

2.7.6.8 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD711102）（資料番号 5.3.5.2.2、評価資料）

2.7.6.8.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に、観察・検査および評価スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者における MD-711 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。
実施国・医療機関数	日本・15 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～継続中（MD-711 の製造販売承認時まで）
開発のフェーズ	第 II/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）	治験薬投与例として 15 例以上（治験薬投与後の肺血管抵抗係数（PVRI）および 6 分間歩行距離のデータを有する被験者を 12 例以上含む） 〔設定根拠〕 実施可能性調査の結果を踏まえ、被験者数は治験薬投与例として 15 例以上と設定した。 MD-711 の治療効果が MD-711 と同様に PGI₂ 誘導体の吸入剤であるイロprost相当であると仮定し、イロprostの国内第 III 相試験（15503 試験）の成績から²⁾、MD-711 の 12 週時における PVRI 変化率（平均値 ± 標準偏差）を $-22.04 \pm 19.99\%$ と仮定した。この仮定に基づきベースラインからの改善を示すため、12 週時における PVRI 変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限が 0%未満となる確率を 80%または 90%として必要な症例数を算出した結果、9 例または 11 例であった。国内の PAH 患者における MD-711 の安全性の検討が必要であることから、被験者数は治験薬投与例として 15 例以上が妥当と判断した。
治験薬、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 (1 アンプル中にトレプロスチニルを 1.74 mg 含む) 〔用法・用量〕 TD-300 ネブライザの使用 : 治験薬の投与には、TD-300 ネブライザを使用した。TD-300 ネブライザの取り扱い方法および不具合発現時の対応方法については、「TD-300 ネブライザ 添付文書」、「TD-300 ネブライザ 取扱説明書」および治験依頼者より提供された「TD-300 ネブライザ 取扱手順書」を参照した。不具合が発現した TD-300 ネブライザは使用せず、予備の TD-300 ネブライザを使用した。

項目	内容
	投与開始時： トレプロスチニルとして1回 18 μg（3 吸入）を1日4回投与した。投与間隔は約4時間とした。1回量として18 μg（3 吸入）を投与後に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、1回量として6 μg（1 吸入）または12 μg（2 吸入）に減量することを可能とした。減量後の用量においても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、治験薬の投与を中止した。 増量および用量の維持： 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、最高用量である1回 54 μg（9 吸入）1日4回投与まで漸増し、維持した。増量は7日間以上各用量を投与した上で、1回量として18 μg（3 吸入）ずつ行った。ただし、1回量として18 μg（3 吸入）の増量では被験者の忍容性に問題が生じる恐れがあると治験責任（分担）医師が判断した場合、1回量として6 μg（1 吸入）または12 μg（2 吸入）ずつの増量も可能とした。 減量および減量後の増量： 治験期間を通じて、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、1回量を減量することを可能とした。減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師が増量が適切と判断した場合、減量前の用量を超えない範囲で増量することを可能とした。当該増量後、減量前の用量を超えて再増量する場合、「増量および用量の維持」に従って増量した。
組入れ基準	[選択基準] (1) 再改訂版肺高血圧症臨床分類 第1群のうち、以下に該当する患者 ・ 特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH） ・ 遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH） ・ 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 ・ 以下の疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 a. 結合組織病 b. エイズウイルス感染症 (2) 同意取得日の年齢が18歳以上75歳以下の男女。ただし、妊娠する可能性のある女性については、Visit 1における妊娠検査結果が陰性であり、治験参加期間中において確実な避妊方法を用いて避妊することに同意した患者とする (3) Visit 1における右心カテーテル検査により測定した安静時の血行動態の値が以下をすべて満たす患者 ・ 平均肺動脈圧（mean PAP）が25 mmHg 以上 ・ 肺動脈楔入圧（PAWP）が15 mmHg 以下 ・ 肺血管抵抗（PVR）が5 Wood 単位（400 dyn$\cdot$sec/cm⁵）以上 (4) Visit 1における6分間歩行距離が200 m 以上の患者 [除外基準] (1) 再改訂版肺高血圧症臨床分類 第1群のうち、以下に該当する患者 ・ 以下の疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 a. 門脈圧亢進症

項目	内容
	b.先天性心疾患 c.住血吸虫症 ・肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症 ・新生児遷延性肺高血圧症 (2) 再改訂版肺高血圧症臨床分類 第2群～第5群に該当する患者 (3) 青黛の摂取により PAH を発症した患者 (4) Visit 1 における呼吸機能検査の結果が以下のいずれかに該当する患者 ・1秒率 (FEV₁/FVC) が 60%未満 ・努力肺活量 (FVC) が予測値の 70%未満 (5) Visit 1 における収縮期血圧が 85 mmHg 未満の患者 (6) Visit 1 における一般臨床検査で、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT (GPT)) またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST (GOT)) が基準値上限の 3 倍を超える患者 (投与開始日の前日から起算して過去 2 週間以内に院内検査を実施した場合、その結果を本基準の判断に用いることを許容した) (7) エンドセリン受容体拮抗薬および／またはホスホジエステラーゼ-5 阻害薬もしくは可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬を、Visit 1 から起算して過去 12 週間以内に新たに投与開始された患者または Visit 1 から起算して過去 4 週間以内に中止もしくは用法・用量を変更された患者 (8) Visit 1 から起算して過去 4 週間以内にエポプロステノールまたはトレプロスチニル (静脈内または皮下) を投与された患者。ただし、急性肺血管反応性試験のためのエポプロステノールの一時的な投与を除く (9) Visit 1 から起算して過去 2 週間以内にセレキシパグを投与された患者 (10) Visit 1 から起算して過去 1 週間以内にベラプロストを投与された患者 (11) Visit 1 の前日にイロプロストを投与された患者 (12) 利尿薬、長期酸素療法 (在宅酸素療法) またはカルシウム拮抗薬を、Visit 1 から起算して過去 4 週間以内に新たに投与／治療開始された患者または Visit 1 から起算して過去 2 週間以内に中止もしくは用法・用量を変更された患者。ただし、急性肺血管反応性試験のためのカルシウム拮抗薬の一時的な投与を除く (13) Visit 1 から起算して過去 4 週間以内に、免疫抑制剤 (静脈内または皮下) を投与された患者または免疫抑制剤 (経口) を新たに投与開始、中止もしくは用法・用量を変更された患者 (14) Visit 1 から起算して過去 4 週間以内にプレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超える量の副腎皮質ホルモン製剤を投与された患者 (15) Visit 1 から起算して過去 2 週間以内に強心薬を投与された患者 (16) 過去に MD-711 を投与された患者 (17) Visit 1 から起算して過去 16 週間以内に他の治験薬を投与された患者 (18) 歩行が制限される筋骨格系疾患を有する患者 (19) 血管性浮腫の既往を有する患者 (20) 臨床的に問題となる出血傾向または活動性の出血を有する患者 (21) 妊娠中または授乳中の患者 (22) 重篤な肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、甲状腺、心血管系、精神神経系および代謝・電解質異常の疾患または過敏症などの合併症を有

項目	内容						
	する患者 (23) Visit 1 における吸入手技指導の結果、TD-300 ネブライザを適切に使用できないと治験責任（分担）医師が判断した患者 (24) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者						
禁止する治療法および許容する治療法	[併用を禁止する治療法] 登録期、主要期、継続期 I・II および後観察期の併用禁止薬：MD-711 以外の治験薬 主要期および継続期 I・II の併用禁止薬： MD-711 以外のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（PGI₂ 誘導体制剤、PGI₂ 製剤、PGI₂ 受容体作動薬） 主要期の併用禁止薬： (1) 強心薬 (2) 免疫抑制剤（静脈内投与または皮下投与） [併用を許容する治療法] 本治験において併用を許容する薬剤（併用許容薬）および併用を許容する療法（併用許容療法）ならびに併用条件は以下の通りである。主要期においては、併用条件をすべて満たす場合のみ併用を許容した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名または療法名</th><th>併用条件</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> (1) エンドセリン受容体拮抗薬 (2) ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (3) 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (4) 利尿薬 (5) 長期酸素療法（在宅酸素療法） (6) カルシウム拮抗薬 (7) 免疫抑制剤（経口投与） </td><td> ・Visit 1 において使用していること ・主要期は原則用法・用量を変更しないこと ・有害事象の被疑薬として特定され、有害事象に対する措置としてやむを得ないと治験責任（分担）医師が判断した場合のみ、併用許容薬または併用許容療法の減量または一時休薬を可能とした。有害事象の被疑薬が MD-711、併用許容薬または併用許容療法のいずれであるか特定困難な場合、原則として MD-711 の減量を優先すること。また、減量または一時休薬の理由が解消され、再増量した場合も被験者の安全確保が可能と治験責任（分担）医師が判断した場合、併用許容薬または併用許容療法を Visit 1 における用法・用量を超えない範囲で再増量することは可能とした </td></tr> <tr> <td>(8) 副腎皮質ホルモン製剤（経口投与、静脈内投与、関節内投与、硬膜外投与）</td><td>・プレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超えない量であること</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名または療法名	併用条件	(1) エンドセリン受容体拮抗薬 (2) ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (3) 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (4) 利尿薬 (5) 長期酸素療法（在宅酸素療法） (6) カルシウム拮抗薬 (7) 免疫抑制剤（経口投与）	・Visit 1 において使用していること ・主要期は原則用法・用量を変更しないこと ・有害事象の被疑薬として特定され、有害事象に対する措置としてやむを得ないと治験責任（分担）医師が判断した場合のみ、併用許容薬または併用許容療法の減量または一時休薬を可能とした。有害事象の被疑薬が MD-711、併用許容薬または併用許容療法のいずれであるか特定困難な場合、原則として MD-711 の減量を優先すること。また、減量または一時休薬の理由が解消され、再増量した場合も被験者の安全確保が可能と治験責任（分担）医師が判断した場合、併用許容薬または併用許容療法を Visit 1 における用法・用量を超えない範囲で再増量することは可能とした	(8) 副腎皮質ホルモン製剤（経口投与、静脈内投与、関節内投与、硬膜外投与）	・プレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超えない量であること
薬剤名または療法名	併用条件						
(1) エンドセリン受容体拮抗薬 (2) ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (3) 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (4) 利尿薬 (5) 長期酸素療法（在宅酸素療法） (6) カルシウム拮抗薬 (7) 免疫抑制剤（経口投与）	・Visit 1 において使用していること ・主要期は原則用法・用量を変更しないこと ・有害事象の被疑薬として特定され、有害事象に対する措置としてやむを得ないと治験責任（分担）医師が判断した場合のみ、併用許容薬または併用許容療法の減量または一時休薬を可能とした。有害事象の被疑薬が MD-711、併用許容薬または併用許容療法のいずれであるか特定困難な場合、原則として MD-711 の減量を優先すること。また、減量または一時休薬の理由が解消され、再増量した場合も被験者の安全確保が可能と治験責任（分担）医師が判断した場合、併用許容薬または併用許容療法を Visit 1 における用法・用量を超えない範囲で再増量することは可能とした						
(8) 副腎皮質ホルモン製剤（経口投与、静脈内投与、関節内投与、硬膜外投与）	・プレドニゾロン 1 日 20 mg 相当を超えない量であること						

項目	内容
治験参加期間	登録期：最大 3 日間+α^a、主要期：12 週間、継続期 I：40 週間、継続期 II：MD-711 の製造販売承認まで、後観察期^b：2 週間 a：同意取得時から Visit 1 における最初の観察・検査および評価までの期間を α とした。 b：治験薬投与を中止した場合（被験者が継続期 II または製造販売後臨床試験への参加に同意しなかった場合を含む）のみ実施した。
評価基準	主要エンドポイント 有効性： 12 週時における PVRI の変化率 副次エンドポイント 有効性： 12 週時における PVRI 以外の血行動態パラメータの変化率 12 週時における血行動態パラメータの変化量 12 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の変化量 12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離の変化量 12 週時および 52 週時における Borg 呼吸困難スコアの変化量 12 週時および 52 週時における WHO 機能分類の変化 12 週時および 52 週時における QOL（ミネソタ心不全質問票（MLWHF））の変化量 12 週時および 52 週時におけるヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度の変化量 - 以下に定義する臨床症状悪化までの時間 - 死亡（原因は問わない） - 肺移植を必要とする PAH の悪化 - PAH の悪化のための入院（検査、待機的手術、事故または薬剤に関連した有害事象のための入院は該当しない） - PAH に対する治療の追加（以下の薬剤の「使用開始」または「使用のための治験の中止」） - MD-711 以外のプロスタサイクリン経路を標的とした薬剤（プロスタグランジン I₂（PGI₂）誘導体制剤、PGI₂ 製剤、PGI₂ 受容体作動薬） - エンドセリン受容体拮抗薬 - ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 - 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 安全性： - 有害事象

項目	内容
	(2) 一般臨床検査 (3) 標準 12 誘導心電図 (4) バイタルサイン (5) 呼吸機能検査 (6) 動脈血液ガス分析 (7) 胸部 X 線検査 (8) 体重 薬物動態： (1) 12 週時における血漿中トレプロスチニル濃度の時間推移 (2) 12 週時における薬物動態パラメータ
統計手法	[有効性] 主要な解析対象集団は FAS（主要期）とした。有効性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 FAS（主要期、継続期 I）： 以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 当該期において治験薬を投与された被験者 (2) 当該期において有効性評価に関するデータがある被験者 PPS（主要期）： FAS に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 投与日数が 8 週間以上の被験者 (2) 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 (3) 登録期および主要期において、「禁止する治療法」を受けていない被験者 (4) 主要期において、併用条件を逸脱した「許容する治療法」を受けていない被験者 (5) 主要期において、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の用法・用量を Visit 1 における用法・用量から変更されていない被験者 以下の有効性の解析を実施した。 主要エンドポイント： 12 週時（Visit 8）における PVRI の投与前（Visit 1）からの変化率について要約統計量および両側 95%信頼区間を算出した。なお、PVRI の値は、Visit 8 における治験薬投与後 15 分または 30 分の測定値のうち、最良の値を採用した。 副次エンドポイント： 以下の項目について要約統計量および両側 95%信頼区間を算出した。6 分間歩行距離については、投与前（Visit 1）の値をピーク時／トラフ時ともにベースラインとして用いた。 (1) 12 週時（Visit 8）における PVRI 以外の血行動態パラメータの投与前（Visit 1）からの変化率 (2) 12 週時（Visit 8）における血行動態パラメータの投与前（Visit 1）からの変化量 (3) 開始時（Visit 2）、6 週時（Visit 6）、12 週時（Visit 8）、24 週時（Visit

項目	内容
	11)、32 週時 (Visit 13)、40 週時 (Visit 15) および 52 週時 (Visit 18) におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前 (Visit 1) からの変化量 (4) 12 週時 (Visit 8) におけるトラフ時 6 分間歩行距離の投与前 (Visit 1) からの変化量 (5) 開始時 (Visit 2)、6 週時 (Visit 6)、12 週時 (Visit 8)、24 週時 (Visit 11)、32 週時 (Visit 13)、40 週時 (Visit 15) および 52 週時 (Visit 18) における Borg 呼吸困難スコアの投与前 (Visit 1) からの変化量 (6) 12 週時 (Visit 8) および 52 週時 (Visit 18) における QOL (MLWHF) の投与前 (Visit 1) からの変化量 (7) 6 週時 (Visit 6)、12 週時 (Visit 8) および 52 週時 (Visit 18) における NT-proBNP 濃度の投与前 (Visit 1) からの変化量 以下の項目について投与前 (Visit 1) とのシフトテーブルを作成した。 (8) 6 週時 (Visit 6)、12 週時 (Visit 8)、24 週時 (Visit 11)、32 週時 (Visit 13)、40 週時 (Visit 15)、52 週時 (Visit 18) および $52+4 \times 3n$ 週時 (Visit $18+3n$) における WHO 機能分類 以下の項目について Kaplan-Meier プロットを作成した。また、イベント発現割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。 (9) 臨床症状悪化^aまでの時間：開始時から継続期 II 終了時までの期間における個々のイベントおよび全イベント発現までの時間 a：以下のイベントが発現した場合 ・ 死亡 ・ 肺移植を必要とする PAH の悪化 ・ PAH の悪化のための入院 ・ PAH に対する治療の追加 [安全性] 解析対象集団は安全性解析対象集団とした。安全性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 安全性解析対象集団（主要期、継続期 I）： 以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 当該期において治験薬を投与された被験者 (2) 当該期において安全性評価に関するデータがある被験者 有害事象の集計は、MedDRA/J の基本語を用いて行った。 [薬物動態] 解析対象集団は薬物動態解析対象集団とした。薬物動態の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 薬物動態解析対象集団： 以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 12 週時 (Visit 8) において少なくとも 1 時点の薬物濃度データがある被験者

項目	内容
	以下の薬物動態の解析を実施した。 投与前（Visit 1）および 12 週時（Visit 8）における血漿中トレプロスチニル濃度の時点ごとの要約統計量を算出するとともに、12 週時（Visit 8）における時間推移のプロットを作成した。 12 週時（Visit 8）における薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。

表 2.7.6.8-2 観察・検査および評価スケジュール

[illegible]

表 2.7.6.8-2 観察・検査および評価スケジュール（続き）

	登録期		主要期						継続期Ⅰ										継続期Ⅱ			後観察期				
		投与前	開始時	1週時	2週時	4週時	6週時	8週時	12週時または中止時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時	40週時	44週時	48週時	中止時	52週時または中止時	$4 \times (3n-2)$ 週時	$52^a + (3n-1)$ 週時	または中止時	$52^a + 4 \times 3n$ 週時	または中止時	後観察終了時
Visit		1	2	3	4	5	6	7 ^b	8	9	10 ^b	11	12 ^b	13	14 ^b	15	16 ^b	17 ^b	18	$18^{a,b} + 3n-2$	$18^{a,b} + 3n-1$	$18^a + 3n$				
有害事象			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用治療		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
吸入手技指導・確認		○	○	○	○	○	○		○ ^r	○		○		○		○				○ ^r				○ ^r		
治験薬投与			←																					→		
治験薬の交付・回収			←																					→		

a: n=1、2、3、…とし、12週ごとに繰り返す。

b: 被験者の安全性に問題がなく、来院が被験者にとって過度の負担になると治験責任（分担）医師が判断した場合、電話による確認に変更できる。

c: 投与開始日から1泊2日以上入院を必須とする。

d: 投与開始日の前日から起算して過去2週間以内に実施した場合、その結果を Visit 1 の結果に代えることができる（実施時点で除外基準（7）～（11）のいずれにも該当していない場合に限る）。

e: 治験薬投与前（直前の治験薬投与から4時間以上経過後）、治験薬投与後15分および30分の合計3時点において血行動態パラメータを測定する。

f: 中止時は、被験者に安全性上の問題が発生するリスクが高いと治験責任（分担）医師が判断した場合、実施しない。

g: 治験薬投与後10分～60分に実施する。

h: 直前の治験薬投与から4時間以上経過後に実施する。

i: 被験者が実施医療機関での実施経験がない場合、同意取得後、かつ Visit 1 の前日までに少なくとも1回練習を実施する。

j: 治験薬投与後10分～30分のバイタルサイン実施後かつ治験薬の初回投与後10分～60分に実施する。

k: 6分間歩行試験（ピーク時）を実施した後、1日～3日後に6分間歩行試験（トラップ時）を実施する。

l: 6分間歩行試験が終了するごとに実施する。

m: 妊娠する可能性のある女性のみ実施する。

n: 投与開始日の各治験薬投与時に、治験薬投与前30分以内および治験薬投与後10分～30分の2時点ずつ実施する。

o: 投与開始日の前日から起算して過去4週間以内に実施した場合、その結果を Visit 1 の結果に代えることができる（除外基準（7）～（11）への該当・非該当は問わない）。

p: 投与開始日の前日から起算して過去2週間以内に実施した場合、その結果を Visit 1 の結果に代えることができる（除外基準（7）～（11）への該当・非該当は問わない）。

q: 治験薬投与前（直前の治験薬投与から4時間以上経過後）、治験薬投与後5分、10分、15分、30分、60分、120分および240分の合計8時点において採血を実施する。

r: 中止時および被験者が継続期 II または製造販売後臨床試験への参加に同意しなかった場合、実施しない。

一般臨床検査の内容

検査	検査項目
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
血液生化学的検査	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、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、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)、総蛋白、総コレステロール、血糖、尿酸、C反応性蛋白 (CRP)
血液凝固検査	活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)
尿検査（定性）	蛋白、糖、潜血

表 2.7.6.8-2 観察・検査および評価スケジュール（続き）

バイタルサインの内容

検査	検査項目
バイタルサイン	座位血圧（収縮期血圧および拡張期血圧）、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO ₂ ）

呼吸機能検査の内容

検査	検査項目
呼吸機能検査	1 秒量（FEV ₁ ）、FVC、FEV ₁ /FVC

動脈血液ガス分析の内容

検査	検査項目
動脈血液ガス分析	動脈血酸素飽和度（SaO ₂ ）、動脈血酸素分圧（PaO ₂ ）、動脈血二酸化炭素分圧（PaCO ₂ ）

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 9.5-1 を改変

2.7.6.8.2 結果の要約

本章以下は、20■年■月■日（すべての被験者において 52 週時の評価が完了した日）のカットオフ時点までに得られた主要期および継続期 I のデータに基づき評価した。ただし、重篤な有害事象については、継続期 II で発現した事象も示した（2.7.6.8.2.3.6.2 項参照）。

2.7.6.8.2.1 対象被験者

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示した。

登録例は 17 例であり、全例に治験薬が投与された。治験薬投与例のうち、16 例が主要期を完了し、1 例が主要期を中止した。主要期完了例のうち、16 例全例が継続期 I を完了した。

中止例は主要期投与中止例の 1 例のみであり、中止理由は「有害事象」（咳嗽および咽喉刺激感、2.7.6.8.2.3.7.1 項参照）であった。なお、本被験者は、有効性の主要評価時点である 12 週時の観察・検査および評価完了後に中止した。

表 2.7.6.8-3 被験者の内訳

解析対象：登録例

全体	
	例数
登録例	17
主要期完了例	16
主要期投与中止例	1
(1) 選択・除外基準	0
(2) 有害事象	1
(3) 被験者都合	0
(4) 併用禁止療法	0
(5) 併用許容薬・療法	0
(6) その他	0
継続期I完了例	16
継続期I投与中止例	0
(1) 選択・除外基準	0
(2) 有害事象	0
(3) 被験者都合	0
(4) 併用禁止療法	0
(5) その他	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.1-1

2.7.6.8.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の区分別の集計を表 2.7.6.8-4 に示した。

重要な逸脱は 3 例 3 件認められた。3 例中 2 例は主要期における逸脱であり、逸脱の区分は、(4)「禁止されている併用療法を行った場合」（いずれも併用許容療法である長期酸素療法

〔在宅酸素療法〕に関する逸脱であり、主要期において投与前を超える用量を使用した)、もう 1 例は、継続期 I における逸脱であり、逸脱の区分は、(6)「その他、重要な問題があった場合」(52 週時において右心カテーテル検査の実施後、同日中に 6 分間歩行試験〔ピーク時〕が実施された)であった。

表 2.7.6.8-4 重要な逸脱の区分別の集計

解析対象：登録例

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	登録例 全体	
		(17例) 例数 件数	
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0
(3)	用量違反(投与規定違反)があった場合	0	0
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	2	2
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	0	0
(6)	その他、重要な問題があった場合	1	1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.2-1

2.7.6.8.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

2.7.6.8.2.1.3.1 有効性解析対象の構成

有効性の解析に用いる解析対象集団は、FAS（主要期）、FAS（継続期 I）および PPS（主要期）とし、主要な解析対象集団は FAS（主要期）とした。

登録例の 17 例全例が、FAS（主要期）として採用され、解析対象から除外された被験者はなかった。

FAS（主要期）17 例のうち、PPS（主要期）除外例は 1 例であり、除外理由は「主要期において、併用条件を逸脱した「許容する治療法」を受けたため」であった。なお、重要な逸脱の区分が（4）であった 2 例中 1 例は、12 週時の有効性に関する観察・検査および評価完了後の逸脱であったため、PPS（主要期）除外例とはしなかった。

主要期完了例の 16 例全例が、FAS（継続期 I）として採用され、FAS（継続期 I）除外例は、主要期中止例の 1 例であった。

2.7.6.8.2.1.3.2 安全性解析対象の構成

安全性の解析に用いる解析対象集団は、安全性解析対象集団（主要期）および安全性解析対象集団（継続期 I）とした。

登録例の 17 例全例が、安全性解析対象集団（主要期）として採用され、解析対象から除外された被験者はなかった。

主要期完了例の 16 例全例が、安全性解析対象集団（継続期 I）として採用され、安全性解析対象集団（継続期 I）除外例は、主要期投与中止例の 1 例であった。

2.7.6.8.2.1.3.3 薬物動態解析対象の構成

薬物動態の解析に用いる解析対象集団は薬物動態解析対象集団とした。

登録例の 17 例全例が、薬物動態解析対象集団として採用され、解析対象から除外された被験者はなかった。

2.7.6.8.2.1.4 人口統計学および他の基準値の特性

FAS（主要期）における人口統計学および他の基準値の特性を表 2.7.6.8-5、表 2.7.6.8-6、表 2.7.6.8-7 および表 2.7.6.8-8 に示した。なお、安全性解析対象集団（主要期）および薬物動態解析対象集団は FAS（主要期）と、安全性解析対象集団（継続期 I）は FAS（継続期 I）と構成症例が同一であったため、人口統計学および他の基準値の特性もそれぞれ同一であった。

FAS（主要期）における被験者の性別は、男性が 41.2%（7/17 例）、女性が 58.8%（10/17 例）であり、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 46.4 ± 15.5 歳であった。

PAH の臨床分類は、特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症の被験者でそれぞれ 70.6%（12/17 例）、17.6%（3/17 例）、11.8%（2/17 例）であった。

大半の被験者（76.5% [13/17 例]）は、PAH に対してエンドセリン受容体拮抗薬 1 剤、およびホスホジエステラーゼ-5 阻害薬または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 1 剤の合計 2 剤により治療されており、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬のうち 1 剤により治療されている被験者は 17.6%（3/17 例）であった。PAH に対して未治療であった被験者は 5.9%（1/17 例）であった。

PVRI および PVR のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 11.621 ± 2.670 Wood 単位・m² および 7.181 ± 1.892 Wood 単位であり、6 分間歩行距離のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 487.8 ± 112.4 m であった。WHO 機能分類がクラス I およびクラス IV の被験者は組み入れられず、クラス II およびクラス III の被験者の割合はそれぞれ 64.7%（11/17 例）および 35.3%（6/17 例）であった。

PPS（主要期）除外例は 1 例のみであり、前述した背景因子（人口統計学および他の基準値の特性）について、この 1 例は FAS（主要期）における外れ値ではなかったため、FAS（主要期）と PPS（主要期）の背景因子（人口統計学および他の基準値の特性）の分布は大きく異ならないと考えた。

FAS（継続期 I）除外例は主要期投与中止例の 1 例のみであり、前述した背景因子（人口統計学的および他の基準値の特性）について、この 1 例は FAS（主要期）における外れ値ではなかったため、FAS（主要期）と FAS（継続期 I）の背景因子（人口統計学的および他の基準値の特性）の分布は大きく異ならないと考えた。

表 2.7.6.8-5 背景因子（人口統計学的変数）の分布

解析対象：FAS(主要期)

項目	分類	全体 (17例)
性別		
例数(%)	男性	7 (41.2)
	女性	10 (58.8)
人種		
例数(%)	アジア人	17 (100.0)
年齢(歳)		
例数		17
平均値		46.4
標準偏差		15.5
最小値		19
中央値		49.0
最大値		71
例数(%)	65歳未満	15 (88.2)
	65歳以上	2 (11.8)
身長(cm)		
例数		17
平均値		161.64
標準偏差		7.34
最小値		150.5
中央値		160.70
最大値		172.5
体重(kg)(投与前)		
例数		17
平均値		61.94
標準偏差		19.13
最小値		43.4
中央値		56.70
最大値		116.5
BMI(kg/m ²)(投与前)		
例数		17
平均値		23.47
標準偏差		5.83
最小値		16.5
中央値		22.15
最大値		39.2

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1

表 2.7.6.8-6 背景因子（その他の因子）の分布

解析対象：FAS(主要期)

項目	分類	全体
		(17例)
PAHの臨床分類		
例数(%)	特発性肺動脈性肺高血圧症	12 (70.6)
	遺伝性肺動脈性肺高血圧症	3 (17.6)
	結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症	2 (11.8)
基礎疾患 ^a		
例数(%)	全身性強皮症または全身性硬化症	2 (11.8)
PAH罹病期間(年)		
例数		17
平均値		4.01
標準偏差		4.61
最小値		0.1
中央値		2.58
最大値		16.1
プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤による前治療の有無		
例数(%)	あり	9 (52.9)
	なし	8 (47.1)
前治療に用いた薬剤の種類		
例数(%)	イロプロスト	1 (5.9)
	ベラプロストナトリウム	2 (11.8)
	セレキシパグ	7 (41.2)
PAHに対する併用治療の有無		
例数(%)	あり	16 (94.1)
	なし	1 (5.9)
PAHに対する治療以外の併用治療の有無		
例数(%)	あり	15 (88.2)
	なし	2 (11.8)
PAHに対する治療薬の併用数(登録時)		
例数(%)	0剤	1 (5.9)
	1剤 ^b	3 (17.6)
	2剤 ^c	13 (76.5)
合併症の有無		
例数(%)	あり	16 (94.1)
	なし	1 (5.9)

a：PAHの臨床分類が「結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症」の場合

b：エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬のうち1剤

c：エンドセリン受容体拮抗薬1剤、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬1剤の合計2剤

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-2

表 2.7.6.8-7 背景因子（ベースライン）の分布
解析対象：FAS(主要期)

項目	分類	全体 (17例)
血行動態パラメータ		
PVRI(Wood単位・m ²)(投与前)		
	例数	17
	平均値	11.621
	標準偏差	2.670
	最小値	8.00
	中央値	11.340
	最大値	18.81
mean PAP(mmHg)(投与前)		
	例数	17
	平均値	38.1
	標準偏差	9.3
	最小値	26
	中央値	36.0
	最大値	56
diastolic PAP(mmHg)(投与前)		
	例数	17
	平均値	25.1
	標準偏差	7.0
	最小値	16
	中央値	25.0
	最大値	40
systolic PAP(mmHg)(投与前)		
	例数	17
	平均値	60.6
	標準偏差	14.1
	最小値	40
	中央値	57.0
	最大値	92
PAWP(mmHg)(投与前)		
	例数	17
	平均値	7.8
	標準偏差	3.7
	最小値	3
	中央値	7.0
	最大値	14
PVR(Wood単位)(投与前)		
	例数	17
	平均値	7.181
	標準偏差	1.892
	最小値	5.18
	中央値	6.730
	最大値	11.73

表 2.7.6.8-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS(主要期)

項目	分類	全体 (17例)
血行動態パラメータ		
SVR(Wood単位)(投与前)		
	例数	17
	平均値	20.826
	標準偏差	5.879
	最小値	10.51
	中央値	20.700
	最大値	31.10
SVRI(Wood単位・m ²)(投与前)		
	例数	17
	平均値	33.700
	標準偏差	8.481
	最小値	19.37
	中央値	32.780
	最大値	46.50
CO(L/min)(投与前)		
	例数	17
	平均値	4.328
	標準偏差	1.215
	最小値	2.38
	中央値	4.270
	最大値	7.04
CI(L/min/m ²)(投与前)		
	例数	17
	平均値	2.627
	標準偏差	0.629
	最小値	1.57
	中央値	2.570
	最大値	3.82
mean RAP(mmHg)(投与前)		
	例数	17
	平均値	4.8
	標準偏差	2.8
	最小値	0
	中央値	4.0
	最大値	10
SvO ₂ (%)(投与前)		
	例数	17
	平均値	69.71
	標準偏差	4.84
	最小値	60.6
	中央値	69.50
	最大値	76.7

表 2.7.6.8-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS(主要期)

項目	分類	全体 (17例)
6分間歩行距離(m)(投与前)		
	例数	17
	平均値	487.8
	標準偏差	112.4
	最小値	253
	中央値	525.0
	最大値	625
Borg呼吸困難スコア(投与前)		
	例数	17
	平均値	4.9
	標準偏差	2.3
	最小値	1
	中央値	4.0
	最大値	9
WHO機能分類(投与前)		
例数(%)	クラス II	11 (64.7)
	クラス III	6 (35.3)
QOL(MLWHF Grobal Score)(投与前)		
	例数	17
	平均値	28.6
	標準偏差	19.1
	最小値	5
	中央値	27.0
	最大値	62
NT-proBNP濃度(pg/mL)(投与前)		
	例数	17
	平均値	144.1
	標準偏差	213.3
	最小値	16
	中央値	91.0
	最大値	916

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-3

表 2.7.6.8-8 背景因子（PAH に対する併用治療）の分布

解析対象：FAS(主要期)

項目	分類	全体
		(17例)
エンドセリン受容体拮抗薬(登録時)		
例数(%)	なし	1 (5.9)
	あり	16 (94.1)
	アンブリセンタン	2 (11.8)
	ボセンタン水和物	1 (5.9)
	マシテンタン	13 (76.5)
ホスホジエステラーゼ-5阻害薬(登録時)		
例数(%)	なし	8 (47.1)
	あり	9 (52.9)
	タダラフィル	9 (52.9)
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬(登録時)		
例数(%)	なし	13 (76.5)
	あり	4 (23.5)
	リオシグアト	4 (23.5)
利尿薬(登録時)		
例数(%)	なし	9 (52.9)
	あり	8 (47.1)
長期酸素療法(在宅酸素療法)(登録時)		
例数(%)	なし	6 (35.3)
	あり	11 (64.7)
カルシウム拮抗薬(登録時)		
例数(%)	なし	16 (94.1)
	あり	1 (5.9)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-4

2.7.6.8.2.1.5 治療の遵守状況の測定

FAS（主要期）における、主要期の治験薬投与の遵守率を表 2.7.6.8-9 に、FAS（継続期 I）における、主要期および継続期 I の治験薬投与の遵守率を表 2.7.6.8-10 に示した。

FAS（主要期）における、主要期の治験薬投与の遵守率について、1 日 1 回以上治験薬を投与された期間から算出した場合の遵守率は、全例が 100%であった。1 日 4 回投与であることに基づき、治験薬を投与された回数から算出した場合の遵守率（平均値）は 99.69%であった。

FAS（継続期 I）における、主要期および継続期 I の治験薬投与の遵守率について、1 日 1 回以上治験薬を投与された期間から算出した場合の遵守率（平均値）は 99.74%であった。1 日 4 回投与であることに基づき、治験薬を投与された回数から算出した場合の遵守率（平均値）は 99.41%であった。

表 2.7.6.8-9 主要期における治験薬投与の遵守率

解析対象：FAS(主要期)

評価時期：主要期

項目	全体
	(17例)
治験薬投与の遵守率(%) ^a	
例数	17
平均値	100.00
標準偏差	0.00
最小値	100.0
中央値	100.00
最大値	100.0
治験薬投与の遵守率(%) ^b	
例数	17
平均値	99.69
標準偏差	0.45
最小値	98.5
中央値	100.00
最大値	100.0

a：1 日投与量が 0（吸入）より大きい日数の総和/ 治験薬の投与期間(日) × 100

b：1 回投与量が 0（吸入）より大きい投与回数の総和/ (4×治験薬の投与期間(日)) × 100

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.3-2、資料番号 5.3.5.3.1 TDG001 より作成

表 2.7.6.8-10 主要期および継続期Iにおける治験薬投与の遵守率

解析対象：FAS(継続期I)

