膜下血腫 (SUBDURAL HAEMATOMA)	9吸入	1024	940	78	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				痛風 (GOUT)	9吸入	1093	1009	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				椎間板変性症 (CHRONIC BACK PAIN (DEGENERATED LUMBAR DISCS))	9吸入	1212	1128	-	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	持続
				前立腺癌 (PROSTATE CANCER)	9吸入	1223	1139	-	関連なし	.	非重篤	不変	あり	持続
				胸部不快感 (CHEST HEAVINESS)	9吸入	1279	1195	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				気道感染 (RESPIRATORY TRACT INFECTION)	9吸入	1537	1453	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (LEG PAIN)	9吸入	1731	1647	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	9吸入	1848	1764	66	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (CHEST PAIN)	9吸入	1848	1764	91	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中尿素増加 (HIGH UREA)	12吸入	1913	1829	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胸痛 (CHEST PAIN)	12吸入	1982	1898	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED IN SHORTNESS OF BREATH)	12吸入	1982	1898	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性浮腫 (INCREASED PERIPHERAL OEDEMA)	12吸入	2008	1924	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	6[redacted]	不眠症 (INSOMNIA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				動悸 (PALPITATIONS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				腹部不快感 (ABDOMINAL DISCOMFORT)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				末梢性浮腫 (OEDEMA PERIPHERAL)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				下気道感染 (CHEST INFECTION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				嘔吐 (VOMITING)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				低血糖 (HYPOGLYCAEMIC EVENT)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				悪心 (NAUSEA)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				灼熱感 (BURNING / HOT FEELING IN FEET)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				うつ病 (DEPRESSION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咳嗽 (COUGH)	3吸入	1	-83	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				頭痛 (HEADACHES)	3吸入	2	-82	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				疼痛 (BODY PAIN)	3吸入	2	-82	2016	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				洞結節機能不全 (SICK SINUS SYNDROME)	3吸入	181	97	277	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				洞結節機能不全 (HOSPITAL ADMISSION FOR A PACEMAKER INSERTION DUE TO SICK SINUS SYNDROME)	3吸入	301	217	2	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	12吸入	709	625	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				下痢 (DIAHRROEA)	12吸入	824	740	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				便秘 (CONSTIPATION)	12吸入	824	740	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION/PALPITATIONS)	12吸入	912	828	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				疲労 (GENERAL FATIGUE)	12吸入	912	828	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				多汗症 (SWEATING)	12吸入	912	828	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				失神寸前の状態 (PRESYNCOPE)	12吸入	912	828	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	12吸入	921	837	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				動悸 (PALPITATIONS)	12吸入	922	838	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				末梢性浮腫 (PERIPHERAL OEDEMA)	12吸入	975	891	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				貧血 (ANAEMIA)	12吸入	1360	1276	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	.	持続
				血中クレアチン増加 (RAISED UREA & CREATINE)	12吸入	1462	1378	91	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				血中尿素増加 (RAISED UREA & CREATINE)	12吸入	1462	1378	91	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	12吸入	1873	1789	4	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				腹部不快感 (STOMACH UPSET)	12吸入	1873	1789	145	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (INCREASED SHORTNESS OF BREATH)	12吸入	1888	1804	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	持続
				動悸 (PALPITATIONS)	12吸入	1890	1806	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	持続
				頻脈 (TACHYCARDIA)	12吸入	1939	1855	-	関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
				上咽頭炎 (COLD)	12吸入	2014	1930	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				血中尿素増加 (RAISED UREA)	12吸入	2017	1933	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	女性	7[redacted]	植皮 (SKIN GRAFT OF LEFT LEG)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (ARTERIAL HYPERTENSION)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				硬膜下血腫 (SUBDURAL HAEMATOMA TREATED BY SURGERY)	9吸入	795	711	57	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				腹膜炎 (PERITONITIS)	-	934	850	2	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	-	934	850	3	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				高血糖 (HYPERGLYCEMIA)	-	934	850	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				血液量減少性ショック (HYPOVOLEMIC SHOCK)	-	935	851	1	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				低カリウム血症 (HYPOKALIEMIA)	-	935	851	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