評価時期：主要期、継続期I

項目	全体
	(16例)
治験薬投与の遵守率(%) ^a	
例数	16
平均値	99.74
標準偏差	0.97
最小値	96.1
中央値	100.00
最大値	100.0
治験薬投与の遵守率(%) ^b	
例数	16
平均値	99.41
標準偏差	1.60
最小値	93.6
中央値	99.93
最大値	100.0

a：1日投与量が0（吸入）より大きい日数の総和/ 治験薬の投与期間(日) × 100

b：1回投与量が0（吸入）より大きい投与回数の総和/ (4×治験薬の投与期間(日)) × 100

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.3-4、資料番号 5.3.5.3.2 TDG002_2 より作成

2.7.6.8.2.2 有効性

2.7.6.8.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.6.8.2.2.1.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化率

主要エンドポイントは、12 週時における PVRI の投与前からの変化率とした。12 週時における PVRI は、治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分の 3 時点で算出し、各被験者における投与後 15 分または 30 分の算出値のうち、より低い値を最良値として評価に用いた。

FAS（主要期）における PVRI の投与前および 12 週時の値、ならびに 12 週時における投与前からの変化率を表 2.7.6.8-11 に、投与前からの PVRI の変化率の平均値の経時的な変化を図 2.7.6.8-1 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の PVRI（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は 11.621 ± 2.670 Wood 単位・ m^2 [10.248, 12.994 Wood 単位・ m^2] であった。12 週時における PVRI の投与前からの変化率（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分でそれぞれ $-19.23 \pm 26.82\%$ [-33.02, -5.44%]、 $-35.32 \pm 25.86\%$ [-48.62, -22.02%] および $-36.99 \pm 26.03\%$ [-50.37, -23.61%] であり、最良値は $-39.43 \pm 25.53\%$ [-52.55, -26.30%] であった。変化率の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は、最良値のみならず 12 週時のいずれの時点においても 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。

PPS（主要期）においても、各時点の PVRI（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は FAS（主要期）と大きく異ならず、12 週時における PVRI の投与前からの変化率について、平均値の両側 95%信頼区間における上限値は、FAS（主要期）と同様に、最良値のみならず 12 週時のいずれの時点においても 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.6.8-11 PVRI (Wood 単位・m²) の投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率

解析対象：FAS(主要期)

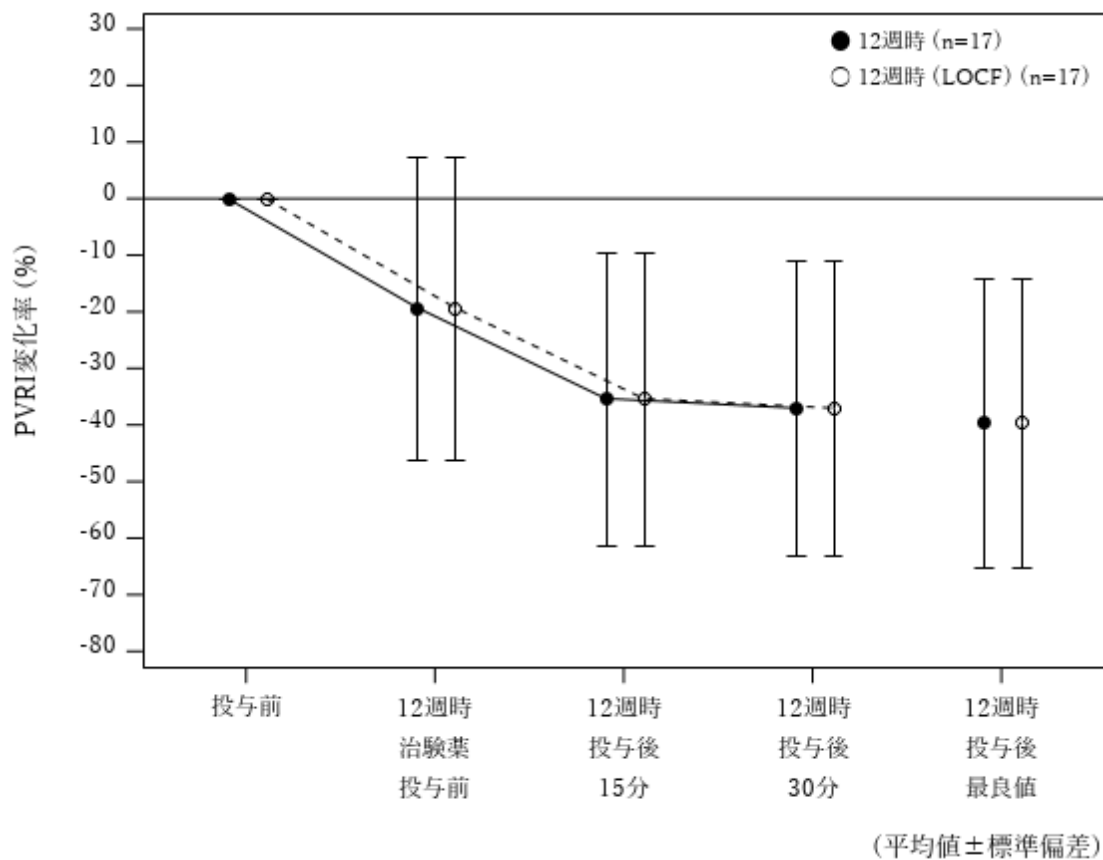
PVRI	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値 (Wood 単位・m ²)	投与前	-	17	11.621	2.670	8.00	9.950	11.340	13.110	18.81	10.248 12.994
	12週時	治験薬投与前	17	9.265	3.104	2.27	7.820	9.140	10.620	14.07	7.669 10.861
	(V8)	投与後15分	17	7.379	2.802	1.19	6.600	7.310	8.900	13.22	5.938 8.819
		投与後30分	17	7.254	3.127	1.00	5.850	6.950	9.050	14.29	5.646 8.861
		投与後最良値	17	6.946	2.946	1.00	5.770	6.700	8.900	13.22	5.432 8.461
変化率 (%)	12週時	治験薬投与前	17	-19.23	26.82	-71.6	-28.63	-18.25	-12.43	36.4	-33.02 -5.44
	(V8)	投与後15分	17	-35.32	25.86	-85.1	-48.72	-33.67	-25.57	25.3	-48.62 -22.02
		投与後30分	17	-36.99	26.03	-87.5	-45.17	-34.34	-24.71	17.4	-50.37 -23.61
		投与後最良値	17	-39.43	25.53	-87.5	-54.69	-36.96	-29.72	17.4	-52.55 -26.30

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1

図 2.7.6.8-1 PVRI の変化率の経時的な変化 (平均値 ± 標準偏差)

解析対象：FAS(主要期)

評価項目：PVRI



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-1

2.7.6.8.2.2.2 副次エンドポイント

2.7.6.8.2.2.2.1 血行動態パラメータ

12 週時における血行動態パラメータは治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分の 3 時点で測定または算出した。PVR、mean PAP、diastolic PAP、systolic PAP、SVR、SVRI、PAWP および mean RAP は、各被験者における投与後 15 分または 30 分の測定値または算出値のうち、より低い値を最良値として評価に用いた。CO、CI および SvO₂ は、各被験者における投与後 15 分または 30 分の測定値または算出値のうち、より高い値を最良値として評価に用いた。

2.7.6.8.2.2.2.1.1 12 週時における PVRI の投与前からの変化量

FAS（主要期）における PVRI の 12 週時における投与前からの変化量を表 2.7.6.8-12 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の PVRI（平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は 11.621 ± 2.670 Wood 単位・m² [10.248, 12.994 Wood 単位・m²] であった。12 週時における PVRI の投与前からの変化量（平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分でそれぞれ -2.356 ± 2.999 Wood 単位・m² [-3.898, -0.815 Wood 単位・m²]、 -4.242 ± 2.976 Wood 単位・m² [-5.772, -2.712 Wood 単位・m²] および -4.368 ± 3.017 Wood 単位・m² [-5.919, -2.816 Wood 単位・m²] であり、最良値は -4.675 ± 2.999 Wood 単位・m² [-6.217, -3.133 Wood 単位・m²] であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は、最良値のみならず 12 週時のいずれの時点においても 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.6.8-12 PVRI (Wood 単位・m²) の 12 週時における投与前からの変化量

解析対象 : FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
											下限	上限
PVRI	測定値	投与前	-	17	11.621	2.670	8.00	9.950	11.340	13.110	18.81	10.248 12.994
(Wood 単位・m ²)	12週時	治験薬投与前	17	9.265	3.104	2.27	7.820	9.140	10.620	14.07	7.669	10.861
		(V8) 投与後 15分	17	7.379	2.802	1.19	6.600	7.310	8.900	13.22	5.938	8.819
		投与後 30分	17	7.254	3.127	1.00	5.850	6.950	9.050	14.29	5.646	8.861
		投与後 最良値	17	6.946	2.946	1.00	5.770	6.700	8.900	13.22	5.432	8.461
		変化量 12週時 治験薬投与前	17	-2.356	2.999	-9.36	-4.220	-2.040	-1.110	3.16	-3.898	-0.815
	(V8)	投与後 15分	17	-4.242	2.976	-10.36	-6.480	-4.490	-2.900	2.20	-5.772	-2.712
		投与後 30分	17	-4.368	3.017	-11.55	-5.520	-4.240	-3.060	1.51	-5.919	-2.816
		投与後 最良値	17	-4.675	2.999	-11.55	-6.760	-4.490	-3.120	1.51	-6.217	-3.133

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2

2.7.6.8.2.2.1.2 12 週時における PVR の投与前からの変化率および変化量

FAS (主要期) における PVR の投与前および 12 週時の値、ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量を表 2.7.6.8-13 に示した。

FAS (主要期) において、投与前の PVR (平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は 7.181 ± 1.892 Wood 単位 [6.208, 8.154 Wood 単位] であった。12 週時における PVR の投与前からの変化率および変化量 (平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、治験薬投与前ではそれぞれ -19.64 ± 26.84% [-33.44, -5.84%] および -1.482 ± 1.926 Wood 単位 [-2.472, -0.492 Wood 単位]、投与後 15 分ではそれぞれ -35.64 ± 25.94% [-48.98, -22.30%] および -2.661 ± 1.999 Wood 単位 [-3.689, -1.634 Wood 単位]、投与後 30 分ではそれぞれ -37.30 ± 26.11% [-50.73, -23.87%] および -2.762 ± 2.061 Wood 単位 [-3.822, -1.703 Wood 単位] であり、最良値はそれぞれ -39.73 ± 25.64% [-52.91, -26.54%] および -2.935 ± 2.030 Wood 単位 [-3.979, -1.892 Wood 単位] であった。変化率および変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間における上限値は、最良値のみならず 12 週時のいずれの時点においても 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.6.8-13 PVR (Wood 単位) の投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量

解析対象 : FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間		
											下限	上限	
PVR	測定値	投与前	-	17	7.181	1.892	5.18	5.710	6.730	8.820	11.73	6.208	8.154
(Wood単 位)	12週時 (V8)	治験薬 投与前	17	5.699	2.150	1.52	4.520	5.680	6.530	10.00	4.594	6.805	
		投与後 15分	17	4.520	1.816	0.80	4.150	4.680	4.920	8.25	3.586	5.454	
		投与後 30分	17	4.419	1.974	0.67	3.710	4.380	5.240	8.93	3.404	5.434	
		投与後 最良値	17	4.246	1.879	0.67	3.710	4.380	4.810	8.25	3.280	5.212	
	変化量	12週時 (V8)	治験薬 投与前	17	-1.482	1.926	-6.16	-2.490	-1.280	-0.790	2.32	-2.472	-0.492
		投与後 15分	17	-2.661	1.999	-6.83	-3.480	-2.900	-1.620	1.65	-3.689	-1.634	
		投与後 30分	17	-2.762	2.061	-7.62	-3.250	-2.250	-1.920	1.15	-3.822	-1.703	
		投与後 最良値	17	-2.935	2.030	-7.62	-3.480	-2.980	-1.920	1.15	-3.979	-1.892	
	変化率 (%)	12週時 (V8)	治験薬 投与前	17	-19.64	26.84	-71.4	-27.85	-17.96	-12.96	38.1	-33.44	-5.84
		投与後 15分	17	-35.64	25.94	-84.9	-49.51	-35.56	-25.71	27.1	-48.98	-22.30	
		投与後 30分	17	-37.30	26.11	-87.4	-46.10	-34.79	-24.82	18.9	-50.73	-23.87	
		投与後 最良値	17	-39.73	25.64	-87.4	-55.03	-36.24	-29.67	18.9	-52.91	-26.54	

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3

2.7.6.8.2.2.1.3 12 週時における mean PAP の投与前からの変化率および変化量

FAS（主要期）における mean PAP の投与前および 12 週時の値、ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量を表 2.7.6.8-14 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の mean PAP（平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は 38.1 ± 9.3 mmHg [33.3, 42.8 mmHg] であった。12 週時における mean PAP の投与前からの変化率および変化量の最良値（平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、それぞれ $-21.74 \pm 19.71\%$ [-31.88, -11.61%] および -8.3 ± 6.8 mmHg [-11.8, -4.8 mmHg] であった。変化率および変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。また、最良値のみならず、12 週時のいずれの時点（治験薬投与前、投与後 15 分および 30 分）においても同様に、統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.6.8-14 mean PAP（mmHg）の投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間		
											下限	上限	
mean PAP	測定値	投与前	-	17	38.1	9.3	26	32.0	36.0	41.0	56	33.3	42.8
(mmHg)		12週時	治験薬 投与前	17	34.1	9.8	14	30.0	31.0	43.0	51	29.0	39.1
		(V8)	投与後 15分	17	30.5	10.1	13	25.0	28.0	42.0	45	25.3	35.7
			投与後 30分	17	30.1	10.3	13	24.0	28.0	40.0	48	24.8	35.4
			投与後 最良値	17	29.8	9.9	13	24.0	28.0	40.0	45	24.7	34.9
		変化量	12週時	治験薬 投与前	17	-4.0	6.1	-13	-9.0	-3.0	-2.0	8	-7.1
	(V8)	投与後 15分	17	-7.5	7.2	-21	-12.0	-9.0	-3.0	6	-11.2	-3.8	
		投与後 30分	17	-7.9	6.7	-22	-13.0	-8.0	-5.0	4	-11.4	-4.5	
		投与後 最良値	17	-8.3	6.8	-22	-13.0	-9.0	-5.0	4	-11.8	-4.8	
		変化率	12週時	治験薬 投与前	17	-10.06	18.54	-48.1	-22.50	-8.11	-4.44	22.2	-19.59
	(%)	(V8)	投与後 15分	17	-19.55	20.96	-60.0	-31.25	-17.31	-10.00	19.2	-30.33	-8.77
			投与後 30分	17	-21.00	19.77	-62.9	-31.25	-17.31	-12.20	15.4	-31.16	-10.83
			投与後 最良値	17	-21.74	19.71	-62.9	-31.25	-19.64	-13.51	15.4	-31.88	-11.61

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-4 を改変

2.7.6.8.2.2.2.1.4 12 週時における CO および CI の投与前からの変化率および変化量

FAS（主要期）における CO および CI の投与前および 12 週時の値、ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量を表 2.7.6.8-15 に示した。

FAS（主要期）において、投与前の CO および CI（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、CO が 4.328 ± 1.215 L/min [3.703, 4.952 L/min]、CI が 2.627 ± 0.629 L/min/m² [2.304, 2.951 L/min/m²] であった。12 週時における CO および CI の投与前からの変化率および変化量の最良値（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は、CO がそれぞれ $18.30 \pm 20.04\%$ [8.00, 28.60%] および 0.782 ± 1.044 L/min [0.245, 1.319 L/min]、CI がそれぞれ $17.77 \pm 20.32\%$ [7.32, 28.22%] および 0.457 ± 0.616 L/min/m² [0.140, 0.774 L/min/m²] であった。変化率および変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な増加が認められた。また、最良値のみならず、12 週時の投与後 15 分および 30 分においても同様に、統計学的に有意な増加が認められた。なお、12 週時の治験薬投与前においては、変化率および変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化率および変化量ともに、平均値および中央値は、いずれも 0 を上回った。

表 2.7.6.8-15 CO (L/min) および CI (L/min/m²) の投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
												下限	上限
CO	測定値	投与前	-	17	4.328	1.215	2.38	3.270	4.270	5.240	7.04	3.703	4.952
(L/min)		12週時	治験薬 投与前	17	4.620	1.306	2.50	3.830	4.330	5.580	6.79	3.949	5.291
		(V8)	投与後 15分	17	4.918	1.646	2.78	3.860	4.800	5.460	9.02	4.071	5.764
			投与後 30分	17	4.975	1.545	2.80	3.920	4.730	5.930	8.37	4.181	5.770
			投与後 最良値	17	5.109	1.710	2.80	3.920	5.020	5.930	9.02	4.230	5.988
変化量	12週時	治験薬 投与前	17	0.292	0.728	-1.21	-0.010	0.200	0.600	2.04	-0.082	0.667	
		(V8)	投与後 15分	17	0.590	1.086	-1.58	0.030	0.630	0.770	3.18	0.032	1.148
			投与後 30分	17	0.648	0.898	-0.73	0.070	0.680	0.940	2.95	0.186	1.109
			投与後 最良値	17	0.782	1.044	-0.73	0.070	0.690	0.940	3.18	0.245	1.319
変化率	12週時	治験薬 投与前	17	7.54	15.89	-17.2	-0.18	3.92	14.89	45.1	-0.62	15.71	
		(V8)	投与後 15分	17	14.03	19.89	-22.4	0.78	16.85	23.55	54.5	3.81	24.26
			投与後 30分	17	15.66	18.41	-16.0	1.25	18.14	27.05	54.4	6.20	25.13
			投与後 最良値	17	18.30	20.04	-10.4	1.49	18.14	27.05	54.5	8.00	28.60

表 2.7.6.8-15 CO (L/min) および CI (L/min/m²) の投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量 (続き)

解析対象 : FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
											下限	上限
CI	測定値	投与前	-	17	2.627	0.629	1.57	2.190	2.570	3.000	3.82	2.304 2.951
(L/min/m ²)	12週時	治験薬 投与前	17	2.804	0.769	1.74	2.280	2.700	3.080	4.40	2.408	3.199
		(V8) 投与後 15分	17	2.967	0.877	1.99	2.390	2.620	3.200	5.28	2.516	3.418
		投与後 30分	17	3.014	0.900	2.02	2.340	2.650	3.380	5.72	2.551	3.476
		投与後 最良値	17	3.084	0.936	2.02	2.450	2.650	3.440	5.72	2.603	3.565
		変化量	12週時	治験薬 投与前	17	0.176	0.472	-0.74	0.030	0.110	0.360	1.40 -0.066 0.419
	(V8)	投与後 15分	17	0.340	0.617	-0.94	-0.020	0.350	0.480	1.52	0.023	0.657
		投与後 30分	17	0.386	0.576	-0.51	0.030	0.380	0.620	1.96	0.090	0.683
		投与後 最良値	17	0.457	0.616	-0.49	0.030	0.430	0.620	1.96	0.140	0.774
		変化率	12週時	治験薬 投与前	17	7.12	16.49	-19.4	0.89	4.11	13.95	46.7 -1.36 15.60
	(%)	(V8) 投与後 15分	17	13.58	20.17	-24.6	-0.90	15.42	22.64	54.1	3.21	23.95
		投与後 30分	17	15.18	18.68	-17.9	1.36	16.30	25.97	52.1	5.58	24.78
		投与後 最良値	17	17.77	20.32	-12.8	1.36	18.09	25.97	54.1	7.32	28.22

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-5

2.7.6.8.2.2.1.5 12 週時におけるその他の血行動態パラメータの投与前からの変化率および変化量

FAS (主要期) における SVR、SVRI、PAWP、mean RAP および SvO₂ の投与前および 12 週時の値、ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量を表 2.7.6.8-16 に示した。

FAS (主要期) において、投与前の SVR および SVRI (平均値 ± 標準偏差 [両側 95% 信頼区間]) は、SVR が 20.826 ± 5.879 Wood 単位 [17.804, 23.849 Wood 単位]、SVRI が 33.700 ± 8.481 Wood 単位・m² [29.339, 38.061 Wood 単位・m²] であった。12 週時における SVR および SVRI の投与前からの変化率および変化量の最良値 (平均値 ± 標準偏差 [両側 95% 信頼区間]) は、SVR がそれぞれ -15.34 ± 23.97% [-27.66, -3.01%] および -3.321 ± 4.393 Wood 単位 [-5.579, -1.062 Wood 単位]、SVRI が -14.83 ± 24.37% [-27.36, -2.30%] および -5.323 ± 7.347 Wood 単位・m² [-9.100, -1.546 Wood 単位・m²] であった。変化率および変化量ともに、平均値の両側 95% 信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。また、最良

値のみならず、12 週時の投与後 15 分および 30 分においても同様に、統計学的に有意な低下が認められた。

12 週時における PAWP、mean RAP および SvO₂ (平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、最良値の変化率および変化量ともに、平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 2.7.6.8-16 その他の血行動態パラメータの投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
											下限	上限
SVR	測定値	投与前	-	17	20.826	5.879	10.51	17.180	20.700	25.590	31.10	17.804 23.849
(Wood単位)	12週時	治験薬 投与前	17	19.502	6.152	11.99	13.280	19.010	23.400	32.93	16.339	22.665
		(V8) 投与後 15分	17	17.799	6.450	8.20	12.350	15.760	22.700	29.62	14.483	21.116
		投与後 30分	17	17.669	6.184	8.28	12.300	16.460	22.190	28.69	14.489	20.848
		投与後 最良値	17	17.506	6.356	8.20	12.300	15.760	22.190	28.69	14.238	20.774
	変化量	12週時 治験薬 投与前	17	-1.324	4.065	-9.77	-4.230	-2.100	1.830	6.77	-3.414	0.766
		(V8) 投与後 15分	17	-3.027	4.371	-9.41	-6.110	-3.910	-1.480	5.49	-5.275	-0.780
		投与後 30分	17	-3.158	4.341	-9.46	-6.420	-4.160	-1.480	5.34	-5.389	-0.926
		投与後 最良値	17	-3.321	4.393	-9.46	-7.000	-4.160	-2.180	5.34	-5.579	-1.062
	変化率	12週時 治験薬 投与前	17	-4.86	21.52	-44.9	-17.42	-9.44	5.96	38.4	-15.93	6.21
		(%) (V8) 投与後 15分	17	-13.87	24.30	-47.9	-31.53	-15.20	-4.76	34.7	-26.36	-1.38
		投与後 30分	17	-14.30	23.30	-46.2	-30.97	-16.26	-7.75	30.3	-26.28	-2.33
		投与後 最良値	17	-15.34	23.97	-47.9	-31.80	-16.26	-7.75	30.3	-27.66	-3.01

表 2.7.6.8-16 その他の血行動態パラメータの投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
											下限	上限
SVRI	測定値	投与前	-	17	33.700	8.481	19.37	27.670	32.780	40.180	46.50	29.339 38.061
(Wood 単位・m ²)	12週時	治験薬 投与前	17	31.671	8.694	17.88	23.890	34.360	37.780	45.49	27.200	36.141
		投与後 15分	17	28.822	9.503	13.57	20.940	32.320	34.340	46.05	23.937	33.708
		投与後 30分	17	28.684	9.168	12.12	21.200	32.330	33.640	45.98	23.970	33.397
		投与後 最良値	17	28.377	9.440	12.12	20.940	32.320	33.640	45.98	23.524	33.231
	変化量	12週時 治験薬 投与前	17	-2.029	6.491	-14.90	-6.610	-2.730	2.770	9.25	-5.367	1.308
		(V8) 投与後 15分	17	-4.878	7.386	-17.11	-9.840	-5.860	-1.760	7.57	-8.675	-1.080
		投与後 30分	17	-5.016	7.118	-14.60	-9.910	-6.540	-2.190	7.50	-8.676	-1.357
		投与後 最良値	17	-5.323	7.347	-17.11	-9.990	-6.540	-2.950	7.50	-9.100	-1.546
	変化率	12週時 治験薬 投与前	17	-4.30	21.97	-45.5	-17.42	-10.43	6.48	39.1	-15.60	6.99
		(%) (V8) 投与後 15分	17	-13.37	24.75	-47.8	-31.82	-14.52	-4.12	38.6	-26.09	-0.64
		投与後 30分	17	-13.80	23.69	-45.3	-30.88	-16.32	-6.91	32.3	-25.98	-1.62
		投与後 最良値	17	-14.83	24.37	-47.8	-32.05	-16.32	-6.91	32.3	-27.36	-2.30

表 2.7.6.8-16 その他の血行動態パラメータの投与前および12週時の値、
ならびに12週時における投与前からの変化率および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間		
											下限	上限	
PAWP	測定値	投与前	-	17	7.8	3.7	3	5.0	7.0	11.0	14	5.9	9.7
(mmHg)		12週時	治験薬 投与前	17	8.8	4.1	2	6.0	9.0	12.0	17	6.7	11.0
		(V8)	投与後 15分	17	9.4	4.2	2	7.0	9.0	12.0	17	7.2	11.5
			投与後 30分	17	8.9	3.9	2	7.0	9.0	12.0	16	6.9	10.9
			投与後 最良値	17	8.5	4.0	2	6.0	8.0	12.0	16	6.5	10.6
	変化量	12週時	治験薬 投与前	17	1.0	3.6	-6	0.0	1.0	4.0	6	-0.8	2.8
		(V8)	投与後 15分	17	1.5	3.7	-6	-1.0	3.0	4.0	9	-0.4	3.5
			投与後 30分	17	1.1	4.0	-6	-1.0	2.0	4.0	9	-1.0	3.1
			投与後 最良値	17	0.7	3.9	-6	-1.0	1.0	3.0	9	-1.3	2.7
	変化率	12週時	治験薬 投与前	17	26.05	59.64	-75.0	0.00	9.09	100.00	125.0	-4.61	56.72
		(V8)	投与後 15分	17	36.03	65.60	-75.0	-10.00	30.00	75.00	166.7	2.30	69.76
			投与後 30分	17	31.48	64.84	-75.0	-10.00	25.00	66.67	150.0	-1.86	64.82
			投与後 最良値	17	24.16	60.85	-75.0	-10.00	16.67	66.67	150.0	-7.12	55.45

表 2.7.6.8-16 その他の血行動態パラメータの投与前および12週時の値、
ならびに12週時における投与前からの変化率および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
												下限	上限
mean RAP	測定値	投与前	-	17	4.8	2.8	0	4.0	4.0	7.0	10	3.4	6.3
(mmHg)		12週時	治験薬 投与前	17	5.0	3.5	1	2.0	4.0	8.0	12	3.2	6.8
		(V8)	投与後 15分	17	4.5	3.1	0	2.0	4.0	7.0	11	2.9	6.0
			投与後 30分	17	4.8	3.3	0	2.0	4.0	8.0	12	3.1	6.4
			投与後 最良値	17	4.4	3.0	0	2.0	4.0	7.0	11	2.8	6.0
変化量	12週時	治験薬 投与前	17	0.2	3.0	-5	-1.0	0.0	2.0	6	-1.4	1.7	
		(V8)	投与後 15分	17	-0.4	2.5	-6	-2.0	0.0	1.0	4	-1.6	0.9
			投与後 30分	17	-0.1	2.7	-6	-2.0	0.0	1.0	5	-1.4	1.3
			投与後 最良値	17	-0.4	2.5	-6	-2.0	0.0	1.0	4	-1.7	0.9
変化率	12週時	治験薬 投与前	15	10.86	82.73	-83.3	-50.00	0.00	20.00	200.0	-34.96	56.67	
		(V8)	投与後 15分	15	0.79	56.80	-100.0	-42.86	0.00	25.00	100.0	-30.67	32.24
			投与後 30分	15	5.62	61.96	-100.0	-42.86	0.00	25.00	125.0	-28.69	39.93
			投与後 最良値	15	-0.33	56.98	-100.0	-42.86	0.00	25.00	100.0	-31.88	31.23

表 2.7.6.8-16 その他の血行動態パラメータの投与前および 12 週時の値、
ならびに 12 週時における投与前からの変化率および変化量（続き）

解析対象：FAS(主要期)

評価項目	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間		
											下限	上限	
SvO ₂ (%)	測定値	投与前	-	17	69.71	4.84	60.6	67.60	69.50	73.20	76.7	67.22	72.20
		(V8)	12週時 投与後 15分	17	71.22	5.31	60.6	67.20	73.20	75.60	77.4	68.49	73.95
			投与後 30分	17	71.26	5.64	60.4	67.80	71.50	75.20	80.4	68.36	74.16
			投与後 最良値	17	69.98	5.79	61.3	64.50	70.30	75.30	79.0	67.01	72.96
			投与後 最良値	17	71.52	5.51	61.3	68.30	71.50	75.30	80.4	68.69	74.36
	変化量	12週時 投与後 15分	17	1.52	3.81	-2.6	-1.30	0.00	3.70	9.3	-0.44	3.48	
		投与後 30分	17	1.55	4.04	-4.3	-1.90	1.70	3.90	8.8	-0.52	3.63	
		投与後 最良値	17	0.28	4.31	-5.1	-3.70	-0.70	2.70	9.0	-1.94	2.49	
		投与後 最良値	17	1.82	4.03	-4.3	-0.70	1.70	3.90	9.0	-0.25	3.89	
	変化率 (%)	12週時 投与後 15分	17	2.28	5.56	-3.8	-1.69	0.00	5.85	13.7	-0.58	5.13	
		投与後 30分	17	2.31	5.84	-5.7	-2.90	2.44	5.24	12.7	-0.69	5.31	
		投与後 最良値	17	0.48	6.24	-7.5	-5.47	-0.99	3.95	13.6	-2.73	3.69	
		投与後 最良値	17	2.70	5.83	-5.7	-0.99	2.44	5.24	13.6	-0.29	5.70	

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-6

2.7.6.8.2.2.2.2 開始時、6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量

FAS（主要期）におけるピーク時 6 分間歩行距離の各評価時点での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-17 に示した。また、FAS（継続期 I）におけるピーク時 6 分間歩行距離の各評価時点での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-18 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における 6 分間歩行距離の平均値 ± 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] は 487.8 ± 112.4 m [430.0, 545.6 m] であり、中央値は 525.0 m であった。開始時（初回投与後、以下同様）、6 週時および 12 週時における投与前からの変化量の平均値 ± 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] は、それぞれ 6.8 ± 22.0 m [-4.5, 18.1 m]、 19.4 ± 25.8 m [6.1, 32.6 m] および 24.8 ± 34.2 m [7.2, 42.3 m] であり、中央値はそれぞれ 8.0 m、20.0 m および 34.0 m であった。変化量の平均値の両側 95% 信頼区間における下限値は、6 週時および 12 週時において 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められた。なお、開始時においては、変化量の平均値の両側 95% 信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は、いずれも 0 を上回った。

FAS（継続期 I）において、投与前における 6 分間歩行距離の平均値 ± 標準偏差は 495.4 ± 111.5 m であり、中央値は 526.0 m であった。24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における投与前からの変化量の平均値 ± 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] は、それぞれ 28.1 ± 30.7 m [11.1, 45.1 m]、 28.2 ± 47.6 m [0.7, 55.7 m]、 43.4 ± 51.8 m [14.7, 72.1 m] および 36.3 ± 55.0 m [7.0, 65.6 m] であり、中央値はそれぞれ 29.0 m、29.5 m、42.0 m および 39.0 m であった。いずれの評価時期においても、12 週時と同様に変化量の平均値の両側 95% 信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められた。

表 2.7.6.8-17 主要期におけるピーク時 6 分間歩行距離（m）および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

6分間歩行距離 (ピーク時)	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値 (m)	投与前	17	487.8	112.4	253	422.0	525.0	554.0	625	430.0	545.6
	開始時(V2)	17	494.6	120.9	200	420.0	551.0	565.0	621	432.4	556.8
	6週時(V6)	17	507.2	113.3	262	439.0	537.0	599.0	631	448.9	565.4
	12週時(V8)	17	512.6	116.5	232	456.0	534.0	604.0	654	452.7	572.5
変化量 (m)	開始時(V2)	17	6.8	22.0	-53	-4.0	8.0	18.0	42	-4.5	18.1
	6週時(V6)	17	19.4	25.8	-39	9.0	20.0	34.0	73	6.1	32.6
	12週時(V8)	17	24.8	34.2	-50	20.0	34.0	39.0	84	7.2	42.3

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-7

表 2.7.6.8-18 継続期 I におけるピーク時 6 分間歩行距離 (m) および投与前からの変化量

解析対象：FAS(継続期I)

6分間歩行距離 (ピーク時)	評価時期	例数 ^a	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値 (m)	投与前	16	495.4	111.5	253	466.0	526.0	567.0	625	435.9	554.8
	24週時(V11)	15	519.8	124.7	248	414.0	566.0	617.0	660	450.7	588.9
	32週時(V13)	14	518.4	114.9	257	432.0	548.0	619.0	641	452.1	584.8
	40週時(V15)	15	535.8	125.4	220	442.0	572.0	640.0	657	466.3	605.3
	52週時(V18)	16	531.7	123.1	208	451.0	566.0	626.5	666	466.1	597.3
変化量 (m)	24週時(V11)	15	28.1	30.7	-38	8.0	29.0	47.0	90	11.1	45.1
	32週時(V13)	14	28.2	47.6	-44	3.0	29.5	56.0	120	0.7	55.7
	40週時(V15)	15	43.4	51.8	-37	15.0	42.0	101.0	126	14.7	72.1
	52週時(V18)	16	36.3	55.0	-90	17.0	39.0	77.5	125	7.0	65.6

a：FAS（継続期 I）の 16 例のうち、24 週時は 1 例が欠測、32 週時は 2 例が欠測、40 週時は 1 例が欠測であった。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-8

2.7.6.8.2.2.2.3 12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量

FAS（主要期）におけるトラフ時 6 分間歩行距離の測定値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-19 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における 6 分間歩行距離の平均値 ± 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] は 487.8 ± 112.4 m [430.0, 545.6 m] であり、中央値は 525.0 m であった。12 週時におけるトラフ時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量の平均値 ± 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] は 17.8 ± 35.5 m [-0.5, 36.0 m] であり、中央値は 23.0 m であった。変化量の平均値の両側 95% 信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は、いずれも 0 を上回った。

表 2.7.6.8-19 トラフ時 6 分間歩行距離 (m) および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

6分間歩行距離 (トラフ時)	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値 (m)	投与前	17	487.8	112.4	253	422.0	525.0	554.0	625	430.0	545.6
	12週時(V8)	17	505.6	118.6	199	456.0	525.0	589.0	645	444.6	566.6
変化量 (m)	12週時(V8)	17	17.8	35.5	-54	1.0	23.0	35.0	78	-0.5	36.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9

2.7.6.8.2.2.2.4 開始時、6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における Borg 呼吸困難スコアの投与前からの変化量

FAS（主要期）における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後）の各評価時点での値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-20 に、Borg 呼吸困難スコア（トラフ時 6 分間歩行試験実施後）の値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-21 に示した。また、FAS（継続期 I）における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後）の各評価時期での値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-22 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における Borg 呼吸困難スコアの平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間] は 4.85 ± 2.34 [3.65, 6.06] であり、中央値は 4.00 であった。

ピーク時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、開始時、6 週時および 12 週時における投与前からの変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間] はそれぞれ -0.53 ± 0.94 [-1.01, -0.04]、 0.03 ± 1.59 [-0.79, 0.84] および 0.15 ± 1.89 [-0.82, 1.12] であり、中央値はそれぞれ -1.00、0.00 および 0.00 であった。開始時において、変化量の平均値の両側 95% 信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。一方、6 週時および 12 週時においては、開始時と同様の統計学的に有意な変化は認められず、平均値および中央値は、いずれも 0 に近い値であった。

トラフ時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、12 週時における投与前からの変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間] は 0.32 ± 1.83 [-0.62, 1.26] であり、中央値は 0.00 であった。変化量の平均値の両側 95% 信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められず、平均値および中央値は、いずれも 0 に近い値であった。