	[redacted]	女性	4[redacted]	起坐呼吸 (ORTHOPNEA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (OROPHARYNGEAL IRRITATION)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				真菌感染 (PHARYNGEAL MYCOSIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				不安 (ANXIETY)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				気管支炎 (BRONCHITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				膀胱炎 (CYSTITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				咽頭炎 (PHARYNGITIS)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咽頭炎 (PHARYNGITIS)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				直腸出血 (RECTORALGIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肝機能検査異常 (MULTIFACTORIAL HEPATOLOGY)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				動悸 (PALPITATIONS)	9吸入	56	-28	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				気管炎 (TRACHEITIS)	3吸入	143	59	5	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺炎 (ACUTE PNEUMONIA)	3吸入	147	63	9	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (CLINICAL WORSENING OF PAH)	9吸入	380	296	7	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				末梢性浮腫 (LEG'S OEDEMA)	9吸入	918	834	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気管気管支炎 (TRACHED-BRONCHITIS)	9吸入	918	834	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (CLINICAL WORSENING OF PAH)	9吸入	1155	1071	221	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
				下痢 (DIARRHEA)	9吸入	1360	1276	16	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				鼻閉 (NASAL CONGESTION)	9吸入	1367	1283	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胃腸炎 (GASTROENTERITIS)	9吸入	1447	1363	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	9吸入	1447	1363	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				末梢性浮腫 (INFERIOR LIMB OEDEMA)	9吸入	1456	1372	346	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	368	287	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				易刺激性 (IRRITABILITY)	9吸入	531	450	72	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				溺死 (DROWNING)	-	602	521	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	なし	-
	[redacted]	女性	7[redacted]	咳嗽 (COUGH)	-	-	-	-	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咽喉刺激感 (TICKLY THROAT AFTER INHALATION)	-	-	-	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胸痛 (THORACAL PRESSURE)	9吸入	168	85	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PH)	12吸入	504	421	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	676	593	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				関節炎 (OLIGO-ARTRITIS)	12吸入	759	676	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				浮動性めまい (DIZZINESS)	12吸入	770	687	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				気道感染 (RESPIRATORY INFECTION)	12吸入	825	742	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	834	751	7	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				腹壁血腫 (HEMATOMA ABDOMINAL WALL)	12吸入	834	751	7	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA)	12吸入	1000	917	23	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
				嘔吐 (VOMITING)	12吸入	1000	917	23	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	なし	-
				上咽頭炎 (COMMON COLD)	-	1031	948	16	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	男性	5[redacted]	心房粗動 (ATRIAL FLUTTER)	6吸入	47	-44	7	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				頻脈 (TACHYCARDIA)	6吸入	47	-44	7	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	6吸入	47	-44	154	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				心房粗動 (TACHYCARDIAL ATRIAL FLUTTER)	9吸入	80	-11	1	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGHING)	3吸入	93	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	3吸入	93	2	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				心房細動 (PAROXISMAL ATRIAL FIBRILLATION)	6吸入	194	103	8	おそらく関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				甲状腺機能亢進症 (HYPERTHYREOSIS)	8吸入	552	461	174	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	8吸入	607	516	11	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				右室不全 (RIGHT HEART DECOMPENSATION)	8吸入	838	747	17	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	発声障害 (HOARSNESS OF THROAT)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				レイノー現象 (WORSENING RAYNAUDS SYMPTOMS)	-	-	-	-	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				皮膚潰瘍 (SMALL ULCER TIP OF RIGHT INDEX FINGER)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	1	-84	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				背部痛 (BACK PAIN)	9吸入	29	-56	7	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				血尿 (HAEMATURIA)	9吸入	29	-56	7	関連なし	重度	重篤	投与中断	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				血中カリウム増加 (RAISED POTASSIUM LEVEL 62MMOL)	9吸入	44	-41	4	関連なし	重度	重篤	投与中断	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	84	-1	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	107	22	8	おそらく関連あり	中等度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (PAINFUL LEGS)	3吸入	107	22	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				歯痛 (PAINFUL TEETH)	3吸入	107	22	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				骨粗鬆症 (OSTEOPOROSIS)	3吸入	267	182	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				末梢腫脹 (PAINFUL SWOLLEN LEGS (PEDAL OEDEMA))	3吸入	430	345	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				頭痛 (HEADACHE)	3吸入	443	358	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				悪心 (NAUSEA)	3吸入	443	358	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				嘔吐 (VOMITTING)	3吸入	443	358	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	なし	-