FAS（継続期 I）において、投与前における Borg 呼吸困難スコアの平均値 $\pm$ 標準偏差は 4.72 ± 2.35 であり、中央値は 4.00 であった。ピーク時 6 分間歩行試験実施後の Borg 呼吸困難スコアについて、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における投与前からの変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間] は、それぞれ 0.30 ± 1.44 [-0.50, 1.10]、 0.46 ± 2.22 [-0.82, 1.75]、 0.70 ± 2.17 [-0.50, 1.90] および 0.41 ± 2.29 [-0.81, 1.63] であり、中央値はいずれも 0.00 であった。いずれの評価時期においても、12 週時と同様に変化量の平均値の両側 95% 信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められず、平均値および中央値は、いずれも 0 に近い値であった。

表 2.7.6.8-20 主要期における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後）
および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

Borg呼吸困難スコア (ピーク時)	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	17	4.85	2.34	0.5	3.00	4.00	7.00	9.0	3.65	6.06
	開始時(V2)	17	4.32	2.02	0.5	3.00	4.00	6.00	8.0	3.28	5.36
	6週時(V6)	17	4.88	2.78	0.0	4.00	5.00	7.00	10.0	3.45	6.31
	12週時(V8)	17	5.00	2.65	1.0	3.00	4.00	7.00	9.0	3.64	6.36
変化量	開始時(V2)	17	-0.53	0.94	-3.0	-1.00	-1.00	0.00	1.0	-1.01	-0.04
	6週時(V6)	17	0.03	1.59	-2.0	-1.00	0.00	1.00	3.0	-0.79	0.84
	12週時(V8)	17	0.15	1.89	-4.0	-1.00	0.00	1.00	5.0	-0.82	1.12

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-10

表 2.7.6.8-21 主要期における Borg 呼吸困難スコア（トラフ時 6 分間歩行試験実施後）
および投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

Borg呼吸困難スコア (トラフ時)	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	17	4.85	2.34	0.5	3.00	4.00	7.00	9.0	3.65	6.06
	12週時(V8)	17	5.18	2.32	2.0	3.00	5.00	7.00	9.0	3.98	6.37
変化量	12週時(V8)	17	0.32	1.83	-4.0	0.00	0.00	2.00	3.0	-0.62	1.26

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11

表 2.7.6.8-22 継続期 I における Borg 呼吸困難スコア（ピーク時 6 分間歩行試験実施後）
および投与前からの変化量

解析対象：FAS(継続期I)

Borg呼吸困難スコア (ピーク時)	評価時期	例数 ^a	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	16	4.72	2.35	0.5	3.00	4.00	7.00	9.0	3.47	5.97
	24週時(V11)	15	4.93	2.25	2.0	3.00	4.00	7.00	9.0	3.69	6.18
	32週時(V13)	14	4.93	2.13	2.0	3.00	4.50	6.00	9.0	3.70	6.16
	40週時(V15)	15	5.27	2.40	2.0	3.00	5.00	7.00	9.0	3.94	6.60
	52週時(V18)	16	5.13	2.66	2.0	2.50	6.00	7.50	9.0	3.71	6.54
変化量	24週時(V11)	15	0.30	1.44	-2.0	0.00	0.00	1.00	4.0	-0.50	1.10
	32週時(V13)	14	0.46	2.22	-4.0	-1.00	0.00	2.00	5.0	-0.82	1.75
	40週時(V15)	15	0.70	2.17	-2.0	-1.00	0.00	3.00	5.0	-0.50	1.90
	52週時(V18)	16	0.41	2.29	-5.0	-1.00	0.00	2.50	4.0	-0.81	1.63

a：FAS（継続期 I）の 16 例のうち、24 週時は 1 例が欠測、32 週時は 2 例が欠測、40 週時は 1 例が欠測であった。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-12

2.7.6.8.2.2.2.5 6 週時、12 週時、24 週時、32 週時、40 週時および 52 週時における WHO 機能分類の投与前からの変化

FAS（主要期）における WHO 機能分類の各評価時点での投与前からの変化を表 2.7.6.8-23 に示した。また、FAS（継続期 I）における WHO 機能分類の各評価時期での投与前からの変化を表 2.7.6.8-24 に示した。

FAS（主要期）において、6 週時では 2 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 1 例であった。12 週時では 4 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。

FAS（継続期 I）において、24 週時では 4 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。32 週時では 5 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 4 例であった。40 週時では 4 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 1 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。52 週時では 5 例に改善が認められ、クラス II からクラス I に改善した被験者が 2 例、クラス III からクラス II に改善した被験者が 3 例であった。

WHO 機能分類が悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.8-23 主要期における WHO 機能分類の投与前からの変化

解析対象：FAS(主要期)

評価時期	WHO機能分類				
	投与後	投与前			
		クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
6週時 (V6)	クラスI	0	1	0	0
	クラスII	0	10	1	0
	クラスIII	0	0	5	0
	クラスIV	0	0	0	0
12週時 (V8)	クラスI	0	1	0	0
	クラスII	0	10	3	0
	クラスIII	0	0	3	0
	クラスIV	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-13

表 2.7.6.8-24 継続期 I における WHO 機能分類の投与前からの変化

解析対象：FAS(継続期I)

評価時期	WHO機能分類				
	投与後	投与前			
		クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
24週時 (V11)	クラスI	0	1	0	0
	クラスII	0	10	3	0
	クラスIII	0	0	2	0
	クラスIV	0	0	0	0
32週時 (V13)	クラスI	0	1	0	0
	クラスII	0	10	4	0
	クラスIII	0	0	1	0
	クラスIV	0	0	0	0
40週時 (V15)	クラスI	0	1	0	0
	クラスII	0	10	3	0
	クラスIII	0	0	2	0
	クラスIV	0	0	0	0
52週時 (V18)	クラスI	0	2	0	0
	クラスII	0	9	3	0
	クラスIII	0	0	2	0
	クラスIV	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-14

2.7.6.8.2.2.2.6 12 週時および 52 週時における MLWHF の投与前からの変化量

FAS（主要期）における MLWHF の値および 12 週時における投与前からの変化量を表 2.7.6.8-25 に示した。また、FAS（継続期 I）における MLWHF の値および 52 週時における投与前からの変化量を表 2.7.6.8-26 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における MLWHF（Global Score）の平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間] は 28.6 ± 19.1 [18.8, 38.5] であり、中央値は 27.0 であった。12 週時における投与前からの変化量の平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間] は -6.6 ± 12.1 [-12.8, -0.4] であり、中央値は -2.0 であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。

FAS（継続期 I）において、投与前における MLWHF（Global Score）の平均値 ± 標準偏差は 26.6 ± 17.6 であり、中央値は 25.5 であった。52 週時における投与前からの変化量の平均値 ± 標準偏差 [両側 95%信頼区間] は -5.8 ± 13.4 [-13.0, 1.3] であり、中央値は -3.0 であった。変化量の平均値の両側 95%信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は 0 を下回った。

表 2.7.6.8-25 MLWHF および 12 週時における投与前からの変化量

解析対象：FAS(主要期)

QOL (MLWHF)	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
											下限	上限
Global Score	測定値	投与前	17	28.6	19.1	5	8.0	27.0	40.0	62	18.8	38.5
		12週時(V8)	17	22.1	15.5	4	9.0	20.0	23.0	53	14.1	30.0
	変化量	12週時(V8)	17	-6.6	12.1	-39	-14.0	-2.0	0.0	12	-12.8	-0.4
Physical Score	測定値	投与前	17	13.5	9.2	0	4.0	15.0	20.0	27	8.8	18.2
		12週時(V8)	17	11.2	8.0	2	6.0	9.0	12.0	31	7.1	15.3
	変化量	12週時(V8)	17	-2.3	5.8	-18	-5.0	-2.0	2.0	6	-5.3	0.7
Emotional Score	測定値	投与前	17	8.2	7.1	0	2.0	6.0	12.0	22	4.5	11.8
		12週時(V8)	17	5.7	5.2	0	2.0	4.0	9.0	17	3.0	8.4
	変化量	12週時(V8)	17	-2.5	5.0	-16	-5.0	0.0	1.0	4	-5.1	0.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-15

表 2.7.6.8-26 MLWHF および 52 週時における投与前からの変化量

解析対象：FAS(継続期I)

QOL (MLWHF)	分類	評価時期	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	25% 点	中央 値	75% 点	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間	
											下限	上限
Global Score	測定値	投与前	16	26.6	17.6	5	8.0	25.5	38.5	58	17.2	36.0
		52週時(V18)	16	20.8	17.5	0	8.5	16.0	31.0	67	11.4	30.1
	変化量	52週時(V18)	16	-5.8	13.4	-32	-16.5	-3.0	4.0	15	-13.0	1.3
Physical Score	測定値	投与前	16	12.7	8.8	0	4.0	14.0	20.0	26	8.0	17.4
		52週時(V18)	16	10.2	8.4	0	5.0	8.0	14.0	32	5.7	14.7
	変化量	52週時(V18)	16	-2.5	6.1	-13	-6.0	-3.0	2.5	7	-5.7	0.7
Emotional Score	測定値	投与前	16	7.3	6.3	0	2.0	6.0	11.0	22	3.9	10.7
		52週時(V18)	16	5.6	5.0	0	1.0	4.0	9.5	15	2.9	8.2
	変化量	52週時(V18)	16	-1.8	4.9	-17	-3.0	-1.0	1.0	4	-4.4	0.9

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-16

2.7.6.8.2.2.2.7 6 週時、12 週時および 52 週時における NT-proBNP 濃度の投与前からの変化量

FAS（主要期）における NT-proBNP 濃度の各評価時点での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-27 に示した。また、FAS（継続期 I）における NT-proBNP 濃度の各評価時期での測定値および投与前からの変化量を表 2.7.6.8-28 に示した。

FAS（主要期）において、投与前における NT-proBNP 濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] は 144.1 ± 213.3 pg/mL [34.4, 253.8 pg/mL] であり、中央値は 91.0 pg/mL であった。

6 週時および 12 週時における投与前からの変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] はそれぞれ -34.6 ± 100.0 pg/mL [-86.0, 16.8 pg/mL] および -35.5 ± 165.5 pg/mL [-120.6, 49.6 pg/mL] であり、中央値はそれぞれ -15.0 pg/mL および -22.0 pg/mL であった。変化量の平均値の両側 95% 信頼区間は、いずれの時点においても 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は、いずれも 0 を下回った。

FAS（継続期 I）において、投与前における NT-proBNP 濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差は 149.4 ± 219.1 pg/mL であり、中央値は 94.5 pg/mL であった。52 週時における投与前からの変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95% 信頼区間] は -77.1 ± 194.1 pg/mL [-180.6, 26.3 pg/mL] であり、中央値は -16.0 pg/mL であった。変化量の平均値の両側 95% 信頼区間は 0 を跨ぎ、統計学的に有意な変化は認められなかったものの、変化量の平均値および中央値は 0 を下回った。

表 2.7.6.8-27 主要期における NT-proBNP 濃度 (pg/mL) および投与前からの変化量

解析対象 : FAS(主要期)

NT-proBNP 濃度 (pg/mL)	評価時期	例数	平均値	標準 偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	17	144.1	213.3	16	34.0	91.0	171.0	916	34.4	253.8
	6週時 (V6)	17	109.5	125.2	11	30.0	90.0	148.0	543	45.1	173.8
	12週時 (V8)	17	108.6	103.4	5	44.0	65.0	132.0	330	55.5	161.8
変化量	6週時 (V6)	17	-34.6	100.0	-373	-22.0	-15.0	9.0	81	-86.0	16.8
	12週時 (V8)	17	-35.5	165.5	-611	-39.0	-22.0	28.0	188	-120.6	49.6

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-17

表 2.7.6.8-28 継続期 I における NT-proBNP 濃度 (pg/mL) および投与前からの変化量
解析対象 : FAS(継続期I)

NT-proBNP 濃度 (pg/mL)	評価時期	例数	平均値	標準 偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
										下限	上限
測定値	投与前	16	149.4	219.1	16	32.0	94.5	178.0	916	32.7	266.2
	52週時 (V18)	16	72.3	63.2	5	25.0	37.0	132.0	190	38.6	106.0
変化量	52週時 (V18)	16	-77.1	194.1	-763	-82.0	-16.0	16.5	47	-180.6	26.3

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-18

2.7.6.8.2.2.2.8 臨床症状悪化までの時間

FAS (主要期) における臨床症状の悪化の集計結果を表 2.7.6.8-29 に示した。

主要期に臨床症状悪化 (表 2.7.6.8-1 「統計手法」参照) が認められた被験者はいなかった。

継続期 I では、2 例 (12.5%) の被験者で臨床症状悪化 (いずれも治療強化のため継続期 I 開始日にタダラフィルが追加された) が認められた。52 週時までに臨床症状悪化が認められずに試験を継続した被験者は 14 例 (87.5%) であった。

表 2.7.6.8-29 臨床症状悪化の発現状況

解析対象 : FAS(主要期)

イベントの種類	評価時期	例数	臨床症状 の悪化 例数	臨床症状 の悪化率 (%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
死亡	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	0	0.0	0.0	20.6
肺移植を必要とするPAHの悪化	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	0	0.0	0.0	20.6
PAHの悪化のための入院	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	0	0.0	0.0	20.6
PAHに対する治療の追加	主要期	17	0	0.0	0.0	19.5
	継続期I	16	2	12.5	1.6	38.3

Source : 資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-19

2.7.6.8.2.3 安全性

2.7.6.8.2.3.1 治験薬の曝露状況

安全性解析集団（主要期）において、主要期の治験薬の投与期間の平均値 $\pm$ 標準偏差は 85.3 ± 2.5 日であり、中央値は 85.0 日、最大値は 91 日であった。

安全性解析対象集団（継続期 I）において、主要期および継続期 I の治験薬の投与期間の平均値 $\pm$ 標準偏差は 363.9 ± 6.6 日であり、中央値は 364.5 日、最大値は 377 日であった。

安全性解析集団（主要期）における 12 週時の治験薬の 1 回あたりの投与量（中央値）は $54 \mu\text{g}$ （9 吸入）であった。主要期に治験薬の 1 回あたりの投与量を $54 \mu\text{g}$ （9 吸入）まで増量した被験者の割合は 76.5%（13/17 例）であり、 $54 \mu\text{g}$ （9 吸入）までの増量に要した日数の平均値 $\pm$ 標準偏差は、 31.4 ± 19.0 日であった。

安全性解析集団（継続期 I）における 52 週時の治験薬の 1 回あたりの投与量（中央値）は $54 \mu\text{g}$ （9 吸入）であった。安全性解析集団（継続期 I）において、治験薬の 1 回あたりの投与量を $54 \mu\text{g}$ （9 吸入）まで増量した被験者の割合は 87.5%（14/16 例）であり、 $54 \mu\text{g}$ （9 吸入）までの増量に要した日数の平均値 $\pm$ 標準偏差は、 37.1 ± 28.0 日であった。

2.7.6.8.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.8-30 に示した。

全体（主要期および継続期 I）において、全例に有害事象および副作用が認められた。重篤な有害事象は 1 例に認められ（肺炎および肺血栓症）、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（2.7.6.8.2.3.6.2 項参照）。死亡に関する有害事象および重度の有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例に認められ（咳嗽および咽喉刺激感）、副作用と判断された（2.7.6.8.2.3.7.1 項参照）。

表 2.7.6.8-30 有害事象の簡潔な要約（主要期および継続期 I）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

	主要期 (17例)		継続期I (16例)		全体 (17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	17	(100.0)	13	(81.3)	17	(100.0)
副作用	17	(100.0)	3	(18.8)	17	(100.0)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
投与中止に至った副作用	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-1

2.7.6.8.2.3.3 比較的良好に見られる有害事象

安全性解析対象集団（主要期）における主要期および継続期 I の有害事象の集計結果を表 2.7.6.8-31 に示した。

全体（主要期および継続期 I）において、2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（10 例 [58.8%]）、咳嗽（8 例 [47.1%]）、発熱（6 例 [35.3%]）、ほてり、咽喉刺激感および下痢（各 5 例 [29.4%]）、上咽頭炎（4 例 [23.5%]）、頭部不快感、浮動性めまい、動悸、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、悪心および血圧低下（各 3 例 [17.6%]）、上気道感染、鉄欠乏性貧血、嘔吐、発疹、蕁麻疹、筋肉痛、胸痛、注射部位疼痛および血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 2 例 [11.8%]）であった。

表 2.7.6.8-31 有害事象の集計（主要期および継続期 I）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	17	(100.0)	13	(81.3)	17	(100.0)
感染症および寄生虫症	6	(35.3)	4	(25.0)	8	(47.1)
上咽頭炎	4	(23.5)	2	(12.5)	4	(23.5)
上気道感染	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
気管支炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
結膜炎	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
インフルエンザ	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
歯冠周囲炎	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
咽頭炎	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
肺炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
血液およびリンパ系障害	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
鉄欠乏性貧血	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
肥満	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
神経系障害	13	(76.5)	4	(25.0)	13	(76.5)
頭痛	9	(52.9)	2	(12.5)	10	(58.8)
頭部不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
浮動性めまい	2	(11.8)	2	(12.5)	3	(17.6)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
眼障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
心臓障害	3	(17.6)	2	(12.5)	4	(23.5)
動悸	1	(5.9)	2	(12.5)	3	(17.6)
心不全	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
心房細動	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
血管障害	3	(17.6)	2	(12.5)	5	(29.4)
ほてり	3	(17.6)	2	(12.5)	5	(29.4)
潮紅	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(88.2)	2	(12.5)	15	(88.2)
咳嗽	8	(47.1)	0	(0.0)	8	(47.1)
咽喉刺激感	5	(29.4)	0	(0.0)	5	(29.4)
口腔咽頭不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
口腔咽頭痛	2	(11.8)	1	(6.3)	3	(17.6)
喀血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
鼻閉	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
肺出血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
喘息	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
肺血栓症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)

表 2.7.6.8-31 有害事象の集計（主要期および継続期I）（続き）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
胃腸障害	4	(23.5)	6	(37.5)	8	(47.1)
下痢	1	(5.9)	4	(25.0)	5	(29.4)
悪心	3	(17.6)	1	(6.3)	3	(17.6)
嘔吐	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
腹痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
口腔内不快感	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
軟便	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
便秘	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.9)	5	(31.3)	6	(35.3)
発疹	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
蕁麻疹	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
筋骨格系および結合組織障害	3	(17.6)	4	(25.0)	6	(35.3)
筋肉痛	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
関節痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
顎痛	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
背部痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
四肢痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
尺骨突き上げ症候群	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
生殖系および乳房障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
子宮ポリープ	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(23.5)	6	(37.5)	9	(52.9)
発熱	1	(5.9)	5	(31.3)	6	(35.3)
胸痛	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
無力症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
臨床検査	4	(23.5)	1	(6.3)	5	(29.4)
血圧低下	2	(11.8)	1	(6.3)	3	(17.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
ワクチン接種合併症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
挫傷	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-2

2.7.6.8.2.3.4 比較的良好に見られる副作用

安全性解析対象集団（主要期）における主要期および継続期 I に発現した副作用の集計結果を表 2.7.6.8-32 に示した。

全体(主要期および継続期 I)において、2 例以上に認められた副作用は、頭痛(10 例[58.8%])、咳嗽(8 例 [47.1%])、咽喉刺激感(5 例 [29.4%])、ほてり(4 例 [23.5%])、頭部不快感、口腔咽頭不快感および悪心(各 3 例 [17.6%])、浮動性めまい、動悸、口腔咽頭痛、下痢、発熱および血圧低下(各 2 例 [11.8%])であった。

表 2.7.6.8-32 副作用の集計（主要期および継続期 I）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	17	(100.0)	3	(18.8)	17	(100.0)
血液およびリンパ系障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
鉄欠乏性貧血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
神経系障害	13	(76.5)	2	(12.5)	13	(76.5)
頭痛	9	(52.9)	2	(12.5)	10	(58.8)
頭部不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
浮動性めまい	2	(11.8)	1	(6.3)	2	(11.8)
心臓障害	2	(11.8)	1	(6.3)	2	(11.8)
動悸	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
心不全	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
血管障害	3	(17.6)	1	(6.3)	4	(23.5)
ほてり	3	(17.6)	1	(6.3)	4	(23.5)
潮紅	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(82.4)	0	(0.0)	14	(82.4)
咳嗽	8	(47.1)	0	(0.0)	8	(47.1)
咽喉刺激感	5	(29.4)	0	(0.0)	5	(29.4)
口腔咽頭不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
口腔咽頭痛	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
咯血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
鼻閉	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
肺出血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胃腸障害	4	(23.5)	2	(12.5)	4	(23.5)
下痢	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
悪心	3	(17.6)	1	(6.3)	3	(17.6)
嘔吐	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
腹痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
口腔内不快感	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
軟便	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
筋骨格系および結合組織障害	2	(11.8)	1	(6.3)	2	(11.8)
関節痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
顎痛	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(17.6)	2	(12.5)	4	(23.5)
発熱	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
胸痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
無力症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
臨床検査	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
血圧低下	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-3

2.7.6.8.2.3.5 重症度別の有害事象

主要期および継続期 I において重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、3 例に認められた（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [1 例]、発熱 [1 例]、喘息、肺炎、胃腸炎、肺血栓症およびほてり [1 例]）。その他の有害事象はいずれも軽度であった。中等度の有害事象について、肺炎および肺血栓症は、重篤な有害事象であり、2.7.6.8.2.3.6.2 項に後述した。また、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、臨床検査値に関連する有害事象であり、2.7.6.8.2.3.8 項に後述した。その他の発熱、喘息、胃腸炎については、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、非重篤で治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。ほてりについては、副作用と判断されたものの、非重篤で治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、カットオフ時点（20 年 月 日）で未回復であった。

2.7.6.8.2.3.6 死亡、重篤な有害事象

2.7.6.8.2.3.6.1 死亡

死亡例は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.6.2 その他の重篤な有害事象

主要期および継続期 I において、重篤な有害事象は 1 例（肺炎および肺血栓症）に認められた。肺炎（医師記載名：肺炎）は、治験薬投与 296 日目に発現し（臨床検査で白血球数増加 [$13.24 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、基準値上限： $9.00 \times 10^3/\mu\text{L}$] ならびに胸部コンピュータ断層撮影ですりガラス影および肺炎像を認めたことにより診断）、発現当日に治療のため入院を要したことにより重篤と判断された。同日に、胃腸炎および急性腎障害も発現し、これらの一連の有害事象の症状として、呼吸苦、嘔吐、下痢、一時的な酸素飽和度低下、脱水および腎機能の軽度低下が認められた。治験薬は、肺炎の発現から 14 日間投与を中断したのち再開した。アジスロマイシン水和物、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムおよび酸素が投与され、肺炎は、発現から 22 日目に回復した。治験薬との因果関係は、抗生物質の投与により改善したこと、治験薬の投与再開後も再燃を認めなかったことを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。肺血栓症（医師記載名：肺血栓症の悪化）は、治験薬投与 296 日目に発現し（治験薬投与 303 日目の胸部造影コンピュータ断層撮影で右肺動脈に器質化血栓を認めたことにより診断）、肺炎が改善傾向にもかかわらず労作時の息切れを認め、治療のための入院期間の延長を要したことにより、発現から 13 日目に重篤と判断された。本被験者は、肺血栓症の合併症を有していた。治験薬の投与中止には至らず、ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウムおよび酸素が投与され、転帰は軽快であった。治験薬との因果関係は、画像検査等により、肺血栓症は治験参加前から認められていたこと、肺動脈拡張に伴う二次性血栓と考えられることを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。

継続期 II において、重篤な有害事象は 2 例に認められた。認められた重篤な有害事象は、大腸ポリープおよび虫垂炎（各 1 例）であった。大腸ポリープ（医師記載名：大腸ポリープ）は、治験薬投与 564 日目に発現し（治験薬投与開始から約 16 ヶ月後の健康診断で便潜血陽性

であり、治験薬投与開始から約 19 ヶ月後〔治験薬投与 564 日目〕に下部消化管内視鏡検査を施行し確定診断)、発現から 15 日目に治療のため入院を要したことにより重篤と判断された。治験薬との因果関係は、本被験者は一般的に大腸ポリープの罹患率が高いとされる 40 歳代かつ男性であること、治験薬の薬理作用(血管拡張作用および血小板凝集抑制作用)は本事象に関連がないと考えられることを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。中等度で、治験薬の投与中止には至らず、コールドスネアポリペクトミーにより、発現から 18 日目に回復した。虫垂炎(医師記載名:急性虫垂炎)は、治験薬投与 565 日目に発現し(腹痛のため受診し診断)、発現当日に治療のため入院を要したことにより重篤と判断された。治験薬との因果関係は、急性虫垂炎は急性腹症の中で最も頻度の高い疾患であること、発熱症状が認められたことから細菌感染による影響と考えられること、治験薬の薬理作用は身体の抵抗力を減弱させるものではないこと、治験薬は 1 年を超える期間にわたって同一用量で継続投与されていたことから偶発的な事象と考えられることを理由に、治験責任医師により「関連なし」と判断された。重度で、治験薬の投与中止には至らず、結腸切除術により、発現から 15 日目に回復した。

以下に、各重篤な有害事象の詳細を記載した。

肺炎：被験者番号 ■■■ の叙述

被験者番号		■■■
性別		男性
年齢		51 歳
有害事象 (PT [基本語]) (下線が重篤な有害事象)		頭部不快感、喘息、 <u>肺炎</u> 、胃腸炎、 <u>肺血栓症</u> 、急性腎障害、ほてり
合併症 (PT [基本語])		喘息、高尿酸血症、肺血栓症、アレルギー性鼻炎
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		マシテンタン、タダラフィル、ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステル、モンテルカストナトリウム、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、L-カルボシステイン、プロカテロール塩酸塩水和物、アゾセミド、プレドニゾロン、トリクロルメチアジド、トピロキソスタット
経過	治験薬投与開始日	治験薬を 1 回 18 µg (3 吸入) 1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 51 日	安全性に問題なく、治験薬を 1 回 54 µg (9 吸入) 1 日 4 回 (最高用量) に増量。
	治験薬投与 70 日	喘息が発現し、治験薬を 1 回 48 µg (8 吸入) 1 日 4 回に減量。
	治験薬投与 289 日	40 週時来院。 肺うっ血が疑われ診断的治療として利尿剤を追加して経過観察。
	治験薬投与 296 日 (重篤な有害事象発現日)	臨床検査で白血球上昇 (13,240/µl) と胸部コンピュータ断層撮影ですりガラス影および肺炎像を認め、肺炎 (医師記載名：肺炎) と診断され、精査加療目的で入院。アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム等と酸素の追加により経過観察。同日に、胃腸炎および急性腎障害も発現し、これらの一連の有害事象の症状として、呼吸苦、嘔吐、下痢、一時的な酸素飽和度低下、脱水および腎機能の軽度低下が認められた。肺炎の原因は不明のため、治験薬は当日朝より投与中断。
	治験薬投与 297 日	胃腸炎および急性腎障害は回復。体動による酸素飽和度低下 (労作時 84~86%) と呼吸促迫を確認。
	治験薬投与 300 日	胸部 X 線検査では肺野の陰影は変わらず。胸部造影コンピュータ断層撮影にて精査となる。
	治験薬投与 302 日	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムの投与を終了。
	治験薬投与 303 日	胸部造影コンピュータ断層撮影にて肺血栓症 (医師記載名：肺血栓症の悪化) を認め、酸素化低下の一因と判断され、抗凝固療法を開始。
	治験薬投与 310 日	肺炎症状改善したため、治験薬を 1 回 24 µg (4 吸入) 1 日 4 回で投与再開。
	治験薬投与 313 日	治験薬を 1 回 48 µg (8 吸入) 1 日 4 回に増量し、酸素療法継続のまま退院。
	治験薬投与 317 日	胸部 X 線検査も踏まえ治験薬再開後も肺炎の再燃を認めないことを確認。
治験責任医師の見解		嘔吐、下痢、白血球上昇と胸部コンピュータ断層撮影での肺炎所見を認めたが、原因菌は特定できなかった。しかし抗菌薬の投与により改善したことから感染症による可能性が高く、治験薬再開後も肺炎の再燃を認めなかったため、治験薬との因

	果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解	肺炎については、入院時に嘔吐、下痢、白血球上昇と感染の所見があり、その後抗菌薬の投与により改善したことから感染症による可能性が高いと考える。また、治験薬再開後に肺炎の再燃を認めなかったことから治験薬との因果関係は否定できると考える。

肺血栓症：被験者番号 ■■■ の叙述

被験者番号		■■■
性別		男性
年齢		51 歳
有害事象（PT [基本語]） （下線が重篤な有害事象）		頭部不快感、喘息、 <u>肺炎</u> 、胃腸炎、 <u>肺血栓症</u> 、急性腎障害、ほてり
合併症（PT [基本語]）		喘息、高尿酸血症、肺血栓症、アレルギー性鼻炎
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		マシテンタン、タダラフィル、ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステル、モンテルカストナトリウム、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、L-カルボシステイン、プロカテロール塩酸塩水和物、アゾセミド、プレドニゾロン、トリクロルメチアジド、トピロキソスタット
経過	治験薬投与開始日	治験薬を 1 回 18 µg（3 吸入）1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 51 日	安全性に問題なく、治験薬を 1 回 54 µg（9 吸入）1 日 4 回に増量。
	治験薬投与 70 日	喘息が発現し、治験薬を 1 回 48 µg（8 吸入）1 日 4 回に減量。
	治験薬投与 289 日	40 週時来院。 肺うっ血が疑われ診断的治療として利尿剤を追加して経過観察。
	治験薬投与 296 日 （重篤な有害事象発現日）	肺炎、胃腸炎および急性腎障害が発現し、これらの一連の有害事象の症状として、呼吸苦、嘔吐、下痢、一時的な酸素飽和度低下、脱水および腎機能の軽度低下が認められ、精査加療目的で入院。肺炎の原因は不明のため、治験薬は当日朝より投与中断。
	治験薬投与 297 日	体動による酸素飽和度低下（労作時 84～86%）と呼吸促迫を確認。
	治験薬投与 302 日	肺血流シンチグラフィ実施。
	治験薬投与 303 日	胸部造影コンピュータ断層撮影にて右肺動脈に器質化血栓を認める。深部静脈血栓症なし。ワーファリンカリウムおよびヘパリンナトリウムを開始。
	治験薬投与 308 日	ヘパリンナトリウムを投与中止。
	治験薬投与 309 日	肺炎が回復傾向にもかかわらず労作時の息切れがあるため、肺血栓症によるものと判断する。
	治験薬投与 310 日	運動負荷検査で、労作時も酸素飽和度が 90%台前半で保たれていることを確認。治験薬を 1 回 24 µg（4 吸入）1 日 4 回で投与再開。
	治験薬投与 313 日	治験再開後、副作用を認めず、治験薬を 1 回 48 µg（8 吸入）1 日 4 回に増量し、退院。
	治験薬投与 358 日	52 週時来院。 病態に変わらないことを確認する。D-dimer は低下傾向。
	治験薬投与 456 日	肺血栓症の経過確認のため来院。 胸部コンピュータ断層撮影検査にて、肺動脈内血栓が若干縮小していて、新規血栓がないことを確認。
	治験薬投与 471 日	検査値（D-dimer 等）不変にて、病態に変わらないことを確認。

治験責任医師の見解	胸部コンピュータ断層撮影検査の結果、血栓は縮小傾向にあるため軽快のまま、抗凝固療法継続となる。当事象は画像検査結果等により治験開始前から存在する肺動脈拡張に伴う二次性血栓と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解	肺血栓症については、初回報告において治験開始前から存在する二次性血栓と判断され、本剤との因果関係はないと考えた。その後抗凝固療法を継続し、治験薬再開後約4ヵ月の検査で血栓は若干縮小し、新たな血栓は認められなかったこと、約5ヵ月後のD-dimer等の凝固機能検査で凝固亢進は認められなかったことから、治験薬との因果関係は否定できると考える。

大腸ポリープ：被験者番号 ■■■ の叙述

被験者番号		■
性別		男性
年齢		41 歳
有害事象（PT [基本語]） （下線が重篤な有害事象）		胸痛、口腔咽頭不快感、上咽頭炎、咳嗽、ほてり、上気道感染、便秘、口腔咽頭痛、発疹、 <u>大腸ポリープ</u>
合併症（PT [基本語]）		化膿性肉芽腫
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		マシテンタン、リオシグアト
経過	治験薬投与開始日	治験薬を 1 回 18 μg（3 吸入）1 日 4 回で投与開始
	治験薬投与 8 日	安全性に問題なく、治験薬を 1 回 36 μg（6 吸入）1 日 4 回に増量
	治験薬投与 27 日	安全性に問題なく、治験薬を 1 回 54 μg（9 吸入）1 日 4 回（最高用量）に増量
	治験薬投与 363 日	52 週時来院。 治験継続の再同意を取得し、継続期 II へ移行。
	治験薬投与 536 日	76 週時来院。 治験薬投与開始から約 16 ヶ月後の健康診断で便潜血陽性であり、二次検診受診。
	治験薬投与 564 日 （重篤な有害事象発現日）	80 週時来院。 下部消化管内視鏡検査を実施し、大腸ポリープ（医師記載名：大腸ポリープ）（5 個）確認。
	治験薬投与 578 日	治療のため入院。
	治験薬投与 579 日	以下の大腸ポリープに対しコールドスネアポリペクトミーを施行し、Clip で縫縮。 -盲腸 Φ1 cmIIa -盲腸（1 の尾側）Φ1 cmIIa -横行結腸左側（AV50-60 cm）Φ3 mmIs -S 状結腸（AV30 cm）Φ6 mmIs S 状結腸（AV20 cm）Φ6 mmIIa ポリープは、悪性を疑う所見がないため経過観察と判断。
治験薬投与 581 日	術後経過に問題なく、退院。	
治験責任医師の見解		大腸ポリープは 40 歳代から罹患率が増加し、男女比では男性に多い傾向がある疾患であり、治験薬の作用（血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用）は本事象に関連がないと考えられるため因果関係は否定できると判断した。
治験依頼者（医学専門家）の見解		大腸ポリープの危険因子には加齢、家族歴、食習慣および生活習慣等がある。健診の二次検診として実施された内視鏡検査で指摘された事象のため発現時期は不明であり、過去に内視鏡検査歴がなく、一般的にポリープのサイズが倍になるのに 5 年程度かかること、治験薬の薬理作用（血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用）を考慮すると、治験薬によりポリープが発生または増悪したとは考えにくく、治験薬との因果関係は否定できると考える。

虫垂炎：被験者番号 ■■■ の叙述

被験者番号		■■■
性別		女性
年齢		51 歳
有害事象（PT〔基本語〕） （下線が重篤な有害事象）		血圧低下、発疹、咳嗽、口腔咽頭痛、鉄欠乏性貧血、発熱、動悸、肥満、下腹部痛、尺骨突き上げ症候群、腱鞘炎、 <u>虫垂炎</u>
合併症（PT〔基本語〕）		脂質異常症、不眠症、便秘、頭痛、抗核抗体増加、甲状腺嚢腫、鼻閉
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		マシテンタン、ピタバスタチンカルシウム水和物、酸化マグネシウム、クロチアゼパム、スボレキサント、ナファゾリン硝酸塩、フルルビプロフェン
経過	治験薬投与開始日	治験薬を 1 回 18 µg（3 吸入）1 日 4 回で投与開始。
	治験薬投与 8 日	安全性に問題なく、治験薬を 1 回 36 µg（6 吸入）1 日 4 回に増量。
	治験薬投与 16 日	安全性に問題なく、治験薬を 1 回 54 µg（9 吸入）1 日 4 回（最高用量）に増量。
	治験薬投与 533 日	76 週時来院。 虫垂炎を示唆する身体所見なし。
	治験薬投与 565 日 （重篤な有害事象発現日）	腹痛のため他院外来受診。 虫垂炎（医師記載名：急性虫垂炎）と診断され、加療目的で入院。
	治験薬投与 567 日	結腸切除術を施行。
	治験薬投与 579 日	術後経過に問題なく退院。
	治験薬投与 581 日	治験中止時来院の上、治験中止。経過良好。
治験責任医師の見解		急性虫垂炎は急性腹症の中で最も頻度の高い疾患であり、生涯罹患は 15 人に 1 人とされている。さらに、発熱が認められていることから、本事象は細菌感染による影響と考えられる。治験薬の作用（血管拡張作用および血小板凝集抑制作用）は身体の抵抗力を減弱させるものではないこと、治験薬は 1 年を超える期間同一用量で継続して投与していたことから、偶発的な事象と考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。なお、治験中止理由は被験者都合であり、本事象との関連はない。
治験依頼者（医学専門家）の見解		海外および国内の MD-711 臨床試験において、現在までに虫垂炎の有害事象の報告はない。急性虫垂炎の発症機序として、虫垂内腔の閉塞をきっかけとした細菌の侵入、炎症の惹起がいわれており、閉塞をきたす要因としては糞石・リンパ濾胞の増大や虫垂の屈曲などがある。治験薬の薬理作用（血管拡張作用および血小板凝集抑制作用）からも治験薬に起因する事象とは考え難いことから、治験薬との因果関係は否定できると考える。