				虚血性皮膚潰瘍 (LEG AND FOOT ULCERS)	9吸入	497	412	489	関連なし	重度	非重篤	用量調節	あり	-
				便秘 (CONSTIPATION (DUE TO CODEINE))	9吸入	498	413	299	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				筋骨格痛 (PAIN RIGHT SHOULDER (POST FALL))	12吸入	703	618	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				上咽頭炎 (HEAD COLD)	12吸入	767	682	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血中カリウム増加 (RAISED POTASSIUM)	9吸入	860	775	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				浮動性めまい (DIZZYNESS)	9吸入	898	813	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	9吸入	898	813	-	おそらく関連なし	重度	非重篤	投与中止	あり	持続
				ヘモグロビン減少 (LOW HB)	12吸入	939	854	85	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				変形性関節症 ((OSTEOARTHRITIC) PAINFUL LEFT KNEE.)	12吸入	950	865	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				眼出血 ((RT) EYE HAEMORRHAGE)	12吸入	1124	1039	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	高コレステロール血症 (HYPERCHOLESTREMIA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				筋肉痛 (MUSCLE PAINS)	-	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				インフルエンザ (INFLUENZA)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				嚥下障害 (DIFFICULTY SWALLOWING)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				嗅覚錯誤 (FEELING A TERRIBLE SMELL)	3吸入	1	-85	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				鼻出血 (EPISTAXIS (INTERMITTENT NOSE BLEED))	3吸入	1	-85	1115	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	あり	-
				上気道感染 (URTI)	6吸入	10	-76	9	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				下痢 (DIARROHEA)	6吸入	14	-72	57	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	87	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				上咽頭炎 (COLD SYMPTOMS)	9吸入	331	245	17	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				頭痛 (HEADACHES)	9吸入	443	357	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				胃腸炎 (GASTOENTRITIS)	9吸入	500	414	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				上気道感染 (URTI)	12吸入	542	456	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				貧血 (WORSENING ANAEMIA)	12吸入	689	603	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				インフルエンザ (FLU (?SWINE FLU))	12吸入	737	651	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				悪心 (NAUSEA DUE TO DOMPERIDONE DRUG)	12吸入	770	684	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				尿路感染 (UTI)	12吸入	794	708	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				呼吸困難 (WORSENING OF BREATHLESSNESS DUE TO COPD)	12吸入	799	713	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				肺気腫 (WORSENING OF EMPHYSEMA)	12吸入	857	771	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				葉酸欠乏 (FOLATE DEFICIENCY)	12吸入	939	853	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	12吸入	939	853	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				貧血 (CHRONIC ANAEMIA)	12吸入	1113	1027	4	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				嚥下障害 (WORSENING DYSPHAGIA)	12吸入	1173	1087	12	関連なし	重度	重篤	用量調節	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	食欲減退 (LOSS APPETAITE)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	9吸入	57	-27	733	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				浮腫 (EDEMA)	9吸入	84	0	87	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肝酵素上昇 (INCREASED LIVER ENZYMES)	9吸入	84	0	87	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH DURING INHALATION)	9吸入	84	0	706	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-
				鉄欠乏 (IRON DEFICIENCY)	12吸入	177	93	613	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				浮腫 (EDEMA)	12吸入	336	252	454	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	404	320	386	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	12吸入	443	359	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				動悸 (PALPITATION)	12吸入	686	602	104	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				血便排泄 (OCCULT BLOOD STOOL)	12吸入	731	647	59	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				食欲減退 (LOSS APPETAITE)	12吸入	770	686	20	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (COUHG AFTER INHALATION)	3吸入	7	-78	643	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頻脈 (TACHYCARDIA)	9吸入	85	0	565	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	353	268	307	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
				気管支炎 (BRONCHITIS)	12吸入	600	515	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	-	651	566	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	咳嗽 (COUGHT DURING INHALATION)	3吸入	1	-85	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				咳嗽 (COUGH DURING INHALATION)	9吸入	87	1	736	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				全身性エリテマトーデス (WORSENING OF LUPUS)	9吸入	290	204	542	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				浮腫 (EDEMA)	12吸入	533	447	290	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	694	608	138	関連なし	中等度	重篤	投与中止	あり	-
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