2.7.6.8.2.3.7 その他の重要な有害事象

2.7.6.8.2.3.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団（主要期）における主要期および継続期 I の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.8-33 に示した。

全体（主要期および継続期 I）において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（咳嗽および咽喉刺激感）に認められた。いずれも治験薬投与 1 日目に発現し、副作用と判断されたものの、軽度、非重篤であった。咳嗽に対しては、治験薬の投与中止以外の処置は要さず、咽喉刺激感に対しては、デカリニウム塩化物が投与され、転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.6.8-33 投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

被験者 番号	性別	年齢 (歳)	PT(基本語) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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 ^c	転帰
■	女性	6■	上咽頭炎 (感冒)	53	53	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	軽快
			頭痛 (頭痛)	1	105	関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	回復
			咳嗽 (咳嗽)	1	105	関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再 投与なし)	なし	回復
			咽喉刺激感 (咽喉頭刺激感)	1	105	関連あり	軽度	非重篤	投与中止(再 投与なし)	あり	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

a：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

b：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

c：併用薬剤・併用療法を指す

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-1

2.7.6.8.2.3.7.2 注目すべき有害事象

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性有害事象と全身性有害事象に大別し、注目すべき有害事象とした。さらに、MD-711 の薬理学的特性に基づき、また、MD-711 の米国添付文書および既承認のトレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液®20mg、50mg、100mg、200mg）の国内添付文書で注意喚起している事象を参考に、注目すべき有害事象として失神、低血圧事象、出血性事象、血小板減少および血管浮腫を特定し、分析を行った。

2.7.6.8.2.3.7.2.1 局所性有害事象

局所性有害事象は、MedDRA の SOC（器官別大分類）「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する事象および HLGT（高位グループ語）「口腔内軟部組織疾患」に該当する事象と定義した。

安全性解析対象集団（主要期）における主要期および継続期 I の局所性有害事象の集計結果を表 2.7.6.8-34 に、局所性副作用の集計結果を表 2.7.6.8-35 に示した。

全体（主要期および継続期 I）において、局所性有害事象は 15 例（88.2%）に認められた。認められた局所性有害事象は、咳嗽（8 例 [47.1%]）、咽喉刺激感（5 例 [29.4%]）、口腔咽頭不快感および口腔咽頭痛（各 3 例 [17.6%]）、喀血、鼻閉、口腔内不快感、肺出血、喘息および肺血栓症（各 1 例 [5.9%]）であった。口腔咽頭痛、喘息および肺血栓症（各 1 例）は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、その他の事象は、いずれも「関連あり」と判断された。重篤な局所性有害事象は 1 例に認められた（肺血栓症 [2.7.6.8.2.3.6.2 項参照]）。治験薬の投与中止に至った局所性有害事象は 1 例に認められた（咳嗽および咽喉刺激感 [2.7.6.8.2.3.7.1 項参照]）。重度の局所性有害事象は認められず、中等度の局所性有害事象は 1 例に認められた（喘息および肺血栓症 [2.7.6.8.2.3.5 項参照]）。その他の局所性有害事象は、いずれも軽度であった。また、咽喉刺激感、肺出血および喘息（各 1 例）に対しては、治験薬を減量されたものの投与は継続し、前述の中止例を除くその他の局所性有害事象については、治験薬に対する処置は要さなかった。肺出血は出血性事象であり、2.7.6.8.2.3.7.2.5 項に後述した。

局所性有害事象の転帰は、カットオフ時点（20██ 年██ 月██ 日）で、咳嗽（5 例）、咽喉刺激感（3 例）ならびに口腔内不快感、肺出血および鼻閉（各 1 例）が未回復、その他の事象は回復または軽快であった。

また、局所性有害事象の発現時期について分析したところ、投与 6 週以内、6 週超 12 週以内、12 週超 24 週以内、24 週超 52 週以内において、局所性有害事象はそれぞれ 14 例（82.4%）、3 例（17.6%）、1 例（6.3%）、2 例（12.5%）に認められた。投与 6 週以内における発現例数が最も多く、投与期間が長くなるほど発現例数が多くなる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.8-34 局所性有害事象の集計（主要期および継続期 I）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

PT(基本語)	有害事象					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	15	(88.2)	3	(18.8)	15	(88.2)
咳嗽	8	(47.1)	0	(0.0)	8	(47.1)
咽喉刺激感	5	(29.4)	0	(0.0)	5	(29.4)
口腔咽頭不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
口腔咽頭痛	2	(11.8)	1	(6.3)	3	(17.6)
咯血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
鼻閉	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
口腔内不快感	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
肺出血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
喘息	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
肺血栓症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.1

表 2.7.6.8-35 局所性副作用の集計（主要期および継続期 I）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

PT(基本語)	副作用					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	14	(82.4)	1	(6.3)	14	(82.4)
咳嗽	8	(47.1)	0	(0.0)	8	(47.1)
咽喉刺激感	5	(29.4)	0	(0.0)	5	(29.4)
口腔咽頭不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
口腔咽頭痛	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
咯血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
鼻閉	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
口腔内不快感	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
肺出血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.1 を改変

2.7.6.8.2.3.7.2.2 全身性有害事象

全身性有害事象は、局所性有害事象を除くすべての事象と定義した。

安全性解析対象集団（主要期）における主要期および継続期 I の全身性有害事象の集計結果を表 2.7.6.8-36 に、全身性副作用の集計結果を表 2.7.6.8-37 に示した。

全体（主要期および継続期 I）において、全身性有害事象は全例（100.0%）に認められた。2 例以上に認められた全身性有害事象は、頭痛（10 例 [58.8%]）、発熱（6 例 [35.3%]）、ほてりおよび下痢（各 5 例 [29.4%]）、上咽頭炎（4 例 [23.5%]）、頭部不快感、浮動性めまい、動悸、悪心および血圧低下（各 3 例 [17.6%]）、上気道感染、鉄欠乏性貧血、嘔吐、発疹、蕁麻疹、筋肉痛、胸痛、注射部位疼痛および血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 2 例 [11.8%]）であった。このうち、発熱（3 例）、注射部位疼痛（2 例）、下痢、嘔吐および筋肉痛（各 1 例）は、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）（コミナティ筋注）の接種に関連した事象であった。

全身性副作用は 16 例（94.1%）に認められた。2 例以上に認められた全身性副作用は、頭痛（10 例 [58.8%]）、ほてり（4 例 [23.5%]）、頭部不快感および悪心（各 3 例 [17.6%]）、浮動性めまい、動悸、下痢、発熱および血圧低下（各 2 例 [11.8%]）であった。

重篤な全身性有害事象は、肺炎（1 例 [5.9%]）であった（2.7.6.8.2.3.6.2 項参照）。治験薬の投与中止に至った全身性有害事象は認められなかった。重度の全身性有害事象は認められず、中等度の全身性有害事象は 3 例に認められた（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、発熱、肺炎、胃腸炎およびほてり）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、臨床検査値に関連する有害事象であり、2.7.6.8.2.3.8 項に後述した。その他の全身性有害事象は、いずれも軽度であった。悪心、心不全、下痢およびほてり（各 1 例）に対しては、治験薬を減量されたものの投与は継続し、その他の全身性有害事象については、治験薬に対する処置は要さなかった。

全身性有害事象の転帰は、カットオフ時点（2020 年 12 月 15 日）で、頭痛（5 例）、頭部不快感（3 例）、ほてり（2 例）ならびに下痢、動悸、アレルギー性結膜炎、顎痛、気管支炎、胸部不快感、子宮ポリープ、脂肪肝、尺骨突き上げ症候群、軟便、肥満、腹痛、無力症および腱鞘炎（各 1 例）が未回復、その他の事象は回復または軽快であった。

表 2.7.6.8-36 全身性有害事象の集計（主要期および継続期 I）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	16	(94.1)	13	(81.3)	17	(100.0)
感染症および寄生虫症	6	(35.3)	4	(25.0)	8	(47.1)
上咽頭炎	4	(23.5)	2	(12.5)	4	(23.5)
上気道感染	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
気管支炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
結膜炎	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
インフルエンザ	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
歯冠周囲炎	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
咽頭炎	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
肺炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
血液およびリンパ系障害	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
鉄欠乏性貧血	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
肥満	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
神経系障害	13	(76.5)	4	(25.0)	13	(76.5)
頭痛	9	(52.9)	2	(12.5)	10	(58.8)
頭部不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
浮動性めまい	2	(11.8)	2	(12.5)	3	(17.6)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
眼障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
心臓障害	3	(17.6)	2	(12.5)	4	(23.5)
動悸	1	(5.9)	2	(12.5)	3	(17.6)
心不全	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
心房細動	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
血管障害	3	(17.6)	2	(12.5)	5	(29.4)
ほてり	3	(17.6)	2	(12.5)	5	(29.4)
潮紅	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胃腸障害	4	(23.5)	6	(37.5)	8	(47.1)
下痢	1	(5.9)	4	(25.0)	5	(29.4)
悪心	3	(17.6)	1	(6.3)	3	(17.6)
嘔吐	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
腹痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
軟便	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
便秘	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)

表 2.7.6.8-36 全身性有害事象の集計（主要期および継続期 I）（続き）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.9)	5	(31.3)	6	(35.3)
発疹	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
蕁麻疹	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
筋骨格系および結合組織障害	3	(17.6)	4	(25.0)	6	(35.3)
筋肉痛	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
関節痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
顎痛	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
背部痛	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
四肢痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
尺骨突き上げ症候群	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
生殖系および乳房障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
子宮ポリープ	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(23.5)	6	(37.5)	9	(52.9)
発熱	1	(5.9)	5	(31.3)	6	(35.3)
胸痛	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
無力症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
臨床検査	4	(23.5)	1	(6.3)	5	(29.4)
血圧低下	2	(11.8)	1	(6.3)	3	(17.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(11.8)
ワクチン接種合併症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
挫傷	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.3

表 2.7.6.8-37 全身性副作用の集計（主要期および継続期 I）

解析対象：安全性解析対象集団(主要期)

評価時期：主要期、継続期I

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用					
	主要期		継続期I		全体	
	(17例)		(16例)		(17例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	16	(94.1)	3	(18.8)	16	(94.1)
血液およびリンパ系障害	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
鉄欠乏性貧血	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
神経系障害	13	(76.5)	2	(12.5)	13	(76.5)
頭痛	9	(52.9)	2	(12.5)	10	(58.8)
頭部不快感	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(17.6)
浮動性めまい	2	(11.8)	1	(6.3)	2	(11.8)
心臓障害	2	(11.8)	1	(6.3)	2	(11.8)
動悸	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
心不全	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
血管障害	3	(17.6)	1	(6.3)	4	(23.5)
ほてり	3	(17.6)	1	(6.3)	4	(23.5)
潮紅	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胃腸障害	4	(23.5)	2	(12.5)	4	(23.5)
下痢	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
悪心	3	(17.6)	1	(6.3)	3	(17.6)
嘔吐	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
腹痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
軟便	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
筋骨格系および結合組織障害	2	(11.8)	1	(6.3)	2	(11.8)
関節痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
顎痛	1	(5.9)	1	(6.3)	1	(5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(17.6)	2	(12.5)	4	(23.5)
発熱	1	(5.9)	1	(6.3)	2	(11.8)
胸痛	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
無力症	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.9)
臨床検査	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
血圧低下	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(11.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.3 を改変

2.7.6.8.2.3.7.2.3 失神

失神は、MedDRA の PT（基本語）「失神」と定義した。

全体（主要期および継続期 I）において、失神は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.7.2.4 低血圧事象

低血圧事象は、MedDRA の PT（基本語）に「血圧低下」または「低血圧」を含む事象と定義した。

全体（主要期および継続期 I）において、低血圧有害事象は 3 例に認められた。認められた事象は、いずれも血圧低下であった。血圧低下はバイタルサインに関連する有害事象であり、[2.7.6.8.2.3.9.1](#) 項に後述した。

2.7.6.8.2.3.7.2.5 出血性事象

出血性事象は、MedDRA の SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」「出血関連臨床検査用語」または「消化管の出血」に該当する事象と定義した。

全体（主要期および継続期 I）において、出血性有害事象は 1 例（肺出血、喀血および挫傷）に認められた。

肺出血は、治験薬投与 1 日目に発現し、軽度、非重篤であった。発現時における治験薬の 1 回量は、18 µg（3 吸入）であり、発現から 13 日目に 36 µg（6 吸入）に増量された。副作用と判断され、治験薬の 1 回量を 18 µg（3 吸入）～30 µg（5 吸入）で調整された。治験薬以外の処置としてアセトアミノフェンおよびロキソプロフェンナトリウム水和物が投与され、転帰は、カットオフ時点（20██ 年██ 月██ 日）で未回復であった。喀血は、治験薬投与 62 日目に発現した。発現時における治験薬の 1 回量は、24 µg（4 吸入）であった。副作用と判断されたものの、軽度、非重篤であり、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、発現当日に回復した。挫傷は、治験薬投与 360 日目に発現した。発現時における治験薬の 1 回量は、24 µg（4 吸入）であった。軽度、非重篤であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬に対する処置は要さず、インドメタシンおよびロキソプロフェンナトリウム水和物が投与された。転帰は軽快であった。なお、本被験者は、心不全が認められた被験者であった（[2.7.6.8.2.3.9.2](#) 項参照）。

2.7.6.8.2.3.7.2.6 血小板減少

血小板減少は、MedDRA の SMQ「造血障害による血小板減少症」または「造血障害による 2 種以上の血球減少症」に該当する事象と定義した。

全体（主要期および継続期 I）において、血小板減少は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.7.2.7 血管浮腫

血管浮腫は、MedDRA の SMQ「血管浮腫」に該当する事象と定義した。

全体（主要期および継続期 I）において、血管浮腫は 2 例 2 件（蕁麻疹）認められた。蕁麻疹の 1 件は、治験薬投与 331 日目に発現し、軽度、非重篤であった。治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった。蕁麻疹の別の 1 件は、治験薬投与 352 日目に発現し、軽度、非重篤であった。治験薬に対する処置は要さず、フェキソフェナジン塩酸塩、デキサメタゾンプロピオン酸エステルおよびベポタスチンベシル酸塩が投与された。治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

2.7.6.8.2.3.8 臨床検査値

2.7.6.8.2.3.8.1 血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査

安全性解析対象集団（主要期）における血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査について、主要期のいずれかの時点で、測定値の平均値または中央値が男性または女性の基準値範囲外であった検査項目を検討したところ、 γ -GTP が該当した。 γ -GTP は、平均値が女性の基準値上限を超えたものの、個々の測定値を確認したところ、基準値上限を超えた被験者は、いずれも投与前から基準値上限を超えており、治験責任（分担）医師に有害事象と判断された変動は認められなかった。

同様に、安全性解析対象集団（継続期 I）の血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査において、継続期 I のいずれかの時点で、測定値の平均値または中央値が男性または女性の基準値範囲外であった検査項目を検討したところ、いずれの項目も、基準値範囲内で推移した。

2.7.6.8.2.3.8.2 尿検査

安全性解析対象集団（主要期）における尿検査について、主要期および継続期 I のいずれかの時点で、投与前から悪化し、かつ基準値上限を超えた被験者が認められた検査項目は、尿蛋白および尿潜血であった。しかしながら、個々の検査値異常について、治験責任（分担）医師に有害事象と判断された異常は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.8.3 臨床検査値に関連する有害事象

MedDRA の SOC（器官別大分類）「臨床検査」に該当する有害事象のうち、臨床検査値に関連する有害事象について検討した。

全体（主要期および継続期 I）において、臨床検査値に関連する有害事象は 2 例に認められた（表 2.7.6.8-31 参照）。認められた臨床検査値に関連する有害事象は、いずれも血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、2 例中 1 例は、治験薬投与 84 日目に発現し、軽度、非重篤であった。治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった。別の 1 例は、治験薬投与 85 日目に発現し、中等度、非重篤であった。治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、転帰は回復であった。

なお、これらはいずれも治験外の臨床検査（院内検査）の結果から有害事象と判断された。クレアチンホスホキナーゼは、本治験の臨床検査項目外のため、検査値等の詳細は不明であった。

2.7.6.8.2.3.9 バイタルサイン、身体所見および安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.8.2.3.9.1 バイタルサイン

安全性解析対象集団（主要期）における主要期において、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数および SpO₂）の各測定時点における投与前からの変化量の平均値の幅は、収縮期血圧が-6.1~8.6 mmHg（投与前の平均値：108.9 mmHg）、拡張期血圧が-6.3~3.7 mmHg

(投与前の平均値：68.2 mmHg)、脈拍数が-3.2～5.6 回/分 (投与前の平均値：80.2 回/分)、SpO₂ が-1.2～0.1% (投与前の平均値：96.9%) であった。

安全性解析対象集団 (継続期 I) における継続期 I において、バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数および SpO₂) の各測定時点における投与前からの変化量の平均値の幅は、収縮期血圧が 2.8～7.1 mmHg (投与前の平均値：109.3 mmHg)、拡張期血圧が 0.3～3.8 mmHg (投与前の平均値：68.4 mmHg)、脈拍数が 3.9～5.5 回/分 (投与前の平均値：80.0 回/分)、SpO₂ が-0.7～-0.2% (投与前の平均値：96.9%) であった。

MedDRA の SOC (器官別大分類) 「臨床検査」、「心臓障害」、「血管障害」または「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する有害事象のうち、バイタルサインに関連する有害事象について検討した。

全体 (主要期および継続期 I) において、バイタルサインに関連する有害事象は 5 例に認められた。認められたバイタルサインに関連する有害事象は、血圧低下および動悸 (各 3 例) であり、血圧低下の 1 例と動悸の 1 例は同一被験者であった。いずれも軽度、非重篤であった。いずれも治験薬に対する処置は要さず、血圧低下 1 例を除き、その他の処置も要さなかった。血圧低下 1 例は、アトロピン硫酸塩水和物を投与された。転帰は、動悸 1 例が未回復、その他の事象は回復であった。血圧低下および動悸の各 2 例は副作用と判断された。

副作用と判断された血圧低下の 2 例において、本事象発現日はいずれも治験薬投与 1 日目 (開始時) であり、回復日は、1 例が発現から 29 日目 (4 週時)、別の 1 例が発現当日 (開始時) であった。副作用と判断された動悸の 1 例においては、本事象発現日は治験薬投与 14 日目 (2 週時) であり、回復日は、発現から 602 日目 (88 週時) であった。本被験者の脈拍数は一般的な正常値 (60～100 回/分) の範囲内で推移しており、本事象の発現前後で大きな変動は認められなかった。動悸の別の 1 例においては、本事象発現日は治験薬投与 96 日目であり、回復日は、発現から 2 日目であった。

2.7.6.8.2.3.9.2 標準 12 誘導心電図

主要期および継続期 I において、標準 12 誘導心電図の異常所見は 15 例で投与前および 12 週時に認められた。このうち、52 週時にも異常所見が認められた被験者は 13 例であった。投与前に異常所見が認められなかった 2 例では、12 週時および 52 週時においても異常所見は認められなかった。

MedDRA の SOC (器官別大分類) 「心臓障害」または「臨床検査」に該当する有害事象のうち、心電図に関連する有害事象について検討した。

全体 (主要期および継続期 I) において、心電図に関連する有害事象は 2 例に認められた。認められた事象は、心不全および心房細動 (各 1 例) であった。

心不全 1 例では 2 件認められた。いずれも副作用と判断されたものの、軽度、非重篤であった。1 件目の心不全は、治験薬投与 8 日目に発現し、治験薬に対する処置もその他の処置も要さず、発現から 5 日目に回復した。2 件目の心不全は、治験薬投与 28 日目に発現した。治験薬の 1 回量を 36 µg (6 吸入) から 18 µg (3 吸入) に減量されたものの、治験薬以外の処置は

要さず、発現から 21 日目に回復した。2 件目の心不全回復後は、治験薬の 1 回量を 18 µg (3 吸入) ~ 30 µg (5 吸入) の範囲で調節し投与を継続している。なお、本被験者は、肺出血および喀血等が認められた被験者であった (2.7.6.8.2.3.7.2.5 項参照)。

心房細動は、治験薬投与 84 日目に発現した。軽度、非重篤であり、治験薬に対する処置を要さず、チアミラールナトリウムが投与され、発現当日に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2.7.6.8.2.3.9.3 呼吸機能検査

主要期および継続期 I において、呼吸機能検査の各検査値 (FEV₁、FVC および FEV₁/FVC) は、いずれの項目も、平均値および中央値ともに、投与前と比較して特記すべき変化は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.9.4 動脈血液ガス分析

主要期および継続期 I において、動脈血液ガス分析の各検査値 (SaO₂、PaO₂ および PaCO₂) は、いずれの項目も、平均値および中央値ともに、投与前と比較して特記すべき変化は認められなかった。

2.7.6.8.2.3.9.5 胸部 X 線検査

主要期および継続期 I において、胸部 X 線検査の異常所見は 15 例で投与前に認められた。このうち、12 週時にも異常所見が認められた被験者は 14 例であった。また、52 週時にも異常所見が認められた被験者は 12 例であった。投与前に異常所見が認められなかった 2 例では、12 週時および 52 週時においても異常所見は認められなかった。

MedDRA の SOC (器官別大分類)「心臓障害」に該当する有害事象のうち、胸部 X 線検査に関連する有害事象について検討した。

全体 (主要期および継続期 I) において、胸部 X 線検査に関連する有害事象は 1 例 (心不全) に認められた。心不全 (医師記載名 : 心不全悪化) は合計 2 件発現し、いずれも副作用と判断された (詳細は 2.7.6.8.2.3.9.2 項参照)。

2.7.6.8.2.3.9.6 体重

主要期および継続期 I において、体重は、平均値および中央値ともに、投与前と比較して特記すべき変化は認められなかった。

MedDRA の SOC (器官別大分類)「臨床検査」または「代謝および栄養障害」に該当する有害事象のうち、体重に関連する有害事象について検討した。

全体 (主要期および継続期 I) において、体重に関連する有害事象は 1 例 (肥満) に認められた。肥満は、治験薬投与 225 日目に発現し、軽度、非重篤であった。治験薬に対する処置もその他の処置も要さなかった。転帰は、未回復であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2.7.6.8.2.3.9.7 不具合

主要期および継続期 I において、TD-300 ネブライザの不具合は 15 件認められた。不具合との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.2.4 薬物動態

薬物動態解析対象集団から得られた投与前および 12 週時または中止時における血漿中トレプロスチニル濃度を解析に用いた。なお、血漿中トレプロスチニル濃度が定量下限未満 (BLQ) となった場合は、要約・集計および薬物動態パラメータの算出では 0 と取り扱った。12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量は、9 吸入 (54 μ g) が 12 例、8 吸入 (48 μ g) および 6 吸入 (36 μ g) が各 2 例、ならびに 4 吸入 (24 μ g) が 1 例であり、解析は 12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量別に行った。なお、12 週時において、治験薬投与後 240 分の薬物動態評価用採血を実施する前に治験薬投与を行った被験者が 6 吸入 (36 μ g) に 1 例認められたため、本被験者の治験薬投与後 240 分の血漿中トレプロスチニル濃度は解析対象から除外された。また、 T_{max} が 1.017 h であった被験者が 9 吸入 (54 μ g) に 1 例認められた。本被験者の $T_{1/2}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{Extrap} 、 λ_z 、 MRT 、 CL/F および V_z/F は算出されなかったことから、9 吸入 (54 μ g) におけるこれらの薬物動態パラメータについては、本被験者を除く 11 例の結果を用いて解析を行った。

2.7.6.8.2.4.1 血漿中トレプロスチニル濃度の推移

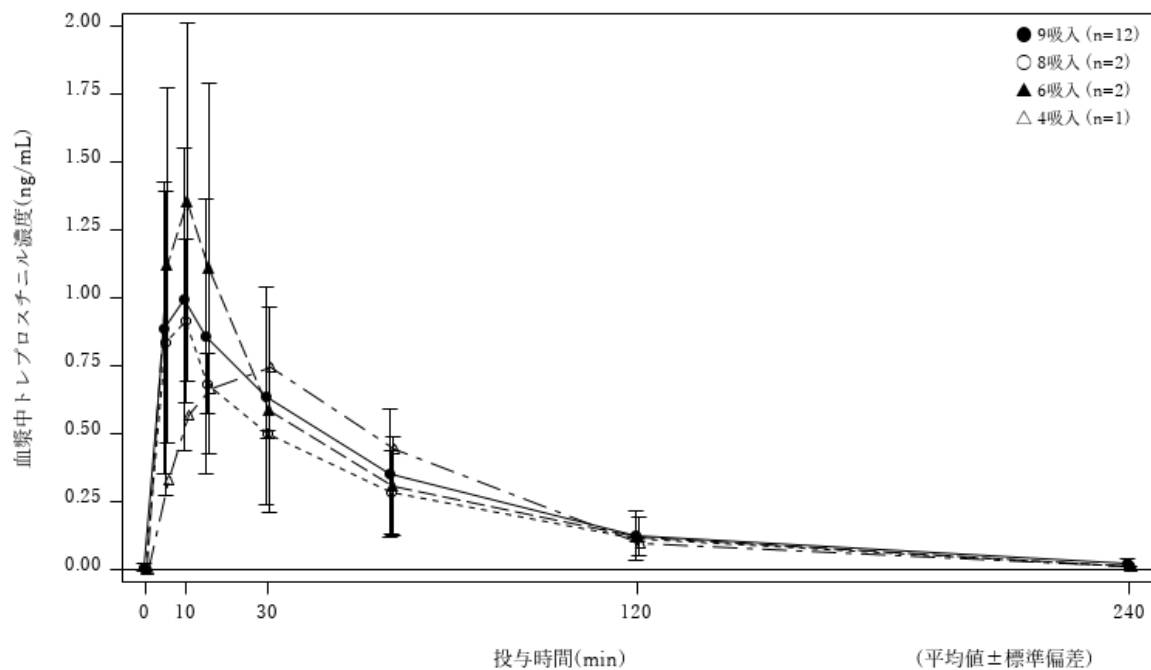
薬物動態解析対象集団における血漿中トレプロスチニル濃度の平均値の推移を図 2.7.6.8-2 に、各評価時点の要約統計量を表 2.7.6.8-38 に示した。

12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 9 吸入 (54 μ g) であった 12 例において、12 週時の治験薬投与前 (直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後) の血漿中トレプロスチニル濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 0.00713 ± 0.01418 ng/mL であった。12 週時の治験薬投与後は、投与後 10 分に最高値 (0.99342 ± 0.55775 ng/mL) に達し、投与後 240 分にほぼ消失した。

12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 8 吸入 (48 μ g)、6 吸入 (36 μ g) および 4 吸入 (24 μ g) については、例数が 2 例、2 例および 1 例と少なかったため、用量反応関係を評価することは困難であった。これらの投与量における各被験者の結果について、12 週時の治験薬投与前 (直前の治験薬投与から 4 時間以上経過後) の血漿中トレプロスチニル濃度は、いずれの被験者においても 0 (定量下限未満) であった。12 週時の治験薬投与後における血漿中トレプロスチニル濃度は、8 吸入 (48 μ g) の 1 例では投与後 5 分 (1.23 ng/mL)、8 吸入 (48 μ g) の別の 1 例および 6 吸入 (36 μ g) の 2 例では投与後 10 分 (8 吸入 [48 μ g] の 1 例: 0.703 ng/mL、6 吸入 [36 μ g] の 2 例: 0.885 ng/mL および 1.82 ng/mL)、4 吸入 (24 μ g) の 1 例では投与後 30 分 (0.743 ng/mL) に最高値に達した。また、いずれの被験者においても、投与後 240 分にほぼ消失した。

図 2.7.6.8-2 血漿中トレプロスチニル濃度の平均値の推移

解析対象：薬物動態解析対象



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 12.7-1

表 2.7.6.8-38 血漿中トレプロスチニル濃度の要約統計量

解析対象：薬物動態解析対象

投与量 (吸入)	評価時期	血漿中トレプロスチニル濃度(ng/mL)					
		例数	平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値
-	投与前(登録時)	17	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
9	12週投与前	12	0.00713	0.01418	0.0000	0.00000	0.0427
	投与後5分	12	0.88748	0.53667	0.0967	0.85400	1.8200
	投与後10分	12	0.99342	0.55775	0.1700	0.87400	1.8700
	投与後15分	12	0.85717	0.50431	0.1870	0.67800	1.7700
	投与後30分	12	0.63958	0.40010	0.2100	0.54350	1.2300
	投与後60分	12	0.35528	0.23732	0.0858	0.31750	0.8110
	投与後120分	12	0.12608	0.09074	0.0222	0.10335	0.3260
	投与後240分	12	0.02175	0.01838	0.0000	0.01665	0.0739
8	12週投与前	2	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
	投与後5分	2	0.83450	0.55932	0.4390	0.83450	1.2300
	投与後10分	2	0.91650	0.30193	0.7030	0.91650	1.1300
	投与後15分	2	0.68350	0.11102	0.6050	0.68350	0.7620
	投与後30分	2	0.49900	0.01414	0.4890	0.49900	0.5090
	投与後60分	2	0.28450	0.15486	0.1750	0.28450	0.3940
	投与後120分	2	0.11400	0.00849	0.1080	0.11400	0.1200
	投与後240分	2	0.01435	0.00078	0.0138	0.01435	0.0149
6	12週投与前	2	0.00000	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
	投与後5分	2	1.11900	0.65195	0.6580	1.11900	1.5800
	投与後10分	2	1.35250	0.66114	0.8850	1.35250	1.8200
	投与後15分	2	1.10800	0.68165	0.6260	1.10800	1.5900
	投与後30分	2	0.58850	0.37547	0.3230	0.58850	0.8540
	投与後60分	2	0.30850	0.18173	0.1800	0.30850	0.4370
	投与後120分	2	0.12240	0.07156	0.0718	0.12240	0.1730
	投与後240分	1	0.01090	-	0.0109	0.01090	0.0109
4	12週投与前	1	0.00000	-	0.0000	0.00000	0.0000
	投与後5分	1	0.33000	-	0.3300	0.33000	0.3300
	投与後10分	1	0.57100	-	0.5710	0.57100	0.5710
	投与後15分	1	0.66300	-	0.6630	0.66300	0.6630
	投与後30分	1	0.74300	-	0.7430	0.74300	0.7430
	投与後60分	1	0.44200	-	0.4420	0.44200	0.4420
	投与後120分	1	0.09670	-	0.0967	0.09670	0.0967
	投与後240分	1	0.01230	-	0.0123	0.01230	0.0123

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-2

2.7.6.8.2.4.2 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団のうち、12週時における治験薬の1回あたりの投与量が9吸入(54 µg)であった被験者における血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 、 C_{last} 、 $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 T_{last} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 AUC_{Extrap} 、 λ_z 、 MRT 、 CL/F 、 V_z/F) の要約統計量を表 2.7.6.8-39 に示した。

12週時における治験薬の1回あたりの投与量が9吸入(54 µg)であった12例において、各薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差は、 $C_{\max}$ が 1.03467 ± 0.54191 ng/mL、 C_{last} が 0.02408

± 0.01710 ng/mL、 $T_{\max}$ が 0.2194 ± 0.2538 h、 $T_{1/2}$ が 0.7219 ± 0.1115 h、 T_{last} が 3.8056 ± 0.5811 h、 AUC_{last} が 0.99429 ± 0.56639 h•ng/mL、 AUC_{inf} が 1.04735 ± 0.60064 h•ng/mL、 AUC_{Extrap} が $3.010 \pm 2.160\%$ 、 λ_z が 0.98105 ± 0.15121 /h、 MRT が 0.9289 ± 0.1673 h、 CL/F が 75.77209 ± 57.57649 L/h および V_z/F が 76.66749 ± 52.24495 L であった。

12 週時における治験薬の 1 回あたりの投与量が 8 吸入 (48 μ g)、6 吸入 (36 μ g) および 4 吸入 (24 μ g) については、例数がそれぞれ 2 例、2 例および 1 例と少なかったため、用量反応関係を評価することは困難であった。

表 2.7.6.8-39 血漿中トレプロスチニル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量

解析対象：薬物動態解析対象

投与量 (吸入)	評価項目	例数	平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値
9	$C_{\max}$ (ng/mL)	12	1.03467	0.54191	0.2360	1.02100	1.8700
	C_{last} (ng/mL)	12	0.02408	0.01710	0.0104	0.01670	0.0739
	$T_{\max}$ (h)	12	0.2194	0.2538	0.067	0.1667	1.017
	$T_{1/2}$ (h)	11	0.7219	0.1115	0.534	0.7004	0.937
	T_{last} (h)	12	3.8056	0.5811	1.967	3.9750	4.033
	AUC_{last} (h • ng/mL)	12	0.99429	0.56639	0.2246	0.89643	2.0189
	AUC_{inf} (h • ng/mL)	11	1.04735	0.60064	0.2461	0.93190	2.1099
	AUC_{Extrap} (%)	11	3.010	2.160	0.86	2.443	8.73
	λ_z (/h)	11	0.98105	0.15121	0.7395	0.98964	1.2990
	MRT (h)	11	0.9289	0.1673	0.755	0.9206	1.254
	CL/F (L/h)	11	75.77209	57.57649	25.5935	57.94624	219.4212
	V_z/F (L)	11	76.66749	52.24495	26.5010	58.55293	170.5267

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.7-3

2.7.6.8.2.5 結論

有効性については、主要エンドポイントである 12 週時における PVRI の投与前からの変化率について、FAS（主要期）での変化率の最良値（平均値 $\pm$ 標準偏差 [両側 95%信頼区間]）は $-39.43 \pm 25.53\%$ $[-52.55, -26.30\%]$ であった。変化率の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。副次エンドポイントである 12 週時における PVR および mean PAP の投与前からの変化率についても、最良値の平均値の両側 95%信頼区間における上限値は 0 を下回り、統計学的に有意な低下が認められた。同じく副次エンドポイントである 12 週時および 52 週時におけるピーク時 6 分間歩行距離の投与前からの変化量についても、FAS（主要期）および FAS（継続期 I）での平均値の両側 95%信頼区間における下限値は 0 を上回り、統計学的に有意な延長が認められた。

また、安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、呼吸機能検査、動脈血液ガス分析、胸部 X 線検査および体重について評価し、特記すべき問題は認められなかった。

2.7.6.9 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-401）（資料番号 5.3.5.2.3、参考資料）

2.7.6.9.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	イロプロストで治療されている肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に、イロプロストから切り替えたときの MD-711 の安全性および有効性を検討した。
実施国・医療機関数	米国・17 医療機関
公表論文	Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Ther. 2013 Feb;31(1):38-44.
試験期間	2008 年 12 月 日（最初の被験者の組入れ日） ～20 年 月 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 IV 相
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
被験者数（計画時）	MD-711 投与例として最大 400 例（本試験実施中に MD-711 が承認（FDA）となったため、結果として 73 例が MD-711 を投与された）
試験薬、用法・用量	〔試験薬〕 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 （1 アンプル中にトレプロスチニルを 1.74 mg 含む） 〔用法・用量〕 イロプロストの投与を中止後、次にイロプロストを投与するはずであったタイミングで MD-711 の投与を開始した。MD-711 の用量は、1 回 18 µg（3 吸入）の 1 日 4 回吸入投与から開始し、推奨漸増方法は、被験者の忍容性に問題がないと試験責任（分担）医師が判断した場合、3 日ごとに 1 回 6 µg（1 吸入）ずつ増量し、投与開始後 3 週間で目標用量の 1 回 54 µg（9 吸入）に達することとした。また、臨床的に必要であれば 1 回 72 µg（12 吸入）まで許容した。 吸入には Optineb ネブライザを用いた。
主な組入れ基準	主な選択基準： 18 歳以上 75 歳以下の PAH 患者（性別、人種を問わない） - 特発性／家族性肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（修復手術の有無を問わないが、修復手術済みの場合は 5 年以上経過していること）、膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、HIV 関連肺動脈性肺高血圧症または食欲抑制剤／毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症のいずれかと診断された患者 - HIV 陽性患者の場合、ベースライン前 30 日以内に測定した CD4 陽性リンパ球数が 200 /mm³ 以上であり、HIV 感染に対する適切な治療を受けている患者 6 分間歩行距離が 250 m 以上の患者

項目	内容
	(5) 30 日以上イロプロストの用量が安定している患者 (6) ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬および／またはエンドセリン受容体拮抗薬を使用している場合、30 日以上用量が安定している患者 (7) 従来の PH 治療（利尿剤、酸素療法、ジゴキシンなど）を受けている場合、14 日以上治療法が一定の患者 (8) 過去に右心カテーテル検査を実施しており、以下の基準を満たす患者（アイゼンメンジャー症候群は除く） • meanPAP>25 mmHg • PAWP（または左室拡張末期圧）≤15 mmHg • PVR>3 Wood units (9) 過去に心臓超音波検査を実施しており、正常な収縮期および拡張期の左心室機能を認め、臨床的に問題のある左側心疾患（僧帽弁狭窄症など）が認められない患者 (10) 過去に胸部 X 線検査、換気灌流スキャン、HRCT または肺血管造影により PAH と診断された患者 主な除外基準： (1) ベースライン時前 30 日以内に、新たに PAH に対する治療（酸素療法、異なる分類の肺血管拡張薬、利尿剤、ジゴキシンを含む）を開始した患者 (2) ベースライン時前 30 日以内に、PAH 治療薬（抗凝固剤を除く）を中止した患者 (3) 選択基準で許容していない合併症（門脈圧亢進症、慢性血栓塞栓症、肺静脈閉塞性疾患など）を有するまたは心房中隔欠損作成術を施行された患者 (4) 医師により制御不能な睡眠時無呼吸症候群と診断された患者 (5) 以下に示す左側心疾患の徴候を示す患者 • 心筋梗塞の既往 • PAWP または左室拡張末期圧>15 mmHg • マルチゲートスキャン、血管造影または心臓超音波検査による左心室駆出率が 40%未満 • 冠動脈疾患（安静時または労作時における明らかな虚血） (6) 呼吸機能検査により、下記いずれかに該当する重度な実質性肺疾患を合併している患者 • 全肺気量の予測値が 60%未満（60～70%である場合は、HRCT にて胞隔炎またはびまん性間質性肺線維症を検証することが必要である） • FEV₁/FVC が 50%未満 (7) 筋骨格系疾患を有する患者（人工股関節置換術や義足を装着している患者など）、その他の歩行が制限される疾患を有する患者または携帯不可能な医療機器を常時使用している患者
試験参加期間	投与期間として最大 24 ヶ月を計画していた。本試験実施中に MD-711 が承認（FDA）となったため、結果として最大 56 週間であった。
評価項目	(1) 安全性：有害事象、臨床検査、理学的検査 (2) 有効性：6 分間歩行距離、QOL（CAMPHOR 質問票、TSQM 質問票、薬剤投与活動質問票、PIC 質問票）、Borg 呼吸困難スコア、WHO 機能

項目	内容
	分類、PAH の徴候・症状、NT pro-BNP 濃度
解析手法	[安全性] 有害事象、臨床検査、理学的検査により評価した。 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. 13.1 を用い、本 2.7.6 項では MedDRA/J Ver. 24.0 に統一した。 [有効性] Wilcoxon 符号付順位検定を用いて各検査値をベースライン時と比較した。

表 2.7.6.9-2 試験スケジュール

評価項目	スクリーニング期 ^a	ベースライン時 ^a	投与期 ^b								
スケジュール (月)							6	12	18	24	中止時 ^m
スケジュール (週)			1-4	6	8	12					
同意取得	○										
選択基準/除外基準	○	○									
被験者背景	○										
既往歴	○										
PAH の罹病歴	○										
理学的検査	○	○		○		○	○	○	○	○	○
WHO 機能分類	○	○		○		○	○	○	○	○	○
PAH の徴候・症状	○	○		○		○	○	○	○	○	○
臨床検査		○		○		○	○	○		○	○
妊娠検査 ^{c, n}		○ ^{c, n}		○ ^c		○ ^c	○ ^c	○ ^c		○ ^c	○ ^c
NT pro-BNP 濃度		○		○		○		○		○	○
6 分間歩行試験/Borg 呼吸困難スコア ^{d, e}		○ ^d		○ ^e		○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e
CAMPBOR 質問票 ^{f, h}		○ ^f		○		○		○			○ ^h
TSQM 質問票 ^{f, g}		○ ^f				○					○ ^g
PIC 質問票 ^g						○					○ ^g
薬剤投与活動質問票 ^{f, g}		○ ^f				○					○ ^g
薬剤投与活動質問票(7 日間) ⁱ	○ ⁱ	○ ⁱ				○ ⁱ					
試験薬投与 ^j		○	○ ^k	○	○ ^l	○	○	○	○	○	

表 2.7.6.9-2 試験スケジュール（続き）

評価項目	スクリーニング期 ^a	ベースライン時 ^a	投与期 ^b								
スケジュール（月）							6	12	18	24	中止時 ^m
スケジュール（週）			1-4	6	8	12					
試験薬の使用状況			○ ^k	○	○ ^l	○	○	○	○	○	○
有害事象	○ ^o	○ ^o	○ ^k	○	○ ^l	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○ ^k	○	○ ^l	○	○	○	○	○	○
電話連絡（週ごと） ^k			○ ^k								
電話連絡（月ごと） ^l					○ ^l	○ ^l	○ ^l	○ ^l	○ ^l	○ ^l	

a：試験薬投与前 48 時間以内にすべての評価が実施され、選択基準/除外基準をすべて満たせば、スクリーニング期およびベースライン時の評価を同日に実施することも可能とした。

b：許容範囲は、6 および 12 週時は±1 週間、6、12、18 および 24 ヶ月時は±2 週間とした。

c：出産する可能性のある女性で実施した。

d：ベースライン時では、イロプロスト吸入後 10～30 分に実施した。

e：投与期では、MD-711 吸入後 10～60 分に実施した。

f：ベースライン時では、イロプロスト吸入投与について評価した。

g：12 週時より前に中止した場合、中止時検査を実施した。

h：12 ヶ月時より前に中止した場合、中止時検査を実施した。

i：任意の評価であり、ベースライン時前 7 日間および 12 週時前 7 日間に実施した。

j：初めての用量の試験薬を投与する際は、実施医療機関内で実施し、約 2～4 時間または試験責任医師が必要と判断した場合はそれ以上の時間、経過観察をした。

k：1～4 週時は毎週電話連絡を行い、用量漸増の必要性、有害事象、併用薬の使用状況および PAH の徴候・症状を評価した。

l：8 週時以降は毎月電話連絡を行い、用量漸増の必要性、有害事象、併用薬の使用状況および PAH の徴候・症状を評価した。

m：中止時には、可能な限り試験薬中止前に検査を実施した。

n：ベースライン時は、試験薬投与までに、尿検査または血清検査のいずれかで妊娠検査を実施した。

o：試験薬投与前に認められたすべての SAE（因果関係問わず）およびすべての非重篤な副作用（試験手順、侵襲的検査、治療の変更などにより発現）を CRF に記載した。

Source：資料番号 5.3.5.2.3 9.5.2 を改変

2.7.6.9.2 結果の要約

2.7.6.9.2.1 対象被験者

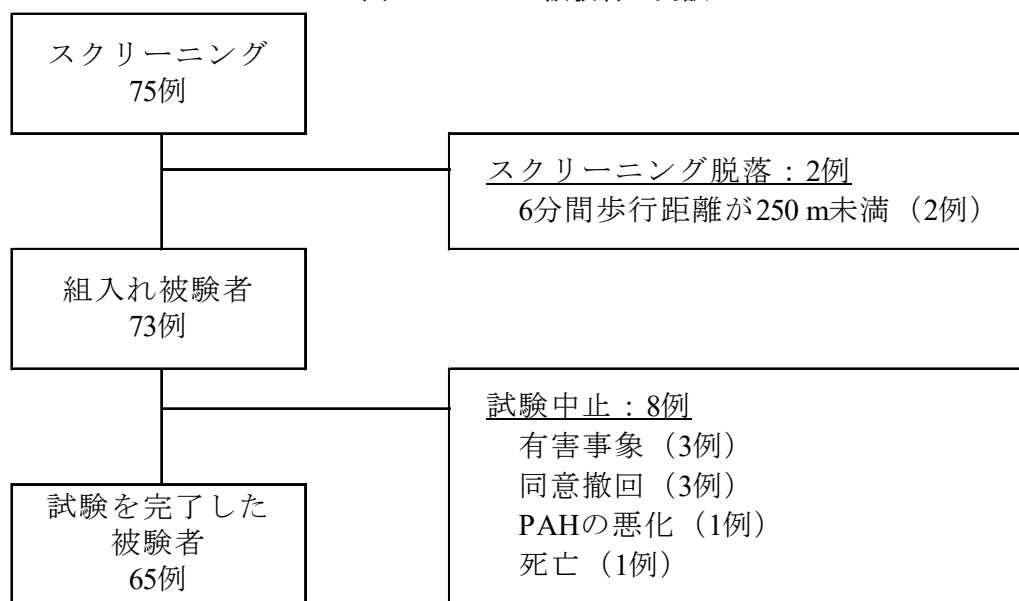
2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した。

73 例の被験者が組み入れられ、すべての被験者に試験薬が投与された。

中止例は 8 例であり、中止理由は、有害事象 3 例、同意撤回 3 例、PAH の悪化 1 例、死亡 1 例であった。試験薬を投与された被験者のうち 65 例が試験を完了した。

図 2.7.6.9-1 被験者の内訳



Source：資料番号 5.3.5.2.3 Figure 10-1 を改変

2.7.6.9.2.1.2 試験実施計画書からの逸脱

試験実施計画書の選択基準/除外基準の逸脱は、9 例（12.3%）であった。最も多く発生した逸脱は、表 2.7.6.9-1 の除外基準（6）に該当した被験者 6 例であり、その他は、選択基準（2）および（7）に抵触ならびに除外基準（3）に該当した被験者が各 1 例であった。

2.7.6.9.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

試験薬を投与された 73 例全例が、安全性解析対象集団および有効性解析対象集団として採用された。

2.7.6.9.2.1.4 人口統計学および他の基準値の特性

有効性解析対象集団における人口統計学および他の基準値の特性を表 2.7.6.9-3 に、ベースライン時におけるイロプロストの使用状況を表 2.7.6.9-4 に示した。なお、有効性解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。

被験者の性別は、男性が 21.9% (16/73 例)、女性が 78.1% (57/73 例) であった。年齢 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、 49.4 ± 12.6 歳であった。

PAH の臨床分類は、特発性肺動脈性肺高血圧症または家族性肺動脈性肺高血圧症が 47.9% (35/73 例)、膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 21.9% (16/73 例)、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (未修復) が 20.5% (15/73 例)、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (修復後) が 5.5% (4/73 例)、HIV 関連肺動脈性肺高血圧症が 4.1% (3/73 例) であった。

PAH に対する併用治療は、エンドセリン受容体拮抗薬およびホスホジエステラーゼ 5 阻害薬の 2 剤で治療されていた被験者が 58.9% (43/73 例)、エンドセリン受容体拮抗薬またはホスホジエステラーゼ 5 阻害薬の 1 剤で治療されていた被験者が 37.0% (27/73 例)、PAH に対して未治療の被験者が 4.1% (3/73 例) であった。

WHO 機能分類は、クラス I が 1.4% (1/73 例)、クラス II が 56.2% (41/73 例)、クラス III が 42.5% (31/73 例) であった。クラス IV の被験者は組み入れられなかった。

ベースライン時のイロプロスト使用状況は、1 回あたりの投与量が 2.5 μg の被験者が 6.8% (5/73 例)、5.0 μg の被験者が 93.2% (68/73 例) であり、ほとんどの被験者が 1 回あたり 5.0 μg を投与していた。1 日あたりの投与回数が 6 回未満であった被験者は、38.4% (28/73 例) であった。

表 2.7.6.9-3 被験者背景（有効性解析対象集団）

項目	全体 (n=73)
年齢（歳） 平均値 ± 標準偏差 最小値 - 最大値	49.4 ± 12.6 18 - 74
性別（例数（%）） 男性 女性	16 (21.9) 57 (78.1)
人種（例数（%）） 白人 アフリカ系アメリカ人 アジア人	63 (86.3) 5 (6.8) 5 (6.8)
PAH の臨床分類（例数（%）） 特発性肺動脈性肺高血圧症または家族性肺動脈性肺高血圧症 膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（未修復） 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（修復後） HIV 関連肺動脈性肺高血圧症	35 (47.9) 16 (21.9) 15 (20.5) 4 (5.5) 3 (4.1)
WHO 機能分類（例数（%）） クラス I クラス II クラス III	1 (1.4) 41 (56.2) 31 (42.5)
併用 PAH 治療薬の使用状況（例数（%）） なし エンドセリン受容体拮抗薬（単剤） ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（単剤） エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（併用）	3 (4.1) 19 (26.0) 8 (11.0) 43 (58.9)

Source：資料番号 5.3.5.2.3 Table 11-1 および Table 14.1.2 より作成

表 2.7.6.9-4 イロプロストの使用状況（有効性解析対象集団）

項目	全体 (n=73)
イロプロストの使用状況 ^a （例数（%））	
2.5 µg を 2 回	1 (1.4)
2.5 µg を 4 回	2 (2.7)
2.5 µg を 6 回	2 (2.7)
5.0 µg を 2 回	1 (1.4)
5.0 µg を 4 回	9 (12.3)
5.0 µg を 5 回	15 (20.5)
5.0 µg を 6 回	37 (50.7)
5.0 µg を 7 回	3 (4.1)
5.0 µg を 8 回	1 (1.4)
5.0 µg を 9 回	2 (2.7)

a : 1 日あたりの吸入投与回数を表示

Source : 資料番号 5.3.5.2.3 Table 11-2 を改変

2.7.6.9.2.2 有効性

2.7.6.9.2.2.1 副次エンドポイント

2.7.6.9.2.2.1.1 6 分間歩行試験

各評価時期における 6 分間歩行距離およびベースライン時（イロプロスト投与時）からの変化量を表 2.7.6.9-5 に示した。

ベースライン時の 6 分間歩行距離の中央値（最小値 - 最大値）は、378 m（259 - 600 m）であった。ベースライン時からの 6 分間歩行距離の変化量の中央値は、6 週時、12 週時、6 ヶ月時および 12 ヶ月時でそれぞれ、+9.5 m（70 例）、+16 m（68 例）、+26 m（55 例）および +27 m（23 例）であり、いずれも統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p=0.008$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ および $p=0.001$ ）。

表 2.7.6.9-5 各評価時期における 6 分間歩行距離の変化量（有効性解析対象集団）

評価時期	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
ベースライン時 (n=73) 中央値 最小値 - 最大値	378 259 - 600	- -	-
6 週時 (n=70) 中央値 最小値 - 最大値	402 259 - 628	9.5 -	0.008
12 週時 (n=68) 中央値 最小値 - 最大値	393 220 - 708	16 -	<0.001
6 ヶ月時 (n=55) 中央値 最小値 - 最大値	423 230 - 702	26 -	<0.001
12 ヶ月時 (n=23) 中央値 最小値 - 最大値	456 277 - 690	27 -	0.001

- : 該当なし

a : Wilcoxon 符号付順位検定

Source : 資料番号 5.3.5.2.3 Table 11-3 を改変

2.7.6.9.2.2.1.2 QOL

2.7.6.9.2.2.1.2.1 CAMPHOR 質問票

CAMPHOR 質問票は、症状について 25 項目、日常生活について 15 項目、QOL について 25 項目の計 65 項目で構成された、健康関連の QOL について被験者が回答するものである。合計スコアは 0～80 で低スコアほど改善を示す。

各評価時期における CAMPHOR スコアを表 2.7.6.9-6 に示した。

6 週時および 12 週時において、症状（エネルギー、息切れ、気分）、活動および QOL のすべての項目で統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、6 週時の症状（気分）、活動および 12 週時の症状（気分）は $p<0.05$ 、その他はすべて $p<0.001$ ）。12 ヶ月時においてもすべての項目でスコアの改善がみられたが、被験者数が少なかったこともあり、症状（エネルギー、気分）および活動では統計学的に有意な差は認められなかった。

CAMPHOR の総スコアのベースライン時（イロプロスト投与時）からの変化量の平均値（ベースライン時および各評価時のスコアの平均値）は、6 週時、12 週時および 12 ヶ月時でそれぞれ、-5.5 (22.8 および 17.3)、-6.4 (23.3 および 16.8) および -5.6 (22.4 および 16.8) であり、統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、それぞれ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ および $p<0.038$ ）。

表 2.7.6.9-6 各評価時期における CAMPHOR スコア（有効性解析対象集団）

項目	ベースライン時		6 週時		12 週時		12 ヶ月時	
	n	平均値 ± 標準偏差	n	平均値 ± 標準偏差	n	平均値 ± 標準偏差	n	平均値 ± 標準偏差
症状	73	8.2 ± 5.1	70	5.3 ± 4.6**	69	5.3 ± 4.8**	24	5.4 ± 4.7*
エネルギー	73	3.4 ± 2.8	70	1.9 ± 2.4**	69	2.1 ± 2.7**	24	2.3 ± 2.6
息切れ	73	3.3 ± 1.8	70	2.4 ± 1.8**	69	2.2 ± 1.8**	24	2.1 ± 1.7*
気分	73	1.5 ± 1.9	69	1.0 ± 1.4*	69	1.0 ± 1.5*	24	1.0 ± 1.4
活動	72	7.7 ± 4.2	67	6.7 ± 3.9*	67	6.6 ± 4.1**	24	6.7 ± 6.3
QOL	73	7.2 ± 5.7	69	5.2 ± 4.8**	69	4.9 ± 5.2**	24	4.7 ± 5.3*
総スコア	72	23.1 ± 13.2	-		-		-	
	67	22.8 ± 13.6	67	17.3 ± 11.8**	-		-	
	67	23.3 ± 13.4	-		67	16.8 ± 12.2**	-	
	24	22.4 ± 15.4	-		-		24	16.8 ± 14.8*

* : p 値<0.05 (Wilcoxon 符号付順位検定)

** : p 値<0.001 (Wilcoxon 符号付順位検定)

Source : 資料番号 5.3.5.2.3 Table 11-7 および Table 14.2.1 より作成

2.7.6.9.2.2.1.2.2 TSQM 質問票

TSQM 質問票は、有効性、副作用、利便性、全般的満足度の 4 項目に分類される 14 の質問で構成された、薬剤に対する満足度を被験者が回答するものである。各項目の合計スコアは 0 ～100 であり、高スコアほど改善を示す。

各評価時期における TSQM スコアを表 2.7.6.9-7 に示した。

12 週時におけるベースライン時（イロプロスト投与時）からの変化量の平均値（ベースライン時および 12 週時のスコアの平均値）は、有効性、副作用、利便性および全般的満足度でそれぞれ、19.9（62.1 および 81.9）、-0.5（84.8 および 84.4）、38.3（45.0 および 83.3）および 20.0（61.9 および 81.9）であった。12 週時において、評価項目のうち有効性、利便性、全般的満足度で統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、すべて p<0.001）。

表 2.7.6.9-7 各評価時期における TSQM スコア（有効性解析対象集団）

評価項目	ベースライン時		12 週時	
	n	平均値 ± 標準偏差	n	平均値 ± 標準偏差
有効性	73	61.3 ± 20.4	-	
	68	62.1 ± 20.2	68	81.9 ± 15.9**
副作用	73	85.3 ± 20.1	-	
	68	84.8 ± 20.6	68	84.4 ± 18.6
利便性	72	44.5 ± 23.3	-	
	67	45.0 ± 23.8	67	83.3 ± 17.4**
全般的満足度	73	62.0 ± 23.4	-	
	66	61.9 ± 23.6	66	81.9 ± 17.9**

** : p 値<0.001 (Wilcoxon 符号付順位検定)

Source : 資料番号 5.3.5.2.3 Table 11-8 および Table 14.2.1 より作成

2.7.6.9.2.2.1.2.3 薬剤投与活動質問票

薬剤投与活動質問票は、薬物投与活動として、薬剤投与時の頻度（投与頻度、投与システムの洗浄頻度）と時間（投与に必要なものを集める時間、投与システムの準備時間、投与時間、投与システムの洗浄時間）について被験者が回答するものであり、1回投与あたりに要する時間および1日あたりの総投与時間を算出した。

12週時における薬物投与活動の変化量を表 2.7.6.9-8 に示した。

イロプロスト投与時（ベースライン時）と比較し、MD-711 投与時（12週時）ではすべての項目で統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、投与に必要なものを集める時間は $p=0.004$ 、投与システムの準備時間は $p=0.007$ 、その他はすべて $p<0.001$ ）。MD-711 への切替えにより、投与時間（吸入時間）は平均 53.2 分短縮されて 13.0 分となり、1日あたりの総投与時間は平均 79.3 分短縮されて 39.1 分となった。

表 2.7.6.9-8 12週時における薬剤投与活動の変化量（有効性解析対象集団）

項目	ベースライン時 n=70	12週時 n=61	ベースライン時 からの変化量
	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差 p 値 ^a
薬剤投与時の頻度（回/日）			
投与頻度	5.5 ± 1.1	4.0 ± 0.1	-1.5 ± 1.1 $p < 0.001$
投与システムの洗浄頻度	3.2 ± 2.3	1.1 ± 0.8	-2.0 ± 2.3 $p < 0.001$
時間（分）			
投与に必要なものを集める時間	23.4 ± 29.1	12.1 ± 10.5	-8.5 ± 25.6 $p = 0.004$
投与システムの準備時間	12.9 ± 13.4	9.0 ± 9.3	-2.2 ± 12.1 $p = 0.007$
投与時間（吸入時間）	65.7 ± 33.0	13.0 ± 6.8	-53.2 ± 36.2 $p < 0.001$
投与システムの洗浄時間	21.3 ± 43.7	5.0 ± 4.4	-15.4 ± 45.7 $p < 0.001$
1回投与あたりの総時間	25.8 ± 13.3	13.3 ± 9.0	-11.7 ± 15.2 $p < 0.001$
1日あたりの総投与時間（分）	123.2 ± 78.9	39.1 ± 25.1	-79.3 ± 80.5 $p < 0.001$

a : Wilcoxon 符号付順位検定

Source : 資料番号 5.3.5.2.3 Table 11-10 を改変

2.7.6.9.2.2.1.2.4 PIC 質問票

PIC 質問票は、イロプロストから MD-711 へ切替えにあたり、PAH の症状、薬剤投与にかかる時間、薬剤への全体的な満足度を被験者が回答するものである。

12 週時において、改善が認められた被験者の割合は、PAH の症状、薬剤投与にかかる時間および薬剤への全体的な満足度でそれぞれ、73.1% (49/67 例)、91.0% (61/67 例) および 94.0% (63/67 例) であり、すべての項目で、イロプロスト投与時に比し、MD-711 投与時で統計学的に有意な改善が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定、すべて $p < 0.001$)。

2.7.6.9.2.2.1.3 Borg 呼吸困難スコア

6 分間歩行試験実施後に、Borg 呼吸困難スコアを評価した。

ベースライン時 (イロプロスト投与時) の Borg 呼吸困難スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、 3.32 ± 2.11 であった。ベースライン時からの Borg 呼吸困難スコアの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差)、は、6 週時、12 週時、6 カ月時および 12 カ月時でそれぞれ、 -0.54 ± 1.66 、 -0.66 ± 1.77 、 -0.51 ± 1.97 および -1.06 ± 1.73 であり、いずれも改善が認められた。

2.7.6.9.2.2.1.4 WHO 機能分類

WHO 機能分類がベースライン時 (イロプロスト投与時) から悪化した被験者の割合は、6 週時、12 週時、6 カ月時および 12 カ月時でそれぞれ、7.1% (5/70 例)、4.3% (3/69 例)、3.4% (2/58 例) および 4.2% (1/24 例)、不変であった被験者の割合はそれぞれ、87.1% (61/70 例)、87.0% (60/69 例)、76.3% (45/59 例) および 66.7% (16/24 例)、改善した被験者の割合はそれぞれ、5.7% (4/70 例)、8.7% (6/69 例)、18.6% (11/59 例) および 29.2% (7/24 例) であった。WHO 機能分類は本試験期間を通してわずかに改善傾向が認められ、多くの被験者は機能分類に変化はなかった。

2.7.6.9.2.2.1.5 PAH の徴候・症状

PAH の徴候・症状 (疲労、呼吸困難、浮腫、めまい、失神、胸痛、起坐呼吸) のうち、呼吸困難が改善した被験者の割合は、6 週時、12 週時、6 カ月時および 12 カ月時でそれぞれ、35.7% (25/70 例)、37.7% (26/69 例)、41.4% (24/58 例) および 37.5% (9/24 例)、浮腫が改善した被験者の割合はそれぞれ、31.9% (22/69 例)、27.5% (19/69 例)、19.0% (11/58 例) および 29.2% (7/24 例) であり、呼吸困難および浮腫において、試験期間を通して改善傾向が認められた。

2.7.6.9.2.2.1.6 NT pro-BNP

ベースライン時 (イロプロスト投与時) の NT pro-BNP 濃度の中央値 (最小値 - 最大値) は、626 pg/mL (26 pg/mL - 8324 pg/mL) であった。

NT pro-BNP 濃度の変化量の中央値は、6 週時、12 週時および 12 カ月時でそれぞれ -80 pg/mL (69 例)、 -74 pg/mL (68 例) および -111 pg/mL (24 例) であり、6 週時および 12 週時にい

て統計学的に有意な減少が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、6 週時は $p<0.001$ 、12 週時は $p=0.001$ 、12 ヶ月時は $p=0.149$ ）。

2.7.6.9.2.3 安全性

2.7.6.9.2.3.1 試験薬の曝露状況

曝露状況の分布を表 2.7.6.9-9 に示した。

MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入に到達した被験者の割合は、83.6%（61/73 例）であり、到達までの日数の平均値 ± 標準偏差は、 18.3 ± 16.8 日であった。MD-711 の投与期間は、平均 32.42 週、最長 56.0 週であった。

表 2.7.6.9-9 曝露状況の分布（安全性解析対象集団）

項目	分類	全体 (n=73)
試験薬の投与期間(週)		
例数		73
平均値		32.42
標準偏差		13.62
最小値		0.4
中央値		33.71
最大値		56.0
例数(%)	1 週以上	72 (98.6)
	6 週以上	71 (97.3)
	12 週以上	68 (93.2)
	6 ヶ月以上	48 (65.8)
	12 ヶ月以上	8 (11.0)
試験薬の最大投与量(吸入)		
例数		73
例数(%)	9 吸入到達	61 (83.6)
9 吸入到達までの日数(日)		
例数		61
平均値		18.3
標準偏差		16.8
最小値		1
中央値		18.0
最大値		122

Source：資料番号 5.3.5.2.3 Table 14.1.6 を改変

2.7.6.9.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.9-10 に示した。

表 2.7.6.9-10 有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	全体 (n=73)	
	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	71	(97.3)
副作用	66	(90.4)
死亡 ^a	1	(1.4)
重篤な有害事象	10	(13.7)
試験薬の投与中止に至った有害事象	5	(6.8)
重度の有害事象	21	(28.8)

a : MD-711 の投与中止から 2 日後に認められた。

Source : 資料番号 5.3.5.2.3 Table 12-1、Table 12-2、
Table 12-3、Table 12-4、Table 12-7、Table
14.3.2.1 より作成

2.7.6.9.2.3.3 比較的良好に見られる有害事象

発現率が 5%以上の有害事象の集計結果を表 2.7.6.9-11 に示した。

発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽 (74.0%)、頭痛 (43.8%)、悪心 (30.1%)、胸部不快感 (16.4%)、上気道感染、上咽頭炎および潮紅 (各 15.1%)、浮動性めまい (13.7%)、動悸および咽喉刺激感 (各 12.3%) ならびに疲労 (11.0%) であった。有害事象の種類や発現率は、LRX-TRIUMPH 001 試験と同様であった。

また、イロプロストから MD-711 へ切替え後 5 日以内に発現した有害事象の集計結果を表 2.7.6.9-12 に示した。切替え後 5 日以内の有害事象の発現率は、61.6% (45/73 例) であった。発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽 (38.4%) および頭痛 (27.4%) であった。

表 2.7.6.9-11 発現率が5%以上の有害事象の集計（安全性解析対象集団）

有害事象名	全体 (n=73)
	発現例数 (%)
全体	71 (97.3)
咳嗽	54 (74.0)
頭痛	32 (43.8)
悪心	22 (30.1)
胸部不快感	12 (16.4)
上気道感染	11 (15.1)
上咽頭炎	11 (15.1)
潮紅	11 (15.1)
浮動性めまい	10 (13.7)
動悸	9 (12.3)
咽喉刺激感	9 (12.3)
疲労	8 (11.0)
湿性咳嗽	7 (9.6)
口腔咽頭痛	7 (9.6)
下痢	6 (8.2)
気管支炎	5 (6.8)
胸痛	5 (6.8)
呼吸困難	5 (6.8)
顎痛	5 (6.8)
発疹	5 (6.8)
傾眠	5 (6.8)
鼻出血	4 (5.5)
背部痛	4 (5.5)
体液貯留	4 (5.5)
四肢痛	4 (5.5)
副鼻腔炎	4 (5.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE502(1)を改変

表 2.7.6.9-12 イロプロストから MD-711 へ切替え後 5 日以内に発現した有害事象の集計
(安全性解析対象集団)

有害事象名	全体 (n=73)
	発現例数 (%)
全体	45 (61.6)
咳嗽	28 (38.4)
頭痛	20 (27.4)
悪心	6 (8.2)
咽喉刺激感	4 (5.5)
口腔咽頭痛	4 (5.5)
傾眠	3 (4.1)
胸部不快感	2 (2.7)
浮動性めまい	2 (2.7)
疲労	2 (2.7)
潮紅	2 (2.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

Source：資料番号 5.3.5.2.3 Table 12-6 を改変

2.7.6.9.2.3.4 比較的良好に見られる副作用

発現率が 5%以上の副作用の集計結果を表 2.7.6.9-13 に示した。

90%以上の被験者で副作用が認められ、発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽 (74.0%)、頭痛 (41.1%)、悪心 (23.3%)、潮紅 (15.1%) ならびに浮動性めまいおよび咽喉刺激感 (各 11.0%) であった。これらの副作用は、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、潮紅) や投与経路に特異的な事象 (咳嗽、咽喉刺激感) であり、予測される事象であった。

表 2.7.6.9-13 発現率が5%以上の副作用の集計（安全性解析対象集団）

有害事象名	全体 (n=73)
	発現例数 (%)
全体	66 (90.4)
咳嗽	54 (74.0)
頭痛	30 (41.1)
悪心	17 (23.3)
潮紅	11 (15.1)
浮動性めまい	8 (11.0)
咽喉刺激感	8 (11.0)
胸部不快感	7 (9.6)
胸痛	5 (6.8)
下痢	5 (6.8)
動悸	5 (6.8)
口腔咽頭痛	5 (6.8)
顎痛	4 (5.5)
傾眠	4 (5.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE502(2)を改変

2.7.6.9.2.3.5 重症度別の有害事象

重度の有害事象の発現率は、28.8% (21/73 例) であり、2 例以上に認められた事象は、肺炎、鼻出血、疲労、頭痛、インフルエンザ、肺動脈性肺高血圧症、失神および上気道感染（各 2 例）であった。

2.7.6.9.2.3.6 死亡、重篤な有害事象

重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.6.9-14 に、死亡例における有害事象の詳細な叙述を付表 2.7.6.9-1 に、重篤な有害事象の詳細な叙述を付表 2.7.6.9-2 に示した。

死亡は 1 例に認められた。本死亡は、試験薬の投与中止 2 日後に認められ、PAH の悪化であると判断されたため、試験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

重篤な有害事象の発現率は 13.7% (10/73 例) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎および肺動脈性肺高血圧症（各 2 例）であった。

重篤な副作用の発現率は 5.5% (4/73 例) であった。認められた重篤な副作用は、胃腸出血、失神、精神病性障害、喘息および脱水（各 1 例）であった。

表 2.7.6.9-14 重篤な有害事象の集計（安全性解析対象集団）

有害事象名	全体 (n=73)
	発現例数 (%)
全体	10 (13.7)
肺炎	2 (2.7)
肺動脈性肺高血圧症	2 (2.7)
胃腸出血	1 (1.4)
インフルエンザ	1 (1.4)
失神	1 (1.4)
心筋梗塞	1 (1.4)
心房細動	1 (1.4)
精神病性障害	1 (1.4)
喘息	1 (1.4)
脱水	1 (1.4)
洞結節機能不全	1 (1.4)
肺性心	1 (1.4)

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE503 を改変

2.7.6.9.2.3.7 試験薬の投与中止に至った有害事象

試験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 2.7.6.9-15 に、試験薬の投与中止に至った有害事象一覧を付表 2.7.6.9-3 に示した。

試験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、6.8%（5/73 例）であり、2 例以上に認められた試験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難（2 例）であった。試験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、心筋梗塞、肺動脈性肺高血圧症および精神病性障害であった（2.7.6.9.2.3.6 項参照）。

試験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、2.7%（2/73 例）であった。試験薬の投与中止に至った副作用は、胸痛、咳嗽、発声障害、呼吸困難および精神病性障害（各 1 例）であり、精神病性障害以外は同一被験者に発現した事象であった。

表 2.7.6.9-15 試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）

有害事象名	全体 (n=73)
	発現例数 (%)
全体	5 (6.8)
呼吸困難	2 (2.7)
胸痛	1 (1.4)
咳嗽	1 (1.4)
発声障害	1 (1.4)
体液貯留	1 (1.4)
心筋梗塞	1 (1.4)
肺動脈性肺高血圧症	1 (1.4)
精神病性障害	1 (1.4)

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE504 を改変

2.7.6.9.2.3.8 臨床検査値（血液生化学的検査および血液学的検査）

基準値範囲外の臨床検査値が認められ、臨床検査値に関連する有害事象として、低カリウム血症（3例）、国際標準比増加（2例）ならびにアンモニア増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、貧血およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各1例）が認められた。臨床検査値に関連する有害事象はいずれも非重篤で、試験薬の投与中止に至らなかった。重度の臨床検査値に関連する有害事象はアンモニア増加および低カリウム血症（各1例）であり、その他の事象は中等度または軽度であった。重度の臨床検査値に関連する副作用は、アンモニア増加であり、試験薬の投与を一時的に中断した。試験薬の投与再開後のアンモニア増加の再発は認められなかった。