				低血圧 (HYPOTENSION)	9吸入	18	-68	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	9吸入	18	-68	326	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				喀痰増加 (SPOTUM INCREASE)	9吸入	60	-26	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肝酵素上昇 (INCREASED OF LIVER ENZYMS)	9吸入	87	1	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				四肢痛 (LEGS PAIN)	12吸入	151	65	42	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				高コレステロール血症 (HYPERCHOLESTEROLEMIA)	12吸入	182	96	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	持続
				上気道感染 (APPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12吸入	645	559	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺扁平上皮癌 (SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LUNG)	12吸入	1105	1019	-	関連なし	重度	重篤	不変	あり	持続
				尿路性敗血症 (URO SEPSIS)	12吸入	1120	1034	7	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肝機能検査値上昇 (LFT'S ELEVATION)	12吸入	1124	1038	20	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				敗血症性ショック (SEPTIC SHOCK)	12吸入	1197	1111	2	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	-
				尿路性敗血症 (UROSEPSIS)	12吸入	1197	1111	12	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				鉄欠乏 (IRON DEFICIENCY)	12吸入	1266	1180	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
	[redacted]	男性	6[redacted]	上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	12吸入	179	94	10	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				肺線維症 (EXACERBATION OF PULMONARY FIBROSIS)	12吸入	204	119	48	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				非小細胞肺癌 (NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA)	12吸入	469	384	267	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				発熱 (FEVER)	12吸入	496	411	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				脂質異常症 (DYSLIPIDEMIA)	12吸入	496	411	240	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				肺塞栓症 (RIGHT LOWER LOBE PULMONARY EMBOLISM)	12吸入	525	440	103	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	-
				肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING OF PAH)	12吸入	525	440	211	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				無力症 (WEAKNESS DUE TO CHEMOTHERAPY)	12吸入	630	545	106	関連なし	重度	非重篤	不変	なし	-
	[redacted]	女性	5[redacted]	鼻乾燥 (DRY NOSE)	-	-	-	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				発熱 (LOW-GRADE FEVER (INTERMITTENT))	-	-	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				鼻閉 (NOSE CONGESTION)	3吸入	2	-87	28	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日) 試験期間[c]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[d]	持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
				蜂巣炎 (LEFT LOWER EXTREMITY CELLULITIES PAIN SWELLING HOT)	3吸入	10	-79	25	関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				不眠症 (WORSENING INSOMNIA)	3吸入	10	-79	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				悪寒 (CHILLS)	9吸入	34	-55	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				咳嗽 (COUGH)	9吸入	34	-55	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発熱 (FEVER)	9吸入	34	-55	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				発疹 (RASH ON TRUNK AND ARMS)	9吸入	37	-52	2	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	なし	-
				鉄欠乏性貧血 (IRON DEFICIENCY ANEMIA SECONDARY TO BLOOD LOSS CHRONIC)	9吸入	65	-24	120	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-
				咽喉刺激感 (THROAT IRRITATION)	9吸入	90	1	199	おそらく関連あり	中等度	非重篤	用量調節	なし	-
				咳嗽 (DRY COUGH)	9吸入	90	1	-	おそらく関連あり	重度	非重篤	用量調節	あり	持続
				疲労 (FATIGUE)	9吸入	90	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量調節	なし	持続
				酸素療法 (INCREASED NEED FOR OXYGEN THERAPY)	9吸入	90	1	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量調節	あり	持続
				悪寒 (CHILLS)	3吸入	91	2	1	おそらく関連なし	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				発熱 (FEVER)	3吸入	91	2	1	おそらく関連なし	軽度	非重篤	用量調節	なし	-
				食道カンジダ症 (SEVERE CANDIDA ESOPHAGITIS)	2吸入	105	16	27	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				びらん性食道炎 (EROSIVE ESOPHAGITIS)	2吸入	105	16	-	おそらく関連なし	重度	重篤	不変	なし	持続
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	2吸入	106	17	7	関連なし	重度	非重篤	不変	あり	-
				発熱 (FEVER OR 1001)	5吸入	142	53	14	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				湿性咳嗽 (PRODUCTIVE COUGH)	7吸入	198	109	5	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	-
				頭痛 (HEADACHE)	7吸入	201	112	34	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪寒 (CHILLS)	7吸入	201	112	298	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	-
				浮動性めまい (DIZZINESS)	7吸入	201	112	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				呼吸困難 (WORSENING SHORTNESS OF BREATH)	7吸入	201	112	-	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	持続
				白血球数増加 (ELEVATED WHITE BLOOD CELL COUNT)	9吸入	287	198	78	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				食欲減退 (DECREASED APPETITE)	9吸入	335	246	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	-
				悪心 (INTERMITTENT NAUSEA)	9吸入	335	246	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				胆石症 (CHOLELITHIASIS)	9吸入	352	263	147	関連なし	中等度	重篤	不変	なし	-
				白内障 (BILATERAL CATARACTS)	9吸入	448	359	79	おそらく関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				呼吸窮迫 (ACUTE RESPIRATORY DISTRESS)	9吸入	497	408	1	関連なし	中等度	重篤	用量調節	あり	-
				処置による疼痛 (POST-OP PAIN)	9吸入	497	408	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