ベースライン時からの各臨床検査値の変化量の平均値を評価したところ、いずれの臨床検査値も臨床的に意義のある経時的な変化は認められなかった。

個々の被験者の臨床検査値については、試験を通して一過性の変化が認められたものの、シフトテーブルによる分析においては、試験薬に関連した臨床的に意義のある経時的な変化は認められなかった。

2.7.6.9.2.4 結論

73例の被験者（イロプロストで治療されているPAH患者）が組み入れられ、すべての被験者にMD-711が投与された。

各評価時期において、薬剤への満足度や被験者の印象としてのQOLの改善が認められた。また、すべての評価時期において、6分間歩行距離の改善およびBorg呼吸困難スコアの低下が認められた。さらに、NT pro-BNP濃度の低下やWHO機能分類の維持または改善が認められた。

有害事象の発現率は、97.3%（71/73例、440件）であり、副作用の発現率は、90.4%（66/73例、266件）であった。主な副作用は、投与経路に特異的な事象（咳嗽、咽喉刺激感）や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、潮紅）であった。また、安全性に懸念のある臨床検査値の変化は認められなかった。

本試験では、ベースライン時（イロプロスト投与時）に比し、MD-711投与時において6分間歩行距離やQOLの改善傾向が認められ、イロプロストの有害事象と直接比較はしていないものの、有害事象の種類や発現率はこれまでのMD-711の有害事象の報告と相違なかった。本試験は規模が小さく非対照試験であるものの、PAH患者において、運動耐容能を維持しQOLを改善しながら、イロプロストからMD-711への切替えが可能であることが示唆された。

付表 2.7.6.9-1 死亡例における有害事象の詳細な叙述（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	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 ^d	
MD-711群 (n=73)		White	男性	71	咳嗽 (COUGH)	9吸入	8	-	明らかに関連あり	中等度	非重篤	不変	あり	持続	
					口腔内不快感 (FILMY FEELING IN MOUTH)	9吸入	8	-	明らかに関連あり	軽度	非重篤	不変	なし	持続	
					胸部不快感 (CHEST TIGHTNESS)	9吸入	15	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続	
					悪心 (NAUSEA)	9吸入	15	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	なし	持続	
					鼻出血 (NOSEBLEED)	9吸入	21	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	持続	
					失神 (SYNCPAL EPISODE)	9吸入	117	5	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	あり	-	
					心筋梗塞 (NON Q WAVE MI)	0吸入	123	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-	
					既往歴	ATRIAL FIBRILATION / BPH / CAD / DEGENERATIVE DISC DISEASE / GOUT / HTN / HYPERLIPIDEMIA / HYPOTHYROIDISM / PACEMAKER PLACEMENT / SICK SINUS SYNDROME									
					治験期間中に使用した併用薬および併用療法	ADV AIR / AVODART / BICARB / CA CHLORIDE / COLCHICINE / COUMADIN / EPINEPHRINE / FUROSEMIDE / LEVO PHED / LEVOTHYROID / LIPITOR / NEOSYNEPHRINE / NIFEDIPINE XR / OXYGEN / PLAVIX / POTASSIUM / RAMIPRIL / SPIRONOLACTONE / TOPROL XL / TRAMADOL									

付表 2.7.6.9-1 死亡例における有害事象の詳細な叙述（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	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 ^d
		経過			1日4回、1回3吸入の用量でMD-711の投与を開始した。その後、治験薬投与4日目に1回6吸入、治験薬投与8日目に1回9吸入に増量され、治験薬投与123日目の中止時まで継続していた。 「失神」による入院中、痛風発赤を疑いコルヒチンの投与を開始した。下痢を発症し、続いて低酸素血症を伴う著明な低血圧を発症したため、心肺蘇生(CPR)と高度心臓生命維持(ACLS)のプロトコルが開始された。約25分間の蘇生後、脈拍は再開し、複数の昇圧剤で維持された。非Q波心筋梗塞を示すトロポニンがわずかに上昇し、肺動脈カテーテルより、120台の肺動脈(PA)圧を認めた。人工呼吸器装着により状態は安定し、最終的に昇圧剤の投与を終了した。また、利尿剤を投与し、フローラン(エポプロステノール)を開始した。肺動脈圧は80台まで改善し、人工呼吸器から離脱し抜管した。抜管後、進行性低血圧、胸痛、および呼吸不全と再挿管を必要とする重度のショックをもたらす重度の低酸素血症を発症した。Levophed (ノルエピネフリン)、ドーパミン、エピネフリン点滴、バソプレシン、Neo-Synephrine (フェニレフリン)を含む複数の血管作動薬を投与したにもかかわらず、低血圧が続いた。無脈性電気活動となり、心肺蘇生法が開始された(CRP/ACLS)。重炭酸塩および塩化カルシウムとともにエピネフリンを反復投与したが、反応はみられなかった。基礎疾患である肺高血圧症と心原性ショックに関連した重篤なショックを発症していたことは明らかであった。すべての心肺蘇生法に反応なく、治験薬投与125日目に死亡した。直接死因は心原性ショックと報告された。剖検報告書は得られなかった。									
		治験責任医師の見解			死亡について、基礎疾患の悪化であると判断されたため、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。									

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回量に変更された場合、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：有害事象転帰確認日-有害事象発現日+1

d：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 LAE501 および資料番号 5.3.5.2.3 14.3.3 より作成

付表 2.7.6.9-2 重篤な有害事象の詳細な叙述（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	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 ^d
MD-711群 (n=73)		White	男性	50	脱水 (DEHYDRATION)	9吸入	12	78	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断	なし	-
					胃腸出血 (POSSIBLE OCCULT GI BLEED)	9吸入	12	86	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断	なし	-
					心房細動 (ATRIAL FIBRILLATION)	9吸入	221	47	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
					洞結節機能不全 (SYMPTOMATIC SINUS BRADY/TACHY SYNDROME)	9吸入	221	47	関連なし	重度	重篤	不変	なし	-
	既往歴	ACID REFLUX / ATRIAL ARRYTHMIA S/P ABLATION / CIRRHOSIS / CONSTIPATION / DECREASED HCT / GYNECOMASTIA / HEMOPTYSIS / JOINT PAIN / SCHISTOSOMIASIS												
	治験期間中に使用した 併用薬および併用療法	ALDACTONE / AMOXICILLIN / CLARITHROMYCIN / COUMADIN / DEMEDEX / DIGOXIN / DILTIAZEM / DOCUSATE SODIUM / FERROUS SULFATE / LACTULOSE / NEXIUM / OMEPRAZOLE / POTASSIUM CHLORIDE / RANITIDINE / Z-PAK / ZAROXALYN												
	経過	1日4回、1回3吸入の用量でMD-711の投与を開始した。その後、治験薬投与5日目に1回6吸入に増量され、治験薬投与8日目には、1回9吸入に増量された。「脱水」「胃腸出血」発現時にも1回9吸入の投与を受けていた。 「脱水」「胃腸出血」の管理において、治験薬投与12日目に吐き気、嘔吐および手の震えにより入院し、診察で脱水、疲労および悪液質が認められ、両側アステリクシスを有していた。翌日の治験薬投与13日目より治験薬の投与を中断した。入院時臨床検査によりアンモニア増加、ビリルビン軽度上昇、便潜血陽性などが認められ、「脱水」「胃腸出血」の可能性と診断された。その後、治験薬投与14日目に、1回3吸入にて投与再開となった。												
	治験責任医師の見解	「脱水」「胃腸出血」は、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。												
	White	男性	60	肺動脈性肺高血圧症 (WORSENING PAH)	12吸入	101	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続	
既往歴	CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY / CORONARY ARTERY DISEASE / GERD / GOUT / MILD CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE / OBESE / RESTLESS LEG SYNDROME													
治験期間中に使用した 併用薬および併用療法	ALLOPURINOL / ASPIRIN / COLCHICINE / FLOLAN / IMODIUM / INTRAVENOUS LASIX / ISORDIL / LASIX / METOPROLOL / NEURONTIN / NEXIUM / OXYGEN / PLAVIX / POTASSIUM / PREDNISONE / TIOTROPIUM / TYLENOL / ZOFRAN													

付表 2.7.6.9-2 重篤な有害事象の詳細な叙述（安全性解析対象集団）（続き）

[illegible]

付表 2.7.6.9-2 重篤な有害事象の詳細な叙述（安全性解析対象集団）（続き）

[illegible]

付表 2.7.6.9-2 重篤な有害事象の詳細な叙述（安全性解析対象集団）（続き）

[illegible]

付表 2.7.6.9-2 重篤な有害事象の詳細な叙述（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	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 ^d
	■	Black/African American	女性	51	精神病的障害 (DRUG PSYCHOSIS)	0吸入	3	4	明らかに関連 あり	重度	重篤	投与中止	あり	-
		既往歴			ATRIAL TACHYARRHYTHMIAS / BILAT FOOT EDEMA / BILAT FOOT PAIN L>R / COR PULMONALE / GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE / HEADACHES / HYPERTENSION / JOINT ACHES / MUSCLE ACHES / RECTAL BLEEDING / RENAL INSUFFICIENCY / RESTLESS LEGS SYNDROME / SCLERODERMA / SLEEP APNEA / VERTIGO									
		治験期間中に使用した 併用薬および併用療法			ADVIL / ASPIRIN / ATIVAN / LASIX / LISINOPRIL / METOLAZONE / POTASSIUM / TRAMADOL / VICODIN / WARFARIN									
		経過			1日4回、1回3吸入の用量でMD-711の投与を開始した。その後、治験薬投与2日目に1回6吸入に増量され、重篤な有害事象発現時にも1 回6吸入の投与を受けていた。 「精神病的障害」の管理において、投薬に関連する急性精神病と診断されたため、治験薬投与3日目に投与を中断した。治療により状 態が改善し始めたため、治験薬投与4日目に1回6吸入にて投与を再開したが、再び発症したため、投与を中止した。治験薬中止48時間 後に、症状は消失し、その後再発の報告はなかった。									
		治験責任医師の見解			「精神病的障害」は、治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された。									

用語辞書：MedDRA/J v24.0

重篤度が「重篤」であった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回量に変更された場合、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：有害事象転帰確認日-有害事象発現日+1

d：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 LAE502 および資料番号 5.3.5.2.3 14.3.3 より作成

付表 2.7.6.9-3 試験薬の投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	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)	試験薬との 因果関係	重症度	重篤度	試験薬 に対する 処置	試験薬 以外の 処置	転帰 ^d
MD-711群 (n=73)	■	White	男性	61	体液貯留 (INCREASE FLUID RETENTION)	8吸入	7	-	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)	12吸入	101	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	持続
	■	White	女性	61	咳嗽 (COUGH)	5吸入	9	-	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
					胸痛 (CHEST PAIN)	5吸入	17	-	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
					発声障害 (VOICE HOARSENESS)	5吸入	17	-	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
					呼吸困難 (WORSENING DYSPNEA)	5吸入	17	-	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	投与中止	なし	持続
	■	White	男性	41	呼吸困難 (INCREASED DIFFICULTY BREATHING)	0吸入	15	-	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	あり	持続
	■	White	男性	71	心筋梗塞 (NON Q WAVE MI)	0吸入	123	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	あり	-
	■	Black/African American	女性	51	精神病性障害 (DRUG PSYCHOSIS)	0吸入	3	4	明らかに関連 あり	重度	重篤	投与中止	あり	-

用語辞書：MedDRA/J v24.0

試験薬に対する処置が「投与中止」であった試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回量に変更された場合、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：有害事象転帰確認日-有害事象発現日+1

d：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 LAE503 より作成

2.7.6.10 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-403）（資料番号 5.3.5.2.4、参考資料）

2.7.6.10.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-1 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、MD-711 を投与したときの口腔・鼻咽頭および肺関連の有害事象（以下、呼吸器関連有害事象）の種類および発現率を検討した。また、MD-711 を投与したときの呼吸器関連有害事象の発現率を MD-711 非投与群と比較検討した。
実施国・医療機関数	米国・94 医療機関
公表論文	Zamanian R, Levine D, Rosenzweig E, Alnuaimut H, DeMarco T, Bourge R, et al. Long Term Safety Of Inhaled Treprostinil In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Interim Analysis Of The ASPIRE Registry. Presented at ATS. San Diego, CA. May 2014 [Poster Presentation].
試験期間	2011 年 2 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日） ～2014 年 12 月 ■ 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 IV 相
試験デザイン	多施設共同、前向き、非投与群対象、観察研究
被験者数（計画時）	1,320 例（各群 660 例） [設定根拠] 希少な対象疾患に対し、MD-711 または FDA で承認済みの PAH に対する治療薬を使用している患者数は限られており、また疾患の進行や死亡による中止の可能性があった。被験者は平均 15～18 ヶ月間試験に参加すると想定し、各群の累積暴露が 1,000 観察人年となる例数として、目標被験者数を 1,320 例（各群 660 例）と設定した。
使用薬剤、用法・用量	[使用薬剤] - MD-711 (Tyvaso®) - FDA で承認済みの MD-711 以外の PAH に対する治療薬（以下、PAH 治療薬） - エンドセリン受容体拮抗薬 (Letairis®, Tracleer®, Opsumit®) - ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (Revatio®, Adcirca®) - 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (Adempas®) - プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤 (Remodulin®, Flolan®, Veletri®, Ventavis®) [用法・用量] 被験者を観察開始時の治療背景により 2 群に割付けた。なお、MD-711 非投与群のうち、観察開始後に MD-711 を投与された 75 例をクロスオーバー被験者と定義した。各群における MD-711 を含む PAH 治療薬の用法・用量および投与期間は規定せず、処方医の指示による通常の用法・用量に従った。 • MD-711 群：

項目	内容
	観察開始時点で MD-711 で治療されている PAH 患者。FDA で承認済の PAH 治療薬を併用投与している PAH 患者を含む。 ・ MD-711 非投与群： 過去にも観察開始時点にも MD-711 を投与されることがなく、FDA で承認済の MD-711 以外の吸入、注射および経口 PAH 治療薬で単剤治療または併用治療されている PAH 患者。
主な組入れ基準	主な選択基準： (1) WHO 機能分類がクラス I の PAH であると診断された患者 (2) MD-711 および／または FDA で承認済の他の PAH 治療薬を処方され、現在投与している患者 除外基準： (1) 過去に MD-711 を投与していたが、観察開始時に中止している患者 (2) 登録前 30 日以内に医薬品または医療機器の治験に参加した患者 (3) 現在または過去に肺腫瘍と診断された患者 (4) 観察開始時に胃腸出血または肺出血が認められた患者 (5) PAH 治療のための外科手術を予定している患者
試験参加期間	計画として規定なし（試験中止または終了までの最大約 3 年間を想定）
評価項目	安全性：呼吸器関連有害事象
解析手法	〔安全性〕 安全性解析対象集団は、1 回でも MD-711 を含む PAH 治療薬を投与された被験者を含む集団とした。 呼吸器関連有害事象（定義は付表 2.7.6.10-3 参照）の発現率と発現率の点推定値および両側 95%信頼区間に基づいて評価した。 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. 13.1 を用い、本 2.7.6 項では MedDRA/J Ver. 24.0 に統一した。

表 2.7.6.10-2 試験スケジュール

評価項目	観察開始時	四半期ごとの フォローアップ時 ^a	中止時
同意取得	○		
被験者背景	○		
既往歴・合併症	○		
PAH の背景（診断日、NYHA 心機能分類、病因、PAH 治療歴）	○		
試験開始時の PAH 治療	○		
併用薬/療法	○	○	
PAH 治療の変更		○	
呼吸器関連有害事象		○	○
重篤な呼吸器関連有害事象	発現から 24 時間以内に報告すること (同意取得以降、試験中止または終了まで)		
耳、鼻および喉の検査結果（実施した場合）	呼吸器関連有害事象の評価のため		
試験中止（中止日、中止理由）			○

a：フォローアップ来院は、試験開始時以降 3 ヶ月（±2 週間）に 1 回行った。

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 9-1 を改変

2.7.6.10.2 結果の要約

2.7.6.10.2.1 対象被験者

2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示した。

登録被験者数は 1,368 例であり、そのうち 35 例が解析から除外され(2.7.6.10.2.1.2 項参照)、組入れ適格被験者数は 1,333 例（MD-711 群：666 例、MD-711 非投与群：667 例）であった。MD-711 非投与群のうち、75 例の被験者は観察開始後に MD-711 が投与された（クロスオーバー被験者）。

中止例は 395 例（MD-711 群：205 例、MD-711 非投与群：190 例）であった。中止理由は、死亡（MD-711 群：95 例、MD-711 非投与群：73 例）、追跡不能（MD-711 群：23 例、MD-711 非投与群：28 例）、同意撤回（MD-711 群：13 例、MD-711 非投与群：11 例）、呼吸器関連有害事象（MD-711 群：2 例、MD-711 非投与群：1 例）、その他（MD-711 群：72 例、MD-711 非投与群：77 例）であった。主なその他の理由は、転院、PAH 治療薬の中止・変更、他の臨床試験への参加であった。

図 2.7.6.10-1 被験者の内訳

登録被験者	1368 例		
組入れ基準適格被験者	1333 例	解析対象外の被験者	35 例
		除外理由	組入れ基準不適格 26 例
			データ入力エラー 5 例
			施設間重複 4 例
MD-711群	666 例	MD-711非投与群	667 例 (内75例はクロスオーバー被験者)
試験完了例	461 例	試験完了例	477 例
中止理由		中止理由	
死亡	95 例	死亡	73 例
追跡不能	23 例	追跡不能	28 例
同意撤回	13 例	同意撤回	11 例
呼吸器関連有害事象	2 例	呼吸器関連有害事象	1 例
その他	72 例	その他	77 例

Source : 資料番号 5.3.5.2.4 Figure 10-1 を改変

2.7.6.10.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

安全性解析対象集団は 1,333 例（MD-711 群 666 例、MD-711 非投与群 667 例）であった。

安全性解析対象集団除外例は 35 例であり、除外理由は、組入れ基準を満たさなかった被験者が 26 例、データ入力エラーにより重複登録されていた被験者が 5 例、他施設と重複登録されていた被験者が 4 例であった。

2.7.6.10.2.1.3 人口統計学および他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学および他の基準値の特性を表 2.7.6.10-3 に示した。

被験者の性別は、MD-711 群において男性が 22.1% (147/666 例)、女性が 77.9% (519/666 例)、MD-711 非投与群において男性が 20.2% (135/667 例)、女性が 79.8% (532/667 例) であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は、MD-711 群が 55.8 ± 16.7 歳、MD-711 非投与群が 55.3 ± 16.1 歳であった。

PAH の臨床分類は、MD-711 群において特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症または薬物もしくは毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症が 51.2% (341/666 例)、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症が 33.5% (223/666 例)、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 8.3% (55/666 例)、HIV 関連肺動脈性肺高血圧症または門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症が 8.0% (53/666 例)、その他が 1.4% (9/666 例)、MD-711 非投与群において特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症もしくは薬物または毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症が 58.3% (389/667 例)、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症が 29.2% (195/667 例)、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 5.5% (37/667 例)、HIV 関連肺動脈性肺高血圧症または門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症が 8.2% (55/667 例)、その他が 1.0%未満 (4/667 例) であった。

PAH に対する治療は、MD-711 群においてシルデナフィルで治療されていた被験者が 44.1% (294/666 例)、アンブリセンタンで治療されていた被験者が 37.5% (250/666 例)、タダラフィルで治療されていた被験者が 35.9% (239/666 例)、MD-711 非投与群においてシルデナフィルで治療されていた被験者が 35.4% (236/667 例)、アンブリセンタンで治療されていた被験者が 30.0% (200/667 例)、タダラフィルで治療されていた被験者が 33.6% (224/667 例) であり、1/3 以上の被験者で、シルデナフィル、アンブリセンタン (MD-711 非投与群を除く) および／またはタダラフィルが使用されていた。

表 2.7.6.10-3 被験者背景 (安全性解析対象集団)

項目	MD-711 群 (666 例)	MD-711 非投与群 (667 例)
年齢 (歳) 平均値 ± 標準偏差 最小値 - 最大値	55.8 ± 16.7 5 - 90	55.3 ± 16.1 3 - 97
性別 (例数 (%)) 男性 女性	147 (22.1%) 519 (77.9%)	135 (20.2%) 532 (79.8%)
人種 (例数 (%)) 白人 黒人またはアフリカ系アメリカ人 アジア人 ハワイなどの太平洋諸島系原住民 アメリカ先住民 その他または人種非開示	483 (72.5%) 116 (17.4%) 21 (3.2%) 3 (<1.0%) 2 (<1.0%) 42 (6.3%)	510 (76.5%) 107 (16.0%) 15 (2.2%) 1 (<1.0%) 1 (<1.0%) 33 (4.9%)
PAH 罹患期間 (年) 平均値 ± 標準偏差 最小値 - 最大値	4.271 ± 4.472 0 - 32.0	4.134 ± 3.975 0 - 26.0
PAH の臨床分類 ^a (例数 (%)) 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症または薬物もしくは 毒物性肺動脈性肺高血圧症 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 HIV 関連肺動脈性肺高血圧症または門脈圧亢進症に伴 う肺動脈性肺高血圧症 その他	341 (51.2%) 223 (33.5%) 55 (8.3%) 53 (8.0%) 9 (1.4%)	389 (58.3%) 195 (29.2%) 37 (5.5%) 55 (8.2%) 4 (<1.0%)
NYHA 心機能分類 (例数 (%)) I 度 II 度 III 度 IV 度 不明	46 (6.9%) 245 (36.8%) 332 (49.8%) 37 (5.6%) 6 (<1.0%)	70 (10.5%) 329 (49.3%) 239 (35.8%) 24 (3.6%) 5 (<1.0%)

表 2.7.6.10-3 被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

項目	MD-711 群 (666 例)	MD-711 非投与群 (667 例)
観察開始時の PAH 治療薬 ^a （例数（%））		
プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤		
MD-711	666 (100%)	0 (0%)
トレプロスチニル注射剤 (Remodulin [®])	2 (<1.0%)	150 (22.5%)
エボプロステノール (Flolan [®])	2 (<1.0%)	44 (6.6%)
エボプロステノール (Veletri [®])	0 (0%)	36 (5.4%)
イロprost (Ventavis [®])	0 (0%)	33 (4.9%)
ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬		
シルデナフィル (Revatio [®])	294 (44.1%)	236 (35.4%)
タダラフィル (Adcirca [®])	239 (35.9%)	224 (33.6%)
エンドセリン受容体拮抗薬		
アンブリセンタン (Letairis [®])	250 (37.5%)	200 (30.0%)
ボセンタン (Tracleer [®])	164 (24.6%)	203 (30.4%)
マシテンタン (Opsumit [®])	4 (<1.0%)	2 (<1.0%)
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬		
リオシグアト (Adempas [®])	2 (<1.0%)	2 (<1.0%)

a：重複あり

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 10-1 を改変

既往歴および合併症については、MD-711 群と MD-711 非投与群で大きな差は認められず、両群間で 3%以上差が認められた既往歴または合併症は、表 2.7.6.10-4 に示した 5 事象であった。

表 2.7.6.10-4 3%以上差の認められた既往歴または合併症（安全性解析対象集団）

項目	MD-711 群 (666 例)	MD-711 非投与群 (667 例)
既往歴		
慢性閉塞性肺疾患	25.5%	18.9%
合併症		
咳嗽	17.7%	5.4%
間質性肺疾患	9.8%	6.1%
うっ血性心不全	9.9%	6.9%
慢性腎臓病	8.0%	4.8%

Source：資料番号 5.3.5.2.4 10.1 および Table 14.1.3 より作成

2.7.6.10.2.2 安全性

2.7.6.10.2.2.1 PAH 治療薬の曝露状況

PAH 治療薬の曝露状況の分布を表 2.7.6.10-5 に示した。

MD-711 群における MD-711 の投与期間は、平均 75.05 週、最長 188.3 週であった。MD-711 非投与群で観察開始後に MD-711 を投与された被験者（クロスオーバー被験者）における MD-

711 の投与期間は、平均 66.39 週、最長 162.0 週であった。MD-711 非投与群における PAH 治療薬の投与期間は、平均 85.56 週、最長 188.0 週であった。

MD-711 群における MD-711 の累積曝露は、合計 957.94 人年であった。MD-711 の累積曝露は、クロスオーバー被験者における MD-711 の累積曝露（合計 95.43 人年）を含めると、合計 1053.37 人年であった。MD-711 非投与群における PAH 治療薬の累積曝露は、合計 1093.73 人年であった。なお、クロスオーバー被験者は、MD-711 を投与されるまでの期間のみ MD-711 非投与群の曝露量として算出した。

MD-711 群のうち、試験開始時の MD-711 の投与期間が 12 週を超えていた被験者の割合は、70.4%（469/666 例）、52 週を超えていた被験者の割合は、34.8%（232/666 例）であった。

表 2.7.6.10-5 曝露状況の分布（安全性解析対象集団）

項目	分類	MD-711 群 (666 例)	MD-711 非投与群 (667 例)
PAH 治療薬の投与期間(週) ^a			
例数		666	667
平均値		75.05	85.56
標準偏差		50.70	47.79
最小値		0.1	0.0
中央値		65.86	81.43
最大値		188.3	188.0
累積曝露(観察人年) ^a			
合計		957.94	1093.73
組入れ時点における MD-711 の投与期間(週)			
例数		666	
平均値		46.23	
標準偏差		49.34	
最小値		0.0	
中央値		27.71	
最大値		345.6	
例数(%)	0 週	21 (3.2)	
	0-4 週	58 (8.7)	
	4-8 週	69 (10.4)	
	8-12 週	49 (7.4)	
	12-52 週	237 (35.6)	
	52 週超	232 (34.8)	

a：観察開始時点を 0 週とした。MD-711 群では、MD-711 の曝露状況を評価した。

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.1.1 を改変

2.7.6.10.2.2.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.10-6 に示した。

表 2.7.6.10-6 有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	MD-711 群 (666 例)		MD-711 非投与群 (667 例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
呼吸器関連有害事象	403	(60.5)	388	(58.2)
呼吸器関連副作用 ^a	189	(28.4)	76	(11.4)
死亡	95	(14.3)	73	(10.9)
重篤な呼吸器関連有害事象	96	(14.4)	94	(14.1)
重度の呼吸器関連有害事象	67	(10.1)	66	(9.9)

a：MD-711 を含む PAH に対する治療薬との因果関係を評価した。

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-3、Table 12-5、Table 12-15、
Table 12-16、Table 14.1.1 より作成

2.7.6.10.2.2.3 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの群で発現率が 2%以上の呼吸器関連有害事象の集計結果を表 2.7.6.10-7 に示した。

いずれかの群で発現率が 10%以上の呼吸器関連有害事象は、咳嗽 (MD-711 群 18.3% [122/666 例、155 件]、MD-711 非投与群 15.9% [106/667 例、119 件]、以下同順)、上気道感染 (14.9% [99/666 例、129 件]、17.2% [115/667 例、158 件]) および鼻出血 (13.4% [89/666 例、117 件]、12.0% [80/667 例、109 件]) であった。

いずれかの群で発現率が 2%以上の呼吸器関連有害事象のうち、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった事象は、咳嗽、咽喉刺激感、鼻部不快感および咯血であり、MD-711 群の発現率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった事象は、咽喉刺激感であった。

表 2.7.6.10-7 いずれかの群で発現率が2%以上の呼吸器関連有害事象
(安全性解析対象集団)

有害事象名 (PT [基本語])	MD-711 群 (666 例、957.9 観察人年)				MD-711 非投与群 (667 例、1093.7 観察人年)			
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)
全体	403	(60.5%)	1281	(1.337) ^b	388	(58.2%)	1295	(1.184) ^b
咳嗽	122	(18.3%)	155	(0.162) ^b	106	(15.9%)	119	(0.109) ^b
上気道感染	99	(14.9%)	129	(0.135)	115	(17.2%)	158	(0.144)
鼻出血	89	(13.4%)	117	(0.122)	80	(12.0%)	109	(0.100)
肺炎	57	(8.6%)	65	(0.068)	61	(9.1%)	78	(0.071)
気管支炎	57	(8.6%)	75	(0.078)	56	(8.4%)	73	(0.067)
呼吸困難	55	(8.3%)	63	(0.066)	66	(9.9%)	85	(0.078)
喘鳴	50	(7.5%)	62	(0.065)	61	(9.1%)	81	(0.074)
上咽頭炎	44	(6.6%)	55	(0.057)	48	(7.2%)	63	(0.058)
副鼻腔炎	41	(6.2%) ^b	52	(0.054)	63	(9.4%) ^b	73	(0.067)
咽喉刺激感	39	(5.9%) ^b	43	(0.045) ^b	12	(1.8%) ^b	13	(0.012) ^b
口腔咽頭痛	37	(5.6%)	43	(0.045)	30	(4.5%)	32	(0.029)
鼻閉	26	(3.9%)	31	(0.032)	37	(5.5%)	37	(0.034)
鼻部不快感	23	(3.5%)	25	(0.026) ^b	14	(2.1%)	14	(0.013) ^b
慢性閉塞性肺疾患	20	(3.0%)	27	(0.028)	13	(1.9%)	17	(0.016)
咯血	18	(2.7%)	24	(0.025) ^b	12	(1.8%)	14	(0.013) ^b
湿性咳嗽	18	(2.7%)	19	(0.020)	13	(1.9%)	14	(0.013)
呼吸不全	12	(1.8%)	13	(0.014)	11	(1.6%)	11	(0.010)
低酸素症	10	(1.5%)	14	(0.015)	9	(1.3%)	10	(0.009)
副鼻腔うっ血	8	(1.2%)	9	(0.009)	14	(2.1%)	15	(0.014)
喘息	7	(1.1%) ^b	8	(0.008) ^b	19	(2.8%) ^b	34	(0.031) ^b

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

a：各有害事象の発現件数／各群の観察人年

b：発現率または発現件数の両群間の比の両側 95%信頼区間が 1 を含まなかったもの

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE602(1)を改変

2.7.6.10.2.2.4 MD-711 投与期間別の有害事象

MD-711 群において、組入れ時点における MD-711 の投与期間別（90 日以内、90 日超）で、呼吸器関連有害事象を比較した。

いずれかの群で発現率が 5%以上の呼吸器関連有害事象のうち、組入れ時点における MD-711 の投与期間が 90 日以内の被験者の発生率が、90 日超の被験者に比し有意に高かった事象は、咳嗽、鼻出血および口腔咽頭痛であり、咳嗽は発現率も有意に高かった。これらの事象の発現率は、組入れ時点における MD-711 の投与期間が 90 日以内の被験者および 90 日超の被験者（以下同順）で、咳嗽がそれぞれ 23.9% (47/197 例) および 16.0% (75/469 例)、鼻出血がそれぞれ 13.7% (27/197 例) および 13.2% (62/469 例) ならびに口腔咽頭痛がそれぞれ 6.6% (13/197 例) および 5.1% (24/469 例) であった。また、これらの事象の発生率は、咳嗽がそれぞれ 0.260 件/人年 (63 件) および 0.129 件/人年 (92 件)、鼻出血がそれぞれ 0.165 件/人年 (40 件) およ

び 0.108 件/人年（77 件）ならびに口腔咽頭痛がそれぞれ 0.070 件/人年（17 件）および 0.036 件/人年（26 件）であった。その他の呼吸器関連有害事象の発現率および発生率は、組入れ時点における MD-711 の投与期間が 90 日以内の被験者および 90 日超の被験者で大きく異ならなかった。

2.7.6.10.2.2.5 MD-711 の比較的良好に見られる副作用

MD-711 群またはクロスオーバー被験者のいずれかで発現率が 1%以上の呼吸器関連副作用の集計結果を表 2.7.6.10-8 に示した。

呼吸器関連副作用の発現率は、MD-711 群およびクロスオーバー被験者（以下同順）で、それぞれ 28.4%（189/666 例）および 33.3%（25/75 例）であった。そのうち、MD-711 群またはクロスオーバー被験者のいずれかで発現率 5%以上の呼吸器関連副作用は、咳嗽（12.5% [83/666 例、95 件]、18.7% [14/75 例、18 件]）、咽喉刺激感（5.0% [33/666 例、36 件]、4.0% [3/75 例、4 件]）、鼻出血（4.8% [32/666 例、38 件]、5.3% [4/75 例、4 件]）および口腔咽頭痛（3.5% [23/666 例、26 件]、9.3% [7/75 例、8 件]）であった。

表 2.7.6.10-8 MD-711 群またはクロスオーバー被験者のいずれかで発現率が 1%以上の呼吸器関連副作用（安全性解析対象集団）

副作用名 (PT [基本語])	MD-711 群 (666 例、957.9 観察人年)				クロスオーバー被験者 (75 例、95.6 観察人年)			
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)
全体	189	(28.4%)	386	(0.403)	25	(33.3%)	47	(0.491)
咳嗽	83	(12.5%)	95	(0.099)	14	(18.7%)	18	(0.188)
咽喉刺激感	33	(5.0%)	36	(0.038)	3	(4.0%)	4	(0.042)
鼻出血	32	(4.8%)	38	(0.040)	4	(5.3%)	4	(0.042)
口腔咽頭痛	23	(3.5%)	26	(0.027)	7	(9.3%)	8	(0.084)
喘鳴	21	(3.2%)	24	(0.025)	3	(4.0%)	3	(0.031)
上気道感染	19	(2.9%)	22	(0.023)	0	(0%)	0	(0)
呼吸困難	11	(1.7%)	12	(0.013)	3	(4.0%)	3	(0.031)
気管支炎	9	(1.4%)	12	(0.013)	0	(0%)	0	(0)
鼻部不快感	9	(1.4%)	10	(0.010)	0	(0%)	0	(0)
喀血	9	(1.4%)	12	(0.013)	1	(1.3%)	2	(0.021)
鼻閉	9	(1.4%)	9	(0.009)	1	(1.3%)	1	(0.010)
発声障害	5	(<1.0%)	6	(0.006)	1	(1.3%)	1	(0.010)
灼熱感	1	(<1.0%)	1	(0.001)	1	(1.3%)	1	(0.010)
胸部不快感	1	(<1.0%)	1	(0.001)	1	(1.3%)	1	(0.010)
労作性呼吸困難	0	(0%)	0	(0)	1	(1.3%)	1	(0.010)

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

a：各副作用の発現件数／各群の観察人年

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-5 より作成

2.7.6.10.2.2.6 観察開始時の PAH 治療薬別の有害事象

観察開始時に使用していた PAH 治療薬別（プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬）で、MD-711 群と MD-711 非投与群の呼吸器関連有害事象を比較した。

いずれかの群で発現率が 5%以上の呼吸器関連有害事象のうち、MD-711 群の発現率と発生率の両方、またはいずれか一方が MD-711 非投与群に比し有意に高かった呼吸器関連有害事象（有意差が認められた被験者集団）は、咽喉刺激感（プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬）、咳嗽（ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬）、副鼻腔炎（プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤）であった。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬を使用していた被験者においては、発現率および発生率に統計学的に有意な差が認められた呼吸器関連有害事象はなかった。

2.7.6.10.2.2.7 NYHA 心機能分類別の有害事象

試験開始時の NYHA 心機能分類別（I 度・II 度、III 度・IV 度）で、MD-711 群と MD-711 非投与群の呼吸器関連有害事象を比較した。

I 度・II 度および III 度・IV 度の被験者のいずれにおいても、いずれかの群で発現率が 10%以上の呼吸器関連有害事象は、咳嗽、上気道感染および鼻出血であった（表 2.7.6.10-9）。MD-711 群の発現率および／または発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった事象について、以下の通りであった。

咳嗽の発生率は、III 度・IV 度の被験者における MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 0.196 件/人年（94 件）および 0.122 件/人年（47 件）であり、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった。

咯血の発生率は、I 度・II 度の被験者において、それぞれ 0.026 件/人年（12 件）および 0.010 件/人年（7 件）であり、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった。