付表 2.7.6.7-5 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a] (例数)	被験者番号	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現時1回量[b]	発現までの日数(日)		持続期間[e] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置	転帰[f]
						試験期間[c]	MD-711投与期間[d]							
				嘔吐 (VOMITING (INTERMITTENT))	9吸入	509	420	-	おそらく関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続
				発熱 (INTERMITTENT FEVER)	12吸入	671	582	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	持続
				末梢腫脹 (RIGHT LOWER EXTREMITY SWELLING)	12吸入	704	615	110	関連なし	中等度	非重篤	不変	なし	-
				蕁麻疹 (EXACERBATION OF HIVES (ITCHING))	12吸入	732	643	23	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				麦粒腫 (STYE, RIGHT EYE)	12吸入	734	645	106	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				麦粒腫 (STYE, LEFT EYE)	12吸入	734	645	106	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				皮膚感染 (SKIN INFECTION, RIGHT KNEE)	12吸入	819	730	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-
				関節損傷 (INJURY, RIGHT KNEE SECONDARY TO FALL)	12吸入	819	730	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	あり	-

重篤な有害事象が発現した被験者における有害事象を対象とした。

a：MD-711/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験で MD-711 群、プラセボ/MD-711 群=LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群

b：1 日の途中で 1 回量が変更された場合、同日内の最大の 1 回量を表示した。

c：有害事象発現日−LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1

d：（MD-711/MD-711 群）有害事象発現日−LRX-TRIUMPH 001 試験における投与開始日+1
（プラセボ/MD-711 群）有害事象発現日−LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験における投与開始日+1

e：有害事象回復日または転帰確認日−有害事象発現日+1

f：調査終了時に継続していた場合は「持続」とし、その他は「-」とした。

-：発現日または転帰確認日が部分日付もしくは不明のため算出不能

Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE402

付表 2.7.6.7-6 死亡を除く重篤な副作用の詳細な叙述

MD-711/MD-711 群（LRX-TRIUMPH 001 試験で MD-711 群）

被験者番号：[redacted]（男性、5[redacted] 歳）

既往歴	該当なし
合併症	CONJUCTIVITIS ASSOCIATED WITH HAYFEVER / DEVIATED NASAL SEPTUM / HAYFEVER / PSORIASIS / PSORIATIC ARTHRITIS / TONSILLECTOMY / TYPE II DIABETES MELLITUS
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AMILORIDE / AMLODIPINE / BENZYLPENICILLIN / BUMETANIDE / CHLORPHENIRAMINE / CO - CODAMOL / DIGOXIN / ENOXAPARIN / FERROUS GLUCONATE / FLUCLOXACILLIN / FRUSEMIDE / GLICLAZIDE / HYPROMELLOSE EYE DROPS / LANOPRAZOLE / LANSOPRAZOLE / MAGNESIUM / METOLAZONE / OXYGEN / SANDO K / SANDOK / SERETIDE 125 / SERETIDE INHALER / SILDENAFIL / SLOW K / TRAMADOL / WARFARIN
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてMD-711を1日4回投与され、MD-711投与92日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711の1日4回投与を継続された。MD-711投与202日目に失神が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は12吸入であった。当該事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与202日目の治験薬投与時に咳嗽が発現した。咳嗽の最中に、床から物を拾うため屈んだところ、意識を失い、転倒して指を骨折した。意識回復後に救急車を呼び、一晩入院し、酸素を投与された。入院中に行われた心電図検査では右脚ブロックが認められ、胸部X線検査では心拡大が認められた。頭部コンピュータ断層撮影では出血および頭蓋骨骨折は認められず、左手のX線検査では手指の骨折が確認された。観察期間中に失神は再発現しなかった。MD-711投与203日目に退院し、失神は回復したと報告された。
治験責任医師の見解	失神と治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。

付表 2.7.6.7-6 死亡を除く重篤な副作用の詳細な叙述（続き）

プラセボ/MD-711 群（LRX-TRIUMPH 001 試験でプラセボ群）

被験者番号：[redacted]（男性、4[redacted] 歳）

既往歴	BRONCHITIS / CHICKEN POX / HERPES ZOSTER / PECTUS EXCAVATUM / PNEUMONIA / SYNCOPAL EPISODE / WEDGE RESECTION - LEFT LUNG
合併症	BICUSPID AORTIC VALVE / CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE / GERD / HODGKINS DISEASE / HYPERLIPIDEMIA / HYPOTHYROIDISM / LEG WEAKNESS / MILD AORTIC STENOSIS / MILD CAD / SPLENECTOMY
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ACORBIC ACID / ALBUMIN / ASCORBIC ACID / ASPIRIN / AZITHROMYCIN / BOSENTAN / CEFAZOLIN / CEFTIN / CLARITIN / COLACE / DOXYCYCLINE / FERROUS SULFATE / HYDROCODONE / IBUPROPHEN / INFLUENZA VACCINE / KEFLEX / LASIX / LEVAQUIN / LEVOTHYROXINE / LIPITOR / METOPROLOL / MILRINONE / NOREPINEPHRINE / NORTRIPTYLINE / OXYGEN / OXYGEN (AT NIGHT) / PIPERACILLIN / POTASSIUM CHLORIDE / PROPOFOL / PROTONIX / RANITIDINE / ROBITUSSIN / SENNA / SILDENAFIL / TRACLEER / TYLENOL / VANCOMYCIN / VASOPRESSIN
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日36吸入で投与され、プラセボ投与83日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日48吸入で投与された。MD-711投与177日目に、喀血が発現した。喀血は、治療入院を要したため重篤と判断された。喀血の再発予防のため、セフロキシム（Ceftin）およびアジスロマイシンが投与され、MD-711投与181日目に退院した。同日に喀血は回復した。
治験責任医師の見解	喀血と治験薬との因果関係は、「関連あるかもしれない」と判断された。