咽喉刺激感の発現率は、I 度・II 度の被験者において、それぞれ 5.5%（16/291 例）および 1.5%（6/399 例）、III 度・IV 度の被験者において、それぞれ 6.2%（23/369 例）および 2.3%（6/263 例）であった。また、咽喉刺激感の発生率は、I 度・II 度の被験者において、それぞれ 0.036 件/人年（17 件）および 0.009 件/人年（6 件）、III 度・IV 度の被験者において、それぞれ 0.054 件/人年（26 件）および 0.018 件/人年（7 件）であり、NYHA 心機能分類の程度によらず MD-711 群の発現率および発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった。

表 2.7.6.10-9 NYHA 心機能分類別の呼吸器関連有害事象
(I/II 度および III/IV 度の被験者においていずれかの群で発現率 10%以上の有害事象)
(安全性解析対象集団)

有害事象名 (PT [基本語])	NYHA 心機能分類 I 度・II 度							
	MD-711 群 (291 例、468.7 観察人年)				MD-711 非投与群 (399 例、698.3 観察人年)			
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)
全体	182	(62.5%)	573	(1.223)	237	(59.4%)	768	(1.100)
咳嗽	52	(17.9%)	60	(0.128)	65	(16.3%)	71	(0.102)
上気道感染	46	(15.8%)	63	(0.134)	76	(19.0%)	106	(0.152)
鼻出血	40	(13.7%)	55	(0.117)	41	(10.3%)	59	(0.084)
有害事象名 (PT [基本語])	NYHA 心機能分類 III 度・IV 度							
	MD-711 群 (369 例、480.7 観察人年)				MD-711 非投与群 (263 例、384.4 観察人年)			
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発生率 (件/人年 ^a)
全体	217	(58.8%)	699	(1.454)	150	(57.0%)	526	(1.368)
咳嗽	69	(18.7%)	94	(0.196)	40	(15.2%)	47	(0.122)
上気道感染	52	(14.1%)	65	(0.135)	39	(14.8%)	52	(0.135)
鼻出血	48	(13.0%)	61	(0.127)	39	(14.8%)	50	(0.130)

用語辞書：MedDRA/J Ver. 24.0

a：各有害事象の発現件数／各群の観察人年

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-7 および Table 12-8 より作成

2.7.6.10.2.2.8 吸入治療の種類別の有害事象

MD-711 群と MD-711 非投与群のうち他の吸入治療（イロプロスト、酸素、サルブタモールおよびプロピオン酸フルチカゾンなど）を受けている被験者の呼吸器関連有害事象を比較した。

いずれかの群で発現率が 5%以上の呼吸器関連有害事象のうち、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群（他の吸入治療）に比し有意に高かった事象は、咳嗽および咽喉刺激感であり、咽喉刺激感の発現率も有意に高かった。これらの事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（他の吸入治療）（以下同順）で、咳嗽がそれぞれ 18.3%（122/666 例）および 18.0%（75/416 例）ならびに咽喉刺激感がそれぞれ 5.9%（39/666 例）および 2.4%（10/416 例）であった。また、これらの事象の発生率は、咳嗽がそれぞれ 0.162 件/人年（155 件）および 0.123 件/人年（86 件）ならびに咽喉刺激感がそれぞれ 0.045 件/人年（43 件）および 0.016 件/人年（11 件）であった。

MD-711 群と MD-711 非投与群のうちイロプロストを投与されている被験者（41 例）のいずれかで発現率が 10%以上の呼吸器関連有害事象を比較したが、発現率および発生率に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.10.2.2.9 基礎肺疾患別の有害事象

基礎肺疾患（肺実質障害など）の病歴を有する被験者において、MD-711 群と MD-711 非投与群の呼吸器関連有害事象を比較した。

いずれかの群で発現率が 5%以上の事象のうち、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった事象は、咳嗽、鼻出血、慢性閉塞性肺疾患および咽喉刺激感であり、咽喉刺激感の発現率も有意に高かった。これらの事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、咳嗽がそれぞれ 19.0%（80/420 例）および 17.6%（71/403 例）、鼻出血がそれぞれ 15.0%（63/420 例）および 12.4%（50/403 例）、慢性閉塞性肺疾患がそれぞれ 4.8%（20/420 例）および 2.7%（11/403 例）ならびに咽喉刺激感がそれぞれ 5.0%（21/420 例）および 1.5%（6/403 例）であった。また、これらの事象の発生率は、咳嗽がそれぞれ 0.169 件/人年（96 件）および 0.121 件/人年（80 件）、鼻出血がそれぞれ 0.148 件/人年（84 件）および 0.106 件/人年（70 件）、慢性閉塞性肺疾患がそれぞれ 0.047 件/人年（27 件）および 0.021 件/人年（14 件）ならびに咽喉刺激感がそれぞれ 0.037 件/人年（21 件）および 0.011 件/人年（7 件）であった。

2.7.6.10.2.2.10 MD-711 投与中止前後の有害事象

本試験中に MD-711 を投与中止し、試験を継続した 138 例において、呼吸器関連有害事象の発現率を、MD-711 投与中止前後で比較した。

発現率が 5%以上の呼吸器関連有害事象は、MD-711 投与中止前では、咳嗽（8.7% [12/138 例]）、上気道感染（8.0% [11/138 例]）、鼻出血（7.2% [10/138 例]）および気管支炎（5.1% [7/138 例]）であり、いずれも MD-711 投与中止後でも認められた。MD-711 投与中止後に最も発現率が高かった呼吸器関連有害事象は上咽頭炎（2.9% [4/138 例]）であった。

2.7.6.10.2.2.11 試験開始時に発現していた事象を含むすべての呼吸器関連事象

試験開始前から発現し、観察開始時に持続していた呼吸器関連有害事象および観察開始後に発現した呼吸器関連有害事象をあわせて分析した。

本分析において、咳嗽の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 31.7%（211/666 例）および 19.2%（128/667 例）であった。また、咳嗽の発生率は、それぞれ 0.277 件/人年（265 件）および 0.135 件/人年（148 件）であり、MD-711 群の発現率および発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった。

試験開始前から咳嗽を発現していた被験者の割合は、それぞれ 17.7%（118/666 例）および 5.4%（36/667 例）であり、MD-711 非投与群と比し MD-711 群で高値であったことが、咳嗽の発現率および発生率に両群間で有意な差が認められた理由として考えられた。

2.7.6.10.2.2.12 クロスオーバー被験者を MD-711 群に含めたときの呼吸器関連有害事象

MD-711 を投与した 741 例（MD-711 群 666 例とクロスオーバー被験者 75 例）と MD-711 を投与していない MD-711 非投与群 667 例（クロスオーバー被験者については MD-711 投与を開始する前までの有害事象を含めた）において、呼吸器関連有害事象を比較した。

いずれかの群で発現率が 10%以上の呼吸器関連有害事象は、咳嗽、上気道感染および鼻出血であり、これらの結果はクロスオーバー被験者を含めない MD-711 群と同様であった。

2.7.6.10.2.2.13 死亡、重篤な呼吸器関連有害事象

死亡例における全有害事象一覧および重篤な呼吸器関連有害事象一覧を付表 2.7.6.10-1 および付表 2.7.6.10-2 に示した。

死亡は 168 例認められ、発現率は MD-711 群および MD-711 非投与群でそれぞれ 14.3% (95/666 例) および 10.9% (73/667 例) であった。このうち 37 例（MD-711 群 18 例、MD-711 非投与群 19 例）は重篤な呼吸器関連有害事象が死因であるとメディカルモニターに判断された。MD-711 の副作用による死亡はなかった。

重篤な呼吸器関連有害事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 14.4% (96/666 例、167 件) および 14.1% (94/667 例、172 件) であった。いずれかの群で発現率が 2%以上の重篤な呼吸器関連有害事象は、肺炎（6.6% [44/666 例]、6.1% [41/667 例]）、慢性閉塞性肺疾患（2.0% [13/666 例]、1.0% [7/667 例]）であった。慢性閉塞性肺疾患の発生率は、それぞれ 0.019 件/人年（18 件）および 0.008 件/人年（9 件）であり、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった。MD-711 群で発現したその他の重篤な呼吸器関連有害事象のうち、9 例 16 件は MD-711 の副作用と判断された。

2.7.6.10.2.2.14 その他の重要な有害事象

2.7.6.10.2.2.14.1 重度の有害事象

重度の呼吸器関連有害事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 10.1% (67/666 例、106 件) および 9.9% (66/667 例、119 件) であった。いずれかの群で発現率が 1%以上の重度の呼吸器関連有害事象は、肺炎、呼吸不全、呼吸困難および気管支炎であった。これらの事象の発現率は、肺炎がそれぞれ 2.7% (18/666 例) および 2.4% (16/667 例)、呼吸不全がそれぞれ 1.8% (12/666 例) および 1.5% (10/667 例)、呼吸困難がそれぞれ 1.1% (7/666 例) および 1.8% (12/667 例) ならびに気管支炎がそれぞれ 1.1% (7/666 例) および 1.0% 未満 (3/667 例) であった。また、これらの事象の発生率は、肺炎がそれぞれ 0.020 件/人年（19 件）および 0.018 件/人年（20 件）、呼吸不全がそれぞれ 0.013 件/人年（12 件）および 0.009 件/人年（10 件）、呼吸困難がそれぞれ 0.007 件/人年（7 件）および 0.012 件/人年（13 件）ならびに気管支炎がそれぞれ 0.007 件/人年（7 件）および 0.003 件/人年（3 件）であり、いずれも MD-711 群と MD-711 非投与群の発現率および発生率に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.10.2.2.14.2 注目区分別の呼吸器関連有害事象

呼吸器関連有害事象を以下の通り分類し、分類別で MD-711 群および MD-711 非投与群の発現率を比較した。

- 上気道または下気道からの出血
- 喘鳴、気管支痙攣、または喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患の増悪
- 鼻、口、喉頭または咽頭の刺激感または痛み
- 上気道および／または下気道感染
- その他の重度および／または重篤な呼吸器関連有害事象

「鼻、口腔、喉頭または咽頭の刺激感または痛み」に分類される呼吸器関連有害事象の発現率は、MD-711 群および MD-711 非投与群（以下同順）で、それぞれ 16.7%（111/666 例）および 10.2%（68/667 例）であった。また、その発生率は、それぞれ 0.171 件/人年（164 件）および 0.080 件/人年（88 件）であり、MD-711 群の発現率および発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった。

「上気道または下気道からの出血」に分類される呼吸器関連有害事象の発現率は、それぞれ 15.8%（105/666 例）および 13.9%（93/667 例）であった。また、その発生率は、それぞれ 0.154 件/人年（148 件）および 0.120 件/人年（131 件）であり、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群に比し有意に高かった。

重度または重篤な呼吸器関連有害事象は、いずれの分類においても、MD-711 群と MD-711 非投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.10.2.3 結論

本試験において、いずれかの群で発現率が 2%以上の呼吸器関連有害事象のうち、MD-711 群の発生率が MD-711 非投与群に比し高く、統計学的な差が認められた呼吸器関連有害事象は、咳嗽、咽頭刺激感、鼻部不快感および咯血であった。これらは、MD-711 における既知の安全性プロファイルと一致していた。

組入れ時点における MD-711 の投与期間別に呼吸器関連有害事象を評価したところ、咳嗽、鼻出血および口腔咽頭痛の発現率および／または発生率は、組入れ時点における MD-711 の投与期間が 90 日超の被験者に比し、90 日以内の被験者で有意に高かった。その他の呼吸器関連有害事象の発現率および発生率は、組入れ時点における MD-711 の投与期間が 90 日以内の被験者および 90 日超の被験者で大きく異ならなかった。

基礎肺疾患の病歴を有する被験者に発現した呼吸器関連有害事象のうち、慢性閉塞性肺疾患は MD-711 群の発生率（0.047 件/人年、27 件）が MD-711 非投与群の発生率（0.021 件/人年、14 件）に比し有意に高く、肺疾患に関連する呼吸器関連有害事象としては唯一統計学的に有意な差が認められた。しかし、慢性閉塞性肺疾患の発現例数が少なかったこと（MD-711 群：4.8% [20/420 例]、MD-711 非投与群：2.7% [11/403 例]）、観察開始時点における慢性閉塞性肺疾患の MD-711 群の合併率が MD-711 非投与群に比し高値であったこと（MD-711 群：25.5%

[170/666 例]、MD-711 非投与群 : 18.9% [126/667 例]) を考慮すると、MD-711 が基礎肺疾患を悪化させる傾向は認められなかった。

MD-711 投与中止前後の呼吸器関連有害事象の比較では、MD-711 投与による予期しない遅延性の呼吸器関連有害事象は認められなかった。

本試験で認められた呼吸器関連有害事象は、2014 年 8 月時点における MD-711 の米国添付文書と一致していた。

2.7.6.10.3 付録

付表 2.7.6.10-1 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	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
MD-711群 (n=666)	■	White	女性	8■	* 発声障害 (Intermittent hoarseness)	1	-	明らかに関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 上気道感染 (Upper respiratory infection)	42	15	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	8■	* 咳嗽 (cough)	81	180	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	男性	6■	* 歯膿瘍 (dental abscess)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 咽喉乾燥 (intermittent dry throat)	17	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	■				* 咳嗽 (cough)	206	65	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	用量調節/ 投与中止	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	244	48	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	* 肺炎 (pneumonia)	155	10	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	* 鼻出血 (epistaxis)	22	23	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	* 上咽頭炎 (Cold)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					水分過負荷 (Fluid Overload)	537	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Right sided pneumonia)	540	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					水分過負荷 (Fluid Volume Overload)	593	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	■	White	男性	6■	* 口腔咽頭痛 (Intermittent sore throat)	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	62	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 舌腫脹 (swollen tongue)	262	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 鼻出血 (Epistaxis)	453	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Right Lower lobe Pneumonia)	694	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	男性	6█	* インフルエンザ様疾患 (Flu-like symptoms)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	████	White	男性	6█	* 心嚢液貯留 (Enlarging pericardial effusion)	19	-	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 呼吸不全 (Hypoxemic Respiratory Failure)	26	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
					* 肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension exacerbation)	26	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	Other	女性	8█	* 副鼻腔うっ血 (Worsening Sinus Congestion)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 鼻閉 (Intermittent Nasal Congestion)	71	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	不明
					* 鼻出血 (Intermittent Epistaxis)	92	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 胸膜痛 (Pleuritic Chest Pain)	409	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Worsening Shortness of Breath)	411	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 上咽頭炎 (Cold)	545	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	████	White	男性	9█	* 咳嗽 (coughing with tyvaso puffs)	-	-	明らかに関連あり	軽度	非重篤	用量調節	死亡
					* 咳嗽 (Cough)	-	-	明らかに関連あり	軽度	非重篤	用量調節	死亡
					* 水分過負荷 (Fluid Overload)	64	2	関連なし	重度	非重篤	不変	死亡
					* 心停止 (Cardiac arrest)	65	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	████	White	女性	71	* 呼吸不全 (Respiratory Failure)	616	4	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	71	* 鼻出血 (Intermittent Nasal Bleeding)	133	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	71	* 肺動脈性肺高血圧症 (end stage PAH)	505	4	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	男性	61	* 鼻出血 (epitaxis)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	71	* 呼吸困難 (Shortness of Breath)	56	135	関連なし	中等度	非重篤	不変	不明
	████	Other	男性	41	* 上気道感染 (Upper Respiratory Tract Infection)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	████	White	女性	61	* 呼吸困難 (increased shortness of breath)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	████	White	女性	61	* 低圧症 (severe asthma symptoms secondary to altitude)	413	2	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	回復
	████	White	男性	51	* 呼吸困難 (worsening SOB)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	男性	51	* 低酸素症 (hypoxia)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	41	* 湿性咳嗽 (Intermittent productive cough)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	41	* 副鼻腔うっ血 (Sinus congestion)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	41	* 鼻出血 (Intermittent nose bleeds)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	41	* 口内乾燥 (Oral dryness)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	41	* 呼吸困難 (Increased shortness of breath)	93	12	.	軽度	非重篤	.	回復
	████	White	女性	41	* 咳嗽 (Tyvaso-induced cough)	259	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	Black/African American	女性	4■	* 鼻出血 (intermittent bloody noses)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 肺炎 (pneumonia)	497	13	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome (ARDS))	497	13	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	5■	* 鼻出血 (intermittent nosebleed)	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 咳嗽 (increased intermittent cough (with Tyvaso administration, lasts for approx 5 minutes after each treatment))	-	-	明らかに関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 心房細動 (atrial fibrillation)	783	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	7■	* 低酸素症 (hypoxemia)	614	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					* 肺動脈性肺高血圧症 (worsening pulmonary arterial hypertension)	614	4	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	Black/African American	女性	7■	* 肺動脈性肺高血圧症 (exacerbation of pulmonary arterial hypertension)	504	14	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	男性	7■	* 副鼻腔炎 (Sinus Infection)	61	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Shortness of Breath due to reaction with Bactrim)	61	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	8■	* 呼吸困難 (Severe Dyspnea)	121	27	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 水分過負荷 (Volume Overload)	121	27	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	8■	胸部不快感 (Chest Tightness)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 鼻閉 (Nasal Stuffiness - Intermittent)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 上気道感染 (URI (Upper Respiratory Infection))	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	■	Other	男性	5■	* 鼻出血 (Intermittent Epitaxis)	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 喘鳴 (Intermittent wheezing prior to dialysis treatments)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 喘鳴 (Wheezing)	-	-	.	軽度	非重篤	.	未回復
					* 鼻出血 (Intermittent epistaxis)	555	89	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	* 喘鳴 (Wheezing)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* レンサ球菌性咽頭炎 (Strep Throat)	78	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 鼻出血 (Intermittent epistaxis)	87	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	■	White	女性	3■	* 肺炎 (pnemonia)	82	-	関連なし	.	重篤	不変	未回復
					肺高血圧症 (end stage pulmonary hypertension)	82	10	関連なし	.	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	8■	* 鼻出血 (nosebleed)	98	5	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	* 肺浸潤 (Pulmonary Infiltrates)	114	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	男性	8■	* 疾患進行 (Disease Progression)	62	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	Black/African American	女性	3■	* 肺塞栓症 (Acute Pulmonary Embolism)	733	15	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
	■	Black/African American	女性	7■	* 肺炎 (Pneumonia)	39	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 右室不全 (Acute Right Heart Failure Secondary to Severe PH along with Cardiogenic Shock)	90	7	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	Black/African American	男性	9■	* 肺高血圧症 (Worsening of Pulmonary Artery Hypertension)	546	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (pneumonia)	613	24	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	7■	* 鼻出血 (Intermittent nasal bleeding.)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明
					肺高血圧症 (Worsening of Pulmonary HTN)	330	28	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	■	White	女性	9■	* 呼吸不全 (respiratory failure)	92	8	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
					腹痛 (Increased abdominal pain)	92	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	未回復
	■	Black/African American	女性	9■	* 慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation)	342	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Community acquired pneumonia)	342	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Increased shortness of breath)	512	131	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	534	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	534	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 上気道感染 (Upper Respiratory Infection)	554	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	617	20	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	617	20	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 呼吸不全 (Respiratory failure with hypoxia)	728	7	関連なし	重度	重篤	用量調節	死亡
					* 気管支炎 (Acute bronchitis)	728	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	████	White	女性	71	* 急性呼吸不全 (Acute hypoxic respiratory failure)	245	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	71	* 鼻部不快感 (intermittent nasal irritation)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神 (Syncope)	227	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					心停止 (Cardiac Arrest)	228	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	男性	81	* 咳嗽 (intermittent dry cough)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (worsening dyspnea)	870	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					* 肺高血圧症 (worsening pulmonary hypertension Grp 1 Stage IV)	877	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					* 間質性肺疾患 (Worsening interstitial lung disease)	877	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					* 急性呼吸不全 (Acute on Chronic Hypoxemic Respiratory Failure)	877	8	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	71	心停止 (Cardiac Arrest)	84	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████		女性	61	* 喘鳴 (Wheezing)	-	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 気道感染 (Possible Respiratory Infection)	21	11	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 肺臓炎 (possible worsening pneumonitis)	21	11	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 鼻部不快感 (Irritation of Nasal Passages)	118	325	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 鼻部不快感 (Irritation of Nasal Passages)	118	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 上気道感染 (Possible Upper Respiratory Infection)	181	15	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (bronchitis)	236	15	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (Bronchitis)	236	15	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (Bronchitis)	292	21	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	313	6	明らかに関連 あり	重度	重篤	不変	回復
					* 鼻乾燥 (Dry Nose)	347	-	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 口内乾燥 (Dry Mouth)	347	-	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 咽喉刺激感 (Throat Irritation)	428	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 敗血症 (Sepsis)	563	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					* 肺炎 (Bilateral Pneumonia)	563	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					* 呼吸不全 (Ventilator Dependent Respiratory Failure)	563	4	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	男性	9█	* 咳嗽 (worsening cough)	46	34	明らかに関連 あり	重度	非重篤	投与中止	回復
	████	White	女性	8█	* 咽喉刺激感 (Throat Irritation)	-	-	明らかに関連 あり	軽度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 呼吸困難 (Increased shortness of breath)	437	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 呼吸不全 (Respiratory Failure)	747	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	71	* 閉塞性気道障害 (Acute Airway Obstruction)	33	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	████	White	男性	61	* 上気道感染 (Upper respiratory tract infection)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (Cough)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 上咽頭炎 (cold)	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 上気道感染 (Upper Respiratory Infection)	300	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 咳嗽 (cough)	630	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	████	White	男性	71	* 咳嗽 (Cough)	427	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 歯肉炎 (Gum infection)	439	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					水分過負荷 (Volume Overload)	484	13	.	重度	重篤	.	回復したが 後遺症あり
	████	White	女性	71	* 喘鳴 (wheezing)	-	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 胸水 (Pleural Effusion)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	████	White	女性	71	* 口腔内痛 (Mouth pain)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 気道感染 (Respiratory tract infection)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (Bronchitis)	64	50	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 低酸素症 (increased hypoxemia)	415	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 口腔内潰瘍形成 (mouth ulceration)	443	87	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	不明
					* 呼吸不全 (Respiratory Failure)	529	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	69	* 上咽頭炎 (Cold)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 心停止 (Cardiac Arrest)	335	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	男性	89	* 鼻閉 (intermittent nasal congestion)	366	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 肺高血圧症 (progression of pulmonary hypertension)	733	7	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	69	* 咳嗽 (intermittent cough with inhalation of tyvaso)	64	-	明らかに関連 あり	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 喘鳴 (faint wheeze at end expiration)	435	120	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 気道うっ血 (respiratory congestion)	554	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 死亡 (Unknown death)	919	1	関連なし	.	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	69	* 咽喉刺激感 (scratchy sensation throat)	161	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 咳嗽 (nocturnal cough)	161	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 副鼻腔炎 (sinusitis)	161	225	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 死亡 (Unknown Death)	551	1	関連なし	.	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	69	* 喀血 (Hemoptysis)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	5■	* アレルギー性鼻炎 (Allergic Rhinitis)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肝不全 (worsening liver failure)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* アレルギー性鼻炎 (Allergic Rhinitis)	72	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 喀血 (Hemoptysis)	72	122	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	* 間質性肺疾患 (worsening of interstitial lung disease due to scleroderma(fatal))	50	2	関連なし	中等度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	6■	うっ血性心不全 (acute diastolic heart failure)	325	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	5■	* 副鼻腔炎 (sinusitis)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 上咽頭炎 (cold)	49	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	* 肺塞栓症 (Suspected pulmonary embolism)	117	26	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復したが 後遺症あり
					* 呼吸不全 (Respiratory failure)	121	66	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復したが 後遺症あり
					* 肺炎 (Pneumonia)	137	15	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					* 心肺不全 (Cardiopulmonary failure.)	186	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	Black/African American	女性	6■	* 鼻部不快感 (Sore in right nostril)	348	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	男性	7■	* 鼻出血 (epitaxis)	3	1	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	8■	* 肺動脈性肺高血圧症 (Worsening PAH)	154	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					うっ血性心不全 (Recurrent CHF)	184	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 鼻出血 (Intermittent nose bleeds)	262	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 喘鳴 (Wheezing)	376	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 湿性咳嗽 (Productive cough with green secretions)	643	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺動脈性肺高血圧症 (Exacerbation of PAH)	772	12	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復したが 後遺症あり
					肺動脈性肺高血圧症 (PAH Exacerbation)	818	16	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	男性	61	* 肺炎 (pneumonia)	34	18	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺動脈性肺高血圧症 (worsening pulmonary arterial hypertension)	81	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	████	White	男性	61	* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 口内乾燥 (Dry mouth)	38	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 肺高血圧症 (Worsening of Pulmonary Hypertension)	582	8	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	846	6	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	846	6	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	男性	51	* 鼻出血 (Intermittent nose bleeds)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 労作性呼吸困難 (Dyspnea with Any Activity)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	用量調節	未回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 咳嗽 (Non-productive cough)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					意識消失 (Lost Consciousness)	250	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 失神 (Syncope)	354	5	関連あるかも しれない	重度	重篤	用量調節	回復
	■	White	女性	5■	* ウイルス性肺炎 (pneumonia (viral))	8	13	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 鼻出血 (bloody nose)	28	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease exacerbation)	237	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	* 急性呼吸不全 (acute Respiratory failure)	294	7	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 敗血症 (Sepsis)	294	7	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	3■	* 上咽頭炎 (Cold)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
					* 上気道感染 (upper respiratory infection)	62	202	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Worsening shortness of breath)	329	7	.	重度	非重篤	.	回復
					* 急性呼吸不全 (Acute hypoxemic respiratory failure)	439	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 上気道感染 (Upper respiratory tract infection)	439	6	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (Advanced COPD Exacerbation)	470	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (Acute Bronchitis)	470	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	* 咳嗽 (cough following Tyvaso)	-	-	関連あるかも しれない	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
MD-711非投与群 (n=667)	████	White	女性	71	* 呼吸困難 (Increased shortness of breath)	-	-	.	中等度	非重篤	.	未回復
					* 咳嗽 (Cough following Tyvaso)	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 急性呼吸不全 (Acute hypoxemic respiratory failure)	369	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					* 鼻潰瘍 (ulcer - nasal (intermittent))	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 上気道感染 (upper respiratory infection)	270	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 鼻閉 (nasal congestion)	317	46	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					急性肺性心 (acute coronary pulmonale)	569	11	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					* 呼吸不全 (acute hypoxic respiratory failure)	569	11	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					心停止 (cardiac arrest)	684	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 急性呼吸不全 (acute respiratory failure)	684	1	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	████	White	男性	51	歯感染 (tooth infection)	427	25	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (cough)	445	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 呼吸不全 (Respiratory failure)	508	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	████	White	女性	71	* シュードモナス感染 (pseudomonas infection)	8	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	51	* 鼻出血 (Blood tinged mucous occassionally when blowing nose)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	████	White	男性	61	* 鼻出血 (epistaxis)	2	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 気管支炎 (bronchitis)	122	20	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 鼻出血 (epistaxis)	169	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	81	* 副鼻腔炎 (sinus infection)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	████	White	男性	71	* 細菌性腹膜炎 (Bacterial peritonitis)	350	8	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	Black/African American	女性	31	* 気管支炎 (Bronchitis)	97	105	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (cough)	97	105	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 咽頭炎 (Pharyngitis)	97	81	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 急性副鼻腔炎 (Acute sinusitis)	101	77	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (Acute Bronchitis)	239	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	████	Black/African American	女性	61	* 視力障害 (Right eye vision impaired)	52	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	████	White	女性	31	* 肺炎 (Pneumonia)	58	44	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	156	11	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 肺炎 (Pneumonia)	258	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	399	30	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	456	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	610	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	6■	* 副鼻腔炎 (Sinusitis)	69	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	■	Other	女性	7■	* 喘鳴 (Wheezing)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 上咽頭炎 (Cold)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (pneumonia)	352	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	441	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 気管支拡張症 (Bronchiectasis exacerbation)	441	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺線維症 (Pulmonary fibrosis exacerbation)	441	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	461	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 急性呼吸不全 (Acute respiratory failure)	461	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 肺空洞形成 (Cavitary lung lesion)	505	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	505	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 口腔カンジダ症 (Oral Thrush)	506	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease)	506	-	関連なし	重度	非重篤	不変	未回復
					* ウイルス性肺炎 (Viral Pneumonia)	722	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 呼吸不全 (Respiratory failure)	722	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	722	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	722	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	4■	* 咳嗽 (intermittant cough)	232	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 咯血 (hemoptysis)	232	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 喘鳴 (wheezing)	232	63	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 肺高血圧症 (complication of Congenital Heart Disease (ASD) with Pulmonary Hypertension)	602	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 心房中隔欠損症 (complication of Congenital Heart Disease (ASD) with Pulmonary Hypertension)	602	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	5■	* 誤嚥性肺炎 (ASPIRATION PNEUMONIA)	56	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	103	2	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	7■	* 疾患進行 (Disease Progression)	142	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	7■	* 急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	127	7	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
					* 右室不全 (Right heart failure)	127	7	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
					* 肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial Hypertension)	127	7	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	7■	* 鼻出血 (Bleeding from nose)	15	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (Cough)	85	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 鼻出血 (Epistaxis)	197	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	Black/African American	男性	4■	* 咳嗽 (Cough)	54	89	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 喘鳴 (Wheezing)	54	87	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 呼吸不全 (Hypoxemic Respiratory Failure)	140	38	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 肺炎 (Pneumonitis)	141	37	関連なし	重度	非重篤	不変	死亡
	■	Black/African American	女性	6■	* 呼吸不全 (Hypercapnic Respiratory Failure)	125	7	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					* 右室不全 (Right Heart Failure)	125	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					急性腎障害 (Acute Kidney Injury)	125	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	■	White	女性	6■	* 鼻出血 (intermittent nose bleed)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 労作性呼吸困難 (worsening dyspnea upon exertion)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	■	Black/African American	女性	7■	* 肺塞栓症 (Pulmonary Embolism)	68	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	7■	不整脈 (SPONTANEOUS CARDIAC ARRHYTHMIA)	200	-	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					うっ血性心筋症 (Idiopathic dilated cardiomyopathy with secondary pulmonary Hypertension)	200	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					肺高血圧症 (Idiopathic dilated cardiomyopathy with secondary pulmonary Hypertension)	200	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	Other	女性	5■	* 口腔咽頭痛 (sore throat)	-	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復
					* 咽喉刺激感 (Throat irritation)	-	-	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 咽喉刺激感 (throat irritation)	-	-	明らかに関連あり	軽度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 口腔咽頭痛 (sore throat)	422	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (Cough)	422	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 肺水腫 (pulmonary edema)	783	56	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					* 呼吸不全 (Hypercapneic respiratory failure)	783	56	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					* 全身性浮腫 (Anasarca)	783	56	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復したが 後遺症あり
					* 拡張機能障害 (Diastolic dysfunction)	783	56	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復したが 後遺症あり
					* うっ血性心不全 (Diastolic heart failure)	783	56	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復したが 後遺症あり
					* 肺炎 (pneumonia)	783	56	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
	██████	White	女性	61	背部痛 (back pain)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					皮膚感染 (skin infection)	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					* 喘鳴 (occasional wheeze)	75	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 上気道感染 (upper respiratory infection)	246	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (bronchitis)	499	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	██████	White	女性	61	* 喘鳴 (wheezing)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 上気道感染 (upper respiratory infection)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 上気道感染 (Upper Respiratory Infection)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					* 喘鳴 (wheezing)	113	164	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 喘息 (Asthma exacerbation)	489	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 気管支拡張症 (Bronchiectasis)	489	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 誤嚥性肺炎 (Aspiration Pneumonitis)	489	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 喘息 (Asthma exacerbation)	537	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					* 気管支拡張症 (Bronchiectasis)	537	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					* 誤嚥性肺炎 (Aspiration Pneumonitis)	537	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
	■	White	男性	1■	* 喘鳴 (intermittent wheezing with weather changes)	49	30	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 喘鳴 (wheezing)	105	37	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (cough)	105	37	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 肺臓炎 (viral pneumonitis)	119	23	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 鼻閉 (Nasal congestion)	141	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明
	■	White	女性	7■	* 肺炎 (Pneumonia)	145	7	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	6■	* 非心臓性胸痛 (chest pain caused by anxiety related to PAH)	47	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 不安 (chest pain caused by anxiety related to PAH)	47	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					直腸周囲膿瘍 (perirectal abscess with subsequent complications resulting in death)	47	15	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	71	* ウイルス性気道感染 (viral respiratory infection)	125	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 上気道感染 (Upper respiratory infection)	187	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	61	* 鼻出血 (nosebleed)	78	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 鼻出血 (intermittent nosebleed)	213	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 湿性咳嗽 (productive cough)	219	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	男性	61	* 上気道感染 (Upper Respiratory Infection)	428	34	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	71	* 喘鳴 (Wheezing)	189	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (cough)	189	21	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 喘息 (Chronic Obstructive Asthma)	203	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 呼吸不全 (Respiratory insufficiency)	820	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 肺炎 (PNEUMONIA)	1043	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
					* 上部消化管出血 (upper gastrointestinal bleeding)	1051	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	Black/African American	女性	51	* 咳嗽 (cough)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (Acute bronchitis)	74	11	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					肺水腫 (pulmonary fluid overload)	259	10	関連なし	軽度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 肺炎 (pneumonia)	504	4	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					* 胸膜痛 (Atypical pleuritic-type chest pain)	595	2	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Dyspnea)	772	11	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	783	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Dyspnea)	788	14	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	816	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 呼吸窮迫 (Acute Respiratory Distress)	1078	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Dyspnea)	1099	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 慢性呼吸不全 (Exacerbation of chronic respiratory failure)	1103	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					死亡 (Unknown cause of death)	1112	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	9■	* 肺炎 (pneumonia)	199	8	関連なし	.	重篤	不変	回復
					* うっ血性心不全 (diastolic CHF)	282	3	関連なし	.	重篤	不変	回復
					* 呼吸不全 (Respiratory failure)	369	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	男性	7■	* 急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	28	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	43	9	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					* 心肺停止 (cardiopulmonary arrest)	43	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 失神 (syncope)	43	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					* 急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	246	11	.	重度	重篤	.	回復
					* 急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	364	5	.	重度	重篤	.	死亡
	████	White	男性	71	* 急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	4	4	関連なし	中等度	重篤	用量調節	回復
					* 急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	35	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 肺炎 (pneumonia)	35	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	96	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 慢性呼吸不全 (chronic respiratory failure -expired)	191	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	████	White	女性	61	* 呼吸不全 (hypoxemic respiratory failure)	405	4	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
					* 右室不全 (Right heart failure)	405	4	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	████	White	男性	41	* 上気道感染 (upper respiratory infection)	125	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* アレルギー性鼻炎 (worsening of pre-existing allergic rhinitis)	284	72	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (bronchitis)	428	17	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (bronchitis)	596	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (cough)	609	23	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	████	White	女性	71	* 肺炎 (severe community acquired rt lower lobe pneumonia)	463	11	関連なし	重度	重篤	不変	死亡