付表 2.7.6.7-6　死亡を除く重篤な副作用の詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、7[redacted]歳）

既往歴	CATARACT SURGERY
合併症	INTERMITTENT FLUID RETENTION / INTERMITTENT HYPOKALEMIA / IRON DEFICIENT ANEMIA / RAYNAUDS PHENOMENON / SCLERODERMA / STEROIDS / THROMBOCYTOPENIA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	CEPHALEXIN / LASIX / OXYGEN / POTASSIUM / POTASSIUM CHLORIDE / REVATIO / SILDENAFIL / TRACLEER
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与86日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与開始後約5ヵ月（日付不明）に、当該被験者は有効性の欠如を理由に治験薬の投与を自己判断で中止した。治験薬投与中止時の1回投与量は12吸入であった。 当該被験者に発現した「誤った製品適用経路」について以下に示した。当該被験者は、MD-711投与222日目に治験実施医療機関に連絡し、MD-711投与220日目に治験薬を液剤のまま飲み込んだため救急救命室を受診したと報告した。また、有効性の欠如を理由に治験薬の投与を約2ヵ月前から中止していたものの、当時は治験薬を投与せずに治験を継続したかったため、投与中止時点で治験実施医療機関に連絡しなかったと説明した。当該被験者は、次回来院時に空の治験薬アンプルを治験実施医療機関に返却するため、治験薬の液剤をコーヒーカップに空けていた。その一部を不注意のため飲んでしまい、多汗症および悪心が発現した後、嘔吐が発現した。近所の救急救命室を受診し、継続的な観察が行われ、オンダンセトロン（ゾフラン）が投与された。同日に、これらの事象は回復した。MD-711投与257日目に、有効性の欠如を理由に、本治験は中止された。
治験責任医師の見解	誤った製品適用経路と治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。

付表 2.7.6.7-6 死亡を除く重篤な副作用の詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、3[redacted]歳）

既往歴	PATIENT WAS PUT ON XANAX PO AS NEEDED, 1MG, FOR ANXIETY / SOME AMOUNT OF DYSPEPSIA
合併症	CONSTIPATION / IUD PLACEMENT / LEG ACHES/PAINS / MIGRAINE HEADACHES / SLEEP APNEA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	AMBIEN / AMOXICILLIN / AUGMENTIN / BOSENTAN / CELEBREX / CIPROFLOXACIN / COUMADIN / D5 NS 40MEQ KCL / DIFLUCAN / DIGOXIN / DOXYCYCLINE / FLUCONAZOLE / IBUPROFEN / IMODIUM / IRON / LASIX / LEVAQUIN / LORTAB / LORTAB HYDROCODONE / MEDROL PACK / METOLAZONE / MIGQUIN / MORPHINE / NS ESMOPRAZOLE / OXYGEN / POLYETHYLENE GLYCOL / POTASSIUM / PRILOSEC / PROMETHEZINE / PROVERA / SENNA / SILDENAFIL / TRACLEER / TUSSIONEX / TYLENOL / ULTRAM / XANAX / XANEX / ZANTAC
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与96日目に当該治験を完了した。翌日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与658日目に、失神が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は3吸入であった。当該事象に対して、治験薬に対する処置は要さなかった。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。当該被験者は、MD-711投与658日目に、トイレで排便中に意識を失った。この数日前にも同様の失神発作が発現していた。MD-711投与658日目に失神の精査のため入院した。理学的検査では、動悸、胸痛、ほてりおよび不安が認められた。胸部コンピュータ断層撮影では、左第2弓の突出および心拡大が認められた。また、頭部コンピュータ断層撮影、頸動脈ドプラー検査および脳波検査が行われ、いずれの結果も正常であった。入院中に、トイレで浮動性めまいが数回発現した。酸素飽和度は90～95%であり、血圧は安定しており、胸痛を認めなかった。MD-711投与661日目の容体は安定しており、失神は回復したと判断され、退院した。
治験責任医師の見解	失神と治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。

付表 2.7.6.7-6 死亡を除く重篤な副作用の詳細な叙述（続き）

被験者番号：[redacted]（女性、6[redacted]歳）

既往歴	COLONIC POLYP REMOVAL / ENDOMETRIAL CANCER / GALLSTONE / HEMORRHOIDS / IRRIABLE BOWEL SYNDROME / KIDNEY STONES / MULTIPLE SCLEROSIS / OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA / PANCREATITIS / RAYNAUDS PHENOMENA / TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY / VENTRAL HERNIA REPAIR
合併症	DEEP VEIN THROMBOSIS / SCLEODERMA / SCLERODERMA
治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ALBUTEROL / ALDACTONE / ASPIRIN / AUGMENTIN / COUMADIN / FISH OIL / FLOVENT / HEPARIN / LASIX / METOPROLOL / MULTIVITAMIN / NITROGLYCERIN / OXYGEN / SALMETEROLFLUTICASONE / SILDENAFIL
経過	当該被験者は、LRX-TRIUMPH 001試験（資料番号5.3.5.1.1）においてプラセボを1日4回投与され、プラセボ投与85日目に当該治験を完了した。同日に本治験に移行し、MD-711を1日4回投与された。MD-711投与137日目に、「吸入に伴う重度の呼吸困難および咳嗽」が発現した。当該事象発現時の治験薬の1回投与量は9吸入であった。治験薬は、MD-711投与141日目に投与を中断した後、MD-711投与146日目に一時的に投与を試みられ、MD-711投与148日目に1回3吸入で投与を再開された。治験薬は、その後、数日かけて1回9吸入まで漸増されたものの、中等度の咳嗽が持続したため、MD-711投与152日目に、1回6吸入に減量された。MD-711投与153日目に、治験薬の投与を中止された。 当該事象の発現の経緯を以下に示した。MD-711投与137日目に、極度の疲労および呼吸困難が発現したこと、治験薬の吸入中および吸入の合間における咳嗽増加を報告した。また、これらの事象の発現時に、重篤なレイノー現象が発現したことを報告した。MD-711投与140日目に硬い喀痰を認めた。MD-711投与141日目に、「胃がハラハラドキドキする」動悸、頭痛および足部痛が発現し、治験薬投与後には嘔吐し、激しく咳込み、ほとんど呼吸できず、透明の鼻漏を認めた。発熱は認めなかった。当該被験者は、数日間治験薬の投与を中断した。MD-711投与146日目には治験薬の投与を再開したが、治験実施医療機関に対して「ネブライザの裏側一面に、硬くて粉っぽい石灰化した大きな白い斑点がある」と報告したことから、来院まで治験薬の投与を中断するよう指示された。当該被験者は治験実施医療機関に来院後、新たなネブライザを用いて治験薬の投与が再開された。ごくわずかな咳嗽を除き、明らかな臨床症状は認められなかったものの、治験薬を1回9吸入に増量された際、以前と同様の事象が再発現した。呼吸機能検査、胸部X線検査、全血球計算および代謝異常検査が行われた。肺音聴診では軽度の喘鳴が認められ、胸部X線検査では肺内病変を認めず、呼吸機能検査では肺活量が減少していた。「吸入に伴う重度の呼吸困難および咳嗽」の転帰は、MD-711投与中止後36日目に「Resolved with residual effects」と判断された。
治験責任医師の見解	「吸入に伴う重度の呼吸困難および咳嗽」と治験薬との因果関係は、いずれも「おそらく関連あり」と判断され、ネブライザとの因果関係は、いずれも「関連あるかもしれない」と判断された。