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	6■	* 上気道感染 (Upper respiratory infection)	176	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	753	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (acute COPD exacerbation)	753	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	* 上気道感染 (Upper respiratory infection)	-	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 肺炎 (pneumonia)	92	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					耳感染 (ear infection)	245	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (bronchitis)	245	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 副鼻腔炎 (sinusitis)	245	8	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	377	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (bronchitis)	469	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 肺臓炎 (pneumonitis)	469	12	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					* 肺炎 (bilateral pneumonia)	672	11	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	Black/African American	男性	4■	呼吸困難 (Worsened Shortness of Breath)	125	33	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	男性	6■	* 慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) Exacerbation.)	801	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 呼吸困難 (Shortness of Breath)	822	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	7■	* 呼吸窮迫 (acute and chronic respiratory distress)	27	39	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 低酸素症 (hypoxemia)	27	39	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					* 喀血 (transient hemoptysis)	27	39	関連あるかも しれない	軽度	重篤	不変	回復
					* 喀血 (hemoptysis)	68	1	関連あるかも しれない	軽度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	* 副鼻腔炎 (sinus infection)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 副鼻腔炎 (sinus infection)	382	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
	■	White	男性	7■	* 遠隔転移を伴う小細胞肺癌 (SMALL CELL LUNG CANCER WITH METASTASIS TO SPINE AND LIVER)	153	212	関連なし	重度	重篤	投与中断	死亡
					* 肺炎 (Pneumonia)	161	4	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					* 胸水 (Pleural Effusion)	161	-	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
	■	White	女性	7■	* 季節性アレルギー (Exacerbation of seasonal allergies)	265	170	.	軽度	非重篤	.	回復
					* 誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia)	457	8	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
					* 急性呼吸不全 (Acute on chronic respiratory failure)	457	8	関連なし	重度	重篤	用量調節	死亡
					* 低酸素症 (Hypoxemia)	461	4	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	6■	* 喀血 (hemoptysis)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 喘鳴 (occasional wheezing)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 鼻部不快感 (nasal irritation)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					* 喀血 (infrequent intermittent hemoptysis)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 気管支炎 (Bronchitis)	62	26	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 鼻出血 (occasional nosebleeds)	539	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	男性	81	* 鼻乾燥 (Nasal Dryness)	276	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	61	* 副鼻腔炎 (sinus infection)	597	29	関連なし	軽度	非重篤	用量調節	回復
					* 鼻出血 (epistaxis)	603	22	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 呼吸困難 (dyspnea)	624	3	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
					* 呼吸困難 (dyspnea)	796	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					貧血 (transfusion dependent anemia)	796	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	81	うっ血性心不全 (C.H.F. Exacerbation)	130	5	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					* 肺炎 (Pneumonia)	229	6	関連なし	軽度	重篤	投与中断	回復
	████	Black/African American	女性	71	* 慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	271	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	American Indian/Alaska	女性	51	* 感染性胆嚢炎 (Acute Gengrenous Cholecystitis)	349	34	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 敗血症 (Sepsis)	349	34	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					* 鼻部不快感 (Irritation of nose with oxygen administration)	375	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	████	White	女性	61	* 呼吸困難 (dyspnea)	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
					* 咳嗽 (cough after Tyvaso)	29	-	明らかに関連あり	中等度	非重篤	不変	未回復

付表 2.7.6.10-1 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 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					* 口腔咽頭痛 (sore throat)	29	-	明らかに関連 あり	中等度	非重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	* 上咽頭炎 (common cold)	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 気管支炎 (bronchitis)	38	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 副鼻腔炎 (sinusitis)	38	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					* 鼻出血 (epistaxis)	104	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					* 鼻出血 (Epistaxis)	181	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					無脈性電気活動 (PEA/Cardiac Arrest)	288	1	関連あるかも しれない	重度	重篤	不変	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有害事象を対象とした。

a：有害事象発現日-投与開始日+1

b：有害事象転帰確認日-有害事象発現日+1

*：呼吸器関連有害事象に該当

-：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 LAE601

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
MD-711群 (n=666)	■	White	男性	5■	慢性閉塞性肺疾患 (copd exacerbation)	30	3	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	418	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (pneumonia)	573	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	肺炎 (Right sided pneumonia)	540	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	6■	肺炎 (Pneumonia)	62	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Right Lower lobe Pneumonia)	694	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	7■	呼吸不全 (Hypoxemic Respiratory Failure)	109	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					胸水 (Right parapneumonic pleural effusion)	109	251	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					レンサ球菌性肺炎 (Streptococcus pneumonia)	110	22	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	3■	肺炎 (Right sided Pneumonia)	25	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (Respiratory Failure)	27	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (Acute Respiratory Insufficiency)	27	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸性アシドーシス (Acute Respiratory Acidosis)	27	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					誤嚥性肺炎 (Aspiration Pneumonia)	27	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Community acquired pneumonia)	359	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (Acute on Chronic respiratory failure)	362	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					低酸素症 (Hypoxia)	362	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
		White	男性	61	呼吸不全 (Hypoxemic Respiratory Failure)	26	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
		Other	女性	81	呼吸困難 (Worsening Shortness of Breath)	411	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		White	女性	51	肺炎 (pneumonia)	226	23	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		Black/African American	女性	21	肺炎 (pneumonia)	215	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		Black/African American	男性	41	間質性肺疾患 (EXACERBATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE)	36	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		Black/African American	女性	61	肺炎 (Pneumonia)	95	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		White	女性	71	呼吸不全 (Respiratory Failure)	616	4	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
		Other	女性	41	喀血 (Small amount of hemoptysis)	107	15	明らかに関連 あり	中等度	重篤	投与中断	回復
					咳嗽 (Increased cough)	107	15	明らかに関連 あり	中等度	重篤	投与中断	回復
		Other	男性	51	パラインフルエンザウイルス感染 (parainfluenza 3)	75	47	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		Black/African American	女性	51	肺腺癌 (Adenocarcinoma of the right lung)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
		Black/African American	女性	41	肺炎 (PNEUMONIA)	408	77	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		White	女性	31	肺炎 (PNEUMONIA)	250	31	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		Black/African American	男性	31	気胸 (Left Pneumothorax)	505	5	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	男性	71	肺炎 (Pneumonia)	73	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	41	上気道感染 (upper Respiratory Infection)	222	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					喘息 (Asthma Exacerbation)	222	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	222	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	61	肺炎 (Community-Acquired Pneumonia)	360	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	360	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	41	肺炎 (Pneumonia - Ventilator Associated)	138	6	.	軽度	重篤	.	回復
	■	Black/African American	女性	71	喘息 (Acute Asthma Exacerbation)	192	14	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Other	女性	41	肺炎 (Pneumonia)	842	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	Other	女性	51	呼吸困難 (Increasing shortness of breath)	988	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	1029	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease Exacerbation)	953	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Other	女性	31	咯血 (Hemoptysis)	878	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Other	男性	61	気管支炎 (Bronchitis)	610	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	71	気管支炎 (Acute bronchitis)	577	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	31	肺炎 (Pneumonia)	650	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	71	呼吸困難 (worsening dyspnea)	242	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				呼吸困難 (worsening dyspnea)	516	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	31	肺炎 (pneumonia)	82	-	関連なし	.	重篤	不変	未回復
	■	Black/African American	女性	41	呼吸困難 (Shortness of breath)	10	3	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	肺炎 (Pneumonia)	528	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				呼吸困難 (Dyspnea)	528	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				呼吸困難 (Dyspnea)	567	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	41	上気道感染 (Upper Respiratory Tract Infection)	252	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	51	肺炎 (Pneumonia)	375	3	関連あるかもしれない	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	71	肺浸潤 (Pulmonary Infiltrates)	114	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	Black/African American	女性	31	肺塞栓症 (Acute Pulmonary Embolism)	733	15	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
	■	Black/African American	女性	71	肺炎 (Pneumonia)	39	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	■	Black/African American	男性	51	気管支炎 (bronchitis)	78	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				呼吸困難 (Increased shortness of breath)	378	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				鼻閉 (nasal congestion)	378	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				肺炎 (pneumonia)	693	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	Black/African American	女性	5■	メタニューモウイルス感染 (Metapneumovirus)	48	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	8■	肺炎 (community acquired pneumonia)	317	27	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	肺塞栓症 (Recurrent pulmonary embolism)	36	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	2■	咯血 (Hemoptysis)	105	3	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	5■	呼吸不全 (respiratory failure)	92	8	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	6■	慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation)	122	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					間質性肺疾患 (interstitial pneumonitis)	143	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
	■	White	女性	6■	肺炎 (Pneumonia)	520	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					鼻出血 (epistaxis)	520	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					ウイルス性気管支炎 (Viral Bronchitis)	618	14	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (worsening hypercapnicrespiratory failure)	706	10	関連あるかも しれない	中等度	重篤	不変	回復
					低酸素症 (Acute Hypoxemia)	706	10	関連あるかも しれない	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (pneumonia)	982	25	関連あるかも しれない	重度	重篤	投与中止	回復
					呼吸不全 (Hypoxemic Respiratory Failure)	982	25	関連あるかも しれない	重度	重篤	投与中止	回復
	■	White	女性	4■	肺炎 (right upper lobe pneumonia, community acquired)	203	17	関連あるかも しれない	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					上気道感染 (URI)	553	33	関連あるかも しれない	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					気管支炎 (Bronchitis)	553	33	関連あるかも しれない	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	■		女性	6■	肺炎 (Pneumonia)	313	6	明らかに関連 あり	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Bilateral Pneumonia)	563	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
					呼吸不全 (Ventilator Dependent Respiratory Failure)	563	4	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	7■	上気道感染 (Upper respiratory infection)	280	3	関連あるかも しれない	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	8■	呼吸困難 (Increased shortness of breath)	437	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (Respiratory Failure)	747	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	8■	気道出血 (Upper Airway bleed)	98	9	関連あるかも しれない	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	閉塞性気道障害 (Acute Airway Obstruction)	33	3	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	7■	気管支炎 (Bronchitis)	64	50	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					低酸素症 (increased hypoxemia)	415	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (Respiratory Failure)	529	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	男性	■	R S ウイルス肺炎 (RSV interstitial pneumonitis)	62	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					パラインフルエンザウイルス感染 (parainfluenza)	385	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺臓炎 (pneumonitis)	385	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					上気道感染 (upper respiratory tract infection)	745	5	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					気管支反応性亢進 (Reactive airway disease)	745	5	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	2■	慢性副鼻腔炎 (Exacerbation of chronic sinusitis)	136	82	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
	■	White	女性	5■	間質性肺疾患 (worsening of interstitial lung disease)	32	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	■	White	女性	1■	肺炎 (Bilateral Bibasilar Pneumonia)	239	37	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					低酸素症 (Hypoxemia)	239	63	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					ウイルス性肺炎 (Bilateral Bibasilar Pneumonia secondary to human metapneumovirus)	479	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	肺炎 (pneumonia,community aquired)	650	17	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					ウイルス性気管支炎 (Viral Bronchitis)	981	10	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	インフルエンザ (influenza)	481	9	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					肺炎 (pneumonia)	481	9	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
					気管支痙攣 (Broncospasm)	483	7	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	■	White	女性	6■	間質性肺疾患 (worsening of interstitial lung diseased due to scleroderma(fatal))	50	2	関連なし	中等度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	5■	肺の悪性新生物 (Lung Cancer)	104	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	■	White	女性	7■	鼻出血 (epistaxis)	334	2	関連なし	軽度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	Black/African American	女性	61	慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	116	26	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■				肺炎 (Pneumonia)	269	14	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	肺炎 (Community Aquired Pneumonia)	11	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	31	急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	41	11	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				蜂巣炎 (submandibular cellulitis)	509	16	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				口腔咽頭痛 (sore throat)	509	16	関連なし	中等度	重篤	用量調節	回復
	■	White	女性	71	気管支炎 (bronchitis)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				肺炎 (Health care acquired pneumonia)	795	26	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	41	肺炎 (Pneumonia)	750	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				低酸素症 (Hypoxemia)	754	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	肺炎 (Pneumonia)	523	11	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	気管支炎 (Acute Bronchitis)	16	11	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
	■				慢性閉塞性肺疾患 (Exacerbation of COPD)	16	11	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				急性呼吸不全 (Acute on Chronic Respiratory Failure.)	16	11	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	肺塞栓症 (Suspected pulmonary embolism)	117	26	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復したが 後遺症あり
	■				呼吸不全 (Respiratory failure)	121	66	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復したが 後遺症あり

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					肺炎 (Pneumonia)	137	15	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
	■	White	女性	41	呼吸不全 (Hypoxemic Respiratory Failure)	219	31	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	81	気管支炎 (Acute Bronchitis)	225	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	588	5	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■	White	男性	61	肺炎 (pneumonia)	34	18	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	男性	61	肺炎 (Pneumonia in right lower lobe)	101	18	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Other	女性	61	慢性閉塞性肺疾患 (1.COPD Exacerbation)	106	5	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					肺炎 (Community Acquired Pneumonia)	106	19	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	■	White	男性	61	慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	846	6	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
					急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	846	6	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	51	ループス肺臓炎 (Lupus Pneumonitis)	81	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	31	呼吸困難 (dypnea)	66	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	51	ウイルス性肺炎 (pneumonia (viral))	8	13	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease exacerbation)	237	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	71	肺炎 (pneumonia)	86	29	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	51	肺炎 (Pneumonia)	635	4	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					上気道感染 (Upper Respiratory tract infection)	636	3	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	■	Other	女性	31	肺炎 (pneumonia, bilateral)	146	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (acute respiratory failure)	146	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	41	急性呼吸不全 (Acute hypoxemic respiratory failure)	369	-	関連なし	重度	重篤	不変	未回復
	■	White	女性	51	胸水 (left pleural effusion)	106	218	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺塞栓症 (Possible left upper lobe pulmonary embolus)	106	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	41	急性呼吸不全 (acute hypoxic respiratory failure)	63	5	関連なし	重度	重篤	投与中断	回復
	■	White	女性	51	喘息 (asthmatic bronchitis)	36	43	明らかに関連 あり	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	肺炎 (Pneumonia)	159	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	51	呼吸不全 (Respiratory failure)	508	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	Black/African American	女性	61	肺炎 (pneumonia)	24	14	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
	■	White	女性	31	H 1 N 1 インフルエンザ (H1 N 1 influenza)	310	22	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	6■	急性呼吸不全 (Acute and chronic respiratory failure with hypoxemia)	148	22	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (Acute exacerbation of COPD)	148	22	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	828	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	男性	7■	慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	585	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	585	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	肺炎 (Left lower lobe pneumonia)	122	56	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	6■	急性呼吸不全 (Acute-on-Chronic-hypoxic respiratory failure)	16	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (Exacerbation of COPD)	16	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (Acute-on-Chronic hypoxic respiratory failure)	170	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (Exacerbation of COPD)	288	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (Acute-on-chronic respiratory failure)	378	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
MD-711非投与群 (n=667)	■	Asian	女性	1■	肺炎 (Pneumonia)	241	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					ライノウイルス感染 (rhinovirus)	312	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘息 (asthma exacerbation)	312	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					R S ウイルス感染 (RSV)	871	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (pneumonia)	871	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					R S ウイルス感染 (RSV)	882	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喀血 (hemoptysis)	882	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (pneumonia)	882	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	61	上気道感染 (upper respiratory infection)	73	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	Black/African American	女性	51	肺炎 (Community Acquired Pneumonia)	360	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	51	肺炎 (pneumonia)	708	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	71	肺塞栓症 (Pulmonary Embolism)	486	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	71	肺炎 (pneumonia)	20	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	████	Black/African American	女性	41	上気道感染 (Upper Respiratory Tract Infection)	784	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	61	肺炎 (Pneumonia)	57	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	61	気道感染 (respiratory infection)	218	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	Asian	女性	51	ヘルペスウイルス性肺炎 (H. flu Community-acquired pneumonia)	856	48	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	████	White	女性	41	ブドウ球菌性肺炎 (Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Pneumonia)	1008	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	5■	肺炎 (Pneumonia)	463	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	5■	誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia)	755	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (hypoxic respiratory failure)	755	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	肺炎 (community acquired pneumonia)	220	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	345	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (copd exacerbation)	538	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	5■	肺炎 (community acquired pneumonia)	261	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	3■	肺炎 (Pneumonia)	456	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	上気道感染 (Upper respiratory tract infection)	29	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia, Community Acquired")	85	14	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					ループス肺臓炎 (systemic lupus erythematosus pneumonitis)	143	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	3■	肺炎 (Pneumonia)	53	11	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	252	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					気管支炎 (Bronchitis)	592	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	肺炎 (Pneumonia)	785	9	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	5■	扁平上皮癌 (squamous cell cancer of the epiglottis.)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	Other	女性	71	肺炎 (pneumonia)	352	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	441	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					気管支拡張症 (Bronchiectasis exacerbation)	441	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺線維症 (Pulmonary fibrosis exacerbation)	441	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	461	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (Acute respiratory failure)	461	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	505	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					ウイルス性肺炎 (Viral Pneumonia)	722	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (Respiratory failure)	722	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	722	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	722	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Other	女性	51	呼吸不全 (Respiratory failure)	719	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					上咽頭炎 (Cold exacerbation)	719	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					ウイルス性肺炎 (Viral Pneumonia)	719	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	31	呼吸困難 (Increased shortness of breath)	233	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	21	肺炎 (Pneumonia)	526	29	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	51	誤嚥性肺炎 (ASPIRATION PNEUMONIA)	56	17	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				呼吸不全 (HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE)	103	2	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	男性	71	鼻出血 (Nosebleed)	193	6	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中止	回復
	■	White	女性	71	急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	127	7	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	51	副鼻腔炎 (Sinusitis)	163	11	関連なし	.	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	61	R S ウイルス感染 (Asthma Exacerbation SECONDARY RSV infection)	487	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				喘息 (Asthma Exacerbation SECONDARY RSV infection)	487	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				喘息 (Asthma exacerbation)	621	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	41	慢性閉塞性肺疾患 (Acute COPD exacerbation)	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	41	間質性肺疾患 (Worsening of preexisting interstitial pneumonitis)	42	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	41	気管支炎 (Acute Bronchitis)	64	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				急性副鼻腔炎 (Acute Left Maxillary Sinusitis)	64	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				喘息 (asthma exacerbation)	1167	10	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				肺炎 (pneumonia)	1172	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	男性	6■	肺塞栓症 (Pulmonary Embolism)	212	9	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■	White	男性	5■	肺炎 (Pneumonia)	1003	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	5■	肺炎 (Pneumonia)	883	19	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	呼吸困難 (Worsening Shortness of Breath)	127	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	■				胸水 (Pulmonary effusion)	134	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	男性	4■	呼吸不全 (Hypoxemic Respiratory Failure)	140	38	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	2■	肺炎 (pneumonia)	1105	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	下気道感染 (Lower respiratory Tract Infection)	793	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	気管支炎 (Bronchitis)	457	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	低酸素症 (hypoxemia)	254	8	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■	White	男性	7■	肺炎 (Left Lower Lobe Pneumonia)	1052	-	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	肺炎 (Pneumonia with Right Upper Lobe Infiltrate)	123	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	■				低酸素症 (Hypoxemia)	139	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	■	Black/African American	女性	7■	肺塞栓症 (Pulmonary Embolism)	68	10	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	女性	6■	R S ウイルス感染 (respiratory syncytial virus)	1043	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	女性	■	肺炎 (pneumonia)	245	-	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	■	インフルエンザ (influenza B)	519	6	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					R S ウイルス検査陽性 (RSV positive)	817	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					咳嗽 (cough)	817	4	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	呼吸困難 (progressive dyspnea)	755	25	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■	White	女性	3■	上気道感染 (Upper Respiratory Infection)	161	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	喘息 (Asthma exacerbation)	489	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					気管支拡張症 (Bronchiectasis)	489	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					誤嚥性肺炎 (Aspiration Pneumonitis)	489	6	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘息 (Asthma exacerbation)	537	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					気管支拡張症 (Bronchiectasis)	537	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
					誤嚥性肺炎 (Aspiration Pneumonitis)	537	6	関連なし	重度	重篤	投与中止	回復
	■	White	女性	2■	ウイルス性肺炎 (Meta pneumo virus Pneumonia)	282	92	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■	White	女性	5■	R S ウイルス感染 (Respiratory Syncytial Virus)	496	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	肺炎 (Pneumonia)	145	7	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
	■	White	男性	6■	肺炎 (pneumonia)	594	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	Black/African American	女性	5■	上気道感染 (Upper Respiratory Infection)	492	8	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
	■	White	男性	7■	肺炎 (Bilateral pneumonia)	550	16	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	喘息 (Chronic Obstructive Asthma)	203	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸不全 (Respiratory insufficiency)	820	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復したが 後遺症あり
					肺炎 (PNEUMONIA)	1043	-	関連なし	中等度	重篤	不変	未回復
	■	White	女性	5■	インフルエンザ (Viral Flu)	164	4	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (Shortness of breath)	705	3	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	5■	肺炎 (pneumonia)	504	4	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (Dyspnea)	772	11	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	783	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (Dyspnea)	788	14	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	816	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸窮迫 (Acute Respiratory Distress)	1078	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (Dyspnea)	1099	12	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性呼吸不全 (Exacerbation of chronic respiratory failure)	1103	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	5■	肺炎 (pneumonia)	199	8	関連なし	.	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
					呼吸不全 (Respiratory failure)	369	1	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
		White	男性	71	急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	4	4	関連なし	中等度	重篤	用量調節	回復
					急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	35	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					肺炎 (pneumonia)	35	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					急性呼吸不全 (acute on chronic respiratory failure)	96	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					慢性呼吸不全 (chronic respiratory failure -expired)	191	1	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
		White	女性	61	呼吸不全 (hypoxemic respiratory failure)	405	4	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
		White	女性	71	肺炎 (severe community acquired rt lower lobe pneumonia)	463	11	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
		White	女性	61	急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	753	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		White	女性	61	慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	377	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (bilateral pneumonia)	672	11	関連なし	重度	重篤	不変	死亡
		Black/African American	男性	51	呼吸困難 (Shortness of Breath- increased)	6	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					呼吸困難 (PROGRESSIVE SOB)	49	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			女性	51	肺炎 (Right lower lobar pneumonia)	600	12	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
		White	女性	51	喘息 (asthma exacerbation)	67	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	男性	6■	慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) Exacerbation.)	801	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				呼吸困難 (Shortness of Breath)	822	5	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	White	女性	7■	呼吸窮迫 (acute and chronic respiratory distress)	27	39	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■				低酸素症 (hypoxemia)	27	39	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■				喀血 (transient hemoptysis)	27	39	関連あるかも しれない	軽度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	3■	肺塞栓症 (Pulmonary Embolism)	714	9	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復したが 後遺症あり
	■				肺炎 (Pneumonia)	797	7	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	8■	副鼻腔炎 (sinusitis)	444	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	6■	肺炎 (Pneumonia)	63	33	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	9■	胸水 (Right Pleural Effusion)	8	12	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復したが 後遺症あり
	■				肺炎 (Pneumonia)	14	6	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■	White	女性	7■	誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia)	457	8	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■				急性呼吸不全 (Acute on chronic respiratory failure)	457	8	関連なし	重度	重篤	用量調節	死亡
	■				低酸素症 (Hypoxemia)	461	4	関連なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	■	Black/African American	女性	5■	インフルエンザ (Influenza)	886	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	Black/African American	女性	71	気管支拡張症 (Acute Exacerbation of Bronchiectatic Episode)	245	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	61	呼吸困難 (dyspnea)	624	3	関連なし	重度	重篤	用量調節	回復
	■				呼吸困難 (dyspnea)	796	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	71	肺炎 (Left lower lobe pneumonia)	930	31	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	81	肺炎 (Pneumonia)	229	6	関連なし	軽度	重篤	投与中断	回復
	■	Black/African American	女性	71	慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	271	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	Black/African American	女性	51	喘息 (Asthma Exacerbation)	265	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘息 (Asthma Exacerbation)	304	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘息 (Asthma Exacerbation)	336	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					気管気管支炎 (Acute tracheobronchitis)	336	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘息 (Asthma Exacerbation)	625	3	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					喘息 (Asthma Exacerbation)	634	4	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
					喘息 (Asthma Exacerbation)	747	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	747	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	Other	女性	61	間質性肺疾患 (interstitial lung disease with volume overload)	195	11	関連なし	重度	重篤	用量調節/ 投与中止	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	■	White	男性	5■	肺炎 (Health-Care Associated Pneumonia)	91	13	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	肺炎 (bilateral pneumonia)	98	5	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	4■	低酸素症 (hypoxemia)	5	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	5■	急性呼吸不全 (acute respiratory failure)	184	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					細菌性肺炎 (serratia pneumonia)	184	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					喘息 (asthma with acute exacerbation)	184	15	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	6■	上気道感染 (upper respiratory infection)	142	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	6■	肺塞栓症 (Bilateral Pulmonary Embolism)	487	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	喘息 (Exacerbation of pre-existing asthma)	397	59	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	4■	呼吸不全 (Respiratory failure)	4	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	用量調節	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	4	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					肺炎 (Pneumonia)	338	8	関連なし	重度	重篤	不変	回復
					慢性閉塞性肺疾患 (COPD Exacerbation)	377	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	■	White	女性	7■	肺炎 (right lower lobe pneumonia)	74	6	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	■	White	男性	7■	呼吸不全 (Acute Hypoxic Respiratory Failure)	191	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復

付表 2.7.6.10-2 重篤な呼吸器関連有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 (例数)	被験者 番号	人種	性別	年齢 (歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現 までの 日数 ^a (日)	持続 期間 ^b (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	転帰
	██████	White	女性	8	急性呼吸不全 (Acute Respiratory Failure)	534	35	.	重度	重篤	.	回復

呼吸器関連有害事象かつ重篤度が「重篤」であった有害事象を対象とした。

a：有害事象発現日-投与開始日+1

b：有害事象転帰確認日-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 LAE602

付表 2.7.6.10-3 呼吸器関連有害事象の定義

注目区分	呼吸器関連有害事象名 (PT [基本語])	
上気道または下気道からの出血	-動脈結紮 -血性気道分泌物^a -鼻出血 -歯肉出血 -咯血	-口腔内出血 -粘膜出血 -気道出血 -血管破裂
喘鳴、気管支痙攣、または喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患の増悪	-喘息 -気管支反応性亢進 -気管支痙攣 -慢性閉塞性肺疾患	-肺気腫 -閉塞性気道障害 -喘鳴
鼻、口、喉頭または咽頭の刺激感または痛み	-口唇炎 -口内乾燥 -咽喉乾燥 -嚥下障害 -発声障害 -歯肉痛 -歯肉腫脹 -舌炎 -舌痛 -喉頭刺激感 -口腔内潰瘍形成 -鼻部不快感	-鼻乾燥 -鼻潰瘍 -口腔内痛 -口腔咽頭水疱形成 -口腔咽頭痛 -気道刺激症状 -鼻痛 -口内炎 -舌腫脹 -咽喉刺激感 -上気道刺激症状
上気道および／または下気道感染	-急性副鼻腔炎 -気管支拡張症 -気管支炎 -ウイルス性気管支炎 -気管支肺アスペルギルス症 -カンジダ症^a -慢性副鼻腔炎 -歯肉感染^a -H1N1 インフルエンザ -インフルエンザ -インフルエンザ様疾患 -喉頭炎 -大葉性肺炎^a -下気道感染 -肺感染^a -メタニューモウイルス感染 -上咽頭炎 -口腔カンジダ症 -口腔真菌感染 -パラインフルエンザウイルス感染 -咽頭炎 -レンサ球菌性咽頭炎 -肺炎	-誤嚥性肺炎 -細菌性肺炎 -ヘモフィルス性肺炎 -原発性異型肺炎^a -RS ウイルス肺炎 -ブドウ球菌性肺炎 -レンサ球菌性肺炎 -ウイルス性肺炎 -RS ウイルス感染 -気道感染 -ウイルス性気道感染 -鼻炎 -ライノウイルス感染 -敗血症 -副鼻腔炎 -扁桃炎 -歯感染 -歯膿瘍 -気管気管支炎 -上気道感染 -ウイルス感染 -ウイルス性咽頭炎 -ウイルス性上気道感染

a : MedDRA Ver. 13.1 では PT (基本語) だが、MedDRA Ver.24.0 では LLT (下層語)

Source : 資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-1 を改変

2.7.6.11 海外第 IV 相試験（試験番号 RIN-PH-404）（資料番号 5.3.6.1、参考資料）

2.7.6.11.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示した。

表 2.7.6.11-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	MD-711 を初めて吸入投与した肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者における用量漸増方法を調査した。
医療機関数	51 医療機関
公表論文	Tonelli,A., J. Michaelson, J. Tarver, K. Crawford, A. Nelsen. Inhaled Treprostinil Dosing and Titration Evaluation (TyTRATE). Presented at ATS. Denver, CO. May 2015 [Poster Presentation: Abstract A4780].
試験期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日） ～20 年 月 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 IV 相
試験デザイン	多施設共同、前向き、観察研究
被験者数（計画時）	300 例（登録者数が少なかったため、早期に試験登録が中止された。結果として 98 例が登録され、71 例に MD-711 が投与された。） [設定根拠] 計画時の MD-711 使用者の 10%程度の被験者数で分析するため、設定した。
使用薬剤、用法・用量	[使用薬剤] MD-711（Tyvaso®） [用法・用量] MD-711 の用法・用量は規定せず、24 週間吸入投与した。 なお、結果として、ほとんどの医師（99%）が Tyvaso®（MD-711 の海外販売名）の添付文書（20 年 月改訂版）どおりの用量で投与を開始した。添付文書の用法・用量は以下のとおりである。 ・1 回 3 吸入（18 µg）、1 日 4 回投与から治療を開始する。 ・約 1～2 週間の間隔で 1 回 3 吸入ずつ増量する。 ・忍容性が認められる場合は、目標維持用量の 1 回 9 吸入（54 µg）まで漸増する。
主な組入れ基準	主な選択基準： (1) PAH に対して新たに MD-711 を処方され、投与開始が予定されている患者 除外基準： (1) 既に MD-711 を投与されたことがある患者 (2) FDA 未承認の PAH に関する臨床試験に参加している患者（その他の非介入研究への参加は許容した）
試験参加期間	投与期：24 週間
評価項目	(1) 各評価時点の投与量（1、2、3、4、8、12、16、20 および 24 週時） (2) WHO 機能分類（ベースライン時、24 週時）

項目	内容
	(3) 併用 PAH 治療薬（ベースライン時、24 週時）
解析手法	解析対象集団は、MD-711 の投与を開始した被験者集団とした。 評価可能なすべてのデータを記述統計を用いて要約した。

表 2.7.6.11-2 試験スケジュール

評価項目	ベースライン時 /組入れ ^a	投与期								
日程（週時）		1 ^a	2	3	4	8	12	16	20	24
同意取得	○									
選択基準/除外基準	○									
被験者背景	○									
既往歴	○									
PAH の背景	○									
WHO 機能分類 ^b	○									○
併用 PAH 治療薬	○									○
MD-711 投与量の 調査 ^c		○	○	○	○	○	○	○	○	○

a：1 週時は、被験者の MD-711 初回投与から 1 週間後の時点であり、組入れ日から 1 週間後とは必ずしも一致しなかった。

b：ベースライン時では、最近の WHO 機能分類を評価した。24 週時では、最近（±4 週間）の WHO 機能分類を評価した。

c：MD-711 投与量および用量設定を評価するため、電話で調査を行った。許容範囲は、1、2、3 および 4 週時は±2 日間、8、12、16、20 および 24 週時は±5 日間とした。

Source：資料番号 5.3.6.1 Statistical Analysis Plan Table 1 を改変

2.7.6.11.2 結果の要約

2.7.6.11.2.1 対象被験者

2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6.11-1 に示した。

登録被験者は 98 例で、うち MD-711 投与例は 71 例（72.4%）、未投与例は 27 例（27.6%）であった。未投与の理由は、不明 16 例、追跡不能 7 例、経済的な理由 2 例、同意撤回 1 例、入院 1 例であった。MD-711 を投与した 71 例のうち、46 例が試験を完了し、中止例は 25 例であった。中止理由は、有害事象 10 例、追跡不能 5 例、効果不十分 3 例、同意撤回 2 例、死亡 2 例、MD-711 未投与 1 例、その他 1 例および不明 1 例であった。中止例のうち、MD-711 未投与例については、被験者により 4 週時に 1 回 9 吸入であると報告されていたが、試験終了時に医師により MD-711 投与を開始していないと報告された。当該被験者が MD-711 投与を開始していたかどうか判断できず、詳細なデータは不明であった。

図 2.7.6.11-1 被験者の内訳

登録被験者	98 例		
MD-711投与例	71 例	MD-711未投与例	27 例
		未投与理由	不明
			追跡不能
			経済的な理由
			同意撤回
			入院
試験完了例	46 例	中止例	25 例
		中止理由	有害事象
			追跡不能
			効果不十分
			同意撤回
			死亡
			MD-711未投与
			その他
			不明

Source : 資料番号 5.3.6.1 より作成

2.7.6.11.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

MD-711 投与例の 71 例全例が解析対象集団として採用された。

2.7.6.11.2.1.3 人口統計学のおよび他の基準値の特性

解析対象集団における人口統計学のおよび他の基準値の特性を表 2.7.6.11-3 に示した。

被験者の性別は、男性が 28.2% (20/71 例)、女性が 71.8% (51/71 例) であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、56.5 ± 18.47 歳であった。BMI（平均値 ± 標準偏差）は 32.8 ± 9.82 kg/m²、BMI が 30 kg/m² 以上の被験者の割合は 63.4% (45/71 例) であり、肥満の被験者が多かった。

PAH の臨床分類は、特発性肺動脈性肺高血圧症が 47.9% (34/71 例)、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症が 16.9% (12/71 例)、薬物または毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症が 8.5% (6/71 例)、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 5.6% (4/71 例)、門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症が 4.2% (3/71 例)、HIV 関連肺動脈性肺高血圧症が 2.8% (2/71 例)、慢性溶血性貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症が 1.4% (1/71 例)、その他が 12.7% (9/71 例) であった。

WHO 機能分類は、I 度が 1.4% (1/71 例)、II 度が 19.7% (14/71 例)、III 度が 71.8% (51/71 例)、IV 度が 5.6% (4/71 例)、不明が 1.4% (1/71 例) であり、III 度の被験者が多かった。

ベースライン時に各 PAH 治療薬を併用していた被験者は、シルデナフィルが 32.4% (23/71 例)、ボセンタンが 28.2% (20/71 例)、タダラフィルが 28.2% (20/71 例)、アンブリセンタンが 18.3% (13/71 例)、トレプロスチニル注射剤が 1.4% (1/71 例) であった。

MD-711 吸入手段として、Optineb ネブライザを使用した被験者が 12.7% (9/71 例)、TD-100 ネブライザを使用した被験者が 84.5% (60/71 例)、不明が 2.8% (2/71 例) であった。

表 2.7.6.11-3 被験者背景

項目	全体 (n=71)
年齢 (歳) 平均値 ± 標準偏差 最小値 - 最大値	56.5 ± 18.47 9 - 84
性別 (例数 (%)) 男性 女性	20 (28.2%) 51 (71.8%)
人種 (例数 (%)) 白人 黒人またはアフリカ系アメリカ人 アジア人 ハワイなどの太平洋諸島系原住民	52 (73.2%) 16 (22.5%) 2 (2.8%) 1 (1.4%)
体重 (kg) 平均値 ± 標準偏差 最小値 - 最大値	90.1 ± 28.12 32 - 179
身長 (cm) 平均値 ± 標準偏差 最小値 - 最大値	165.6 ± 10.48 147 - 193
BMI (kg/m ²) 平均値 ± 標準偏差 最小値 - 最大値 <18.5 kg/m ² (例数 (%)) 18.5 - <25 kg/m ² (例数 (%)) 25 - <30 kg/m ² (例数 (%)) ≥30 kg/m ² (例数 (%))	32.8 ± 9.82 14 - 57 2 (2.8%) 19 (26.8%) 5 (7.0%) 45 (63.4%)
WHO 機能分類 (例数 (%)) I 度 II 度 III 度 IV 度 不明	1 (1.4%) 14 (19.7%) 51 (71.8%) 4 (5.6%) 1 (1.4%)
PAH の臨床分類 (例数 (%)) 特発性肺動脈性肺高血圧症 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 薬物または毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 HIV 関連肺動脈性肺高血圧症 慢性溶血性貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症 その他	34 (47.9%) 12 (16.9%) 6 (8.5%) 4 (5.6%) 3 (4.2%) 2 (2.8%) 1 (1.4%) 9 (12.7%)

表 2.7.6.11-3 被験者背景（続き）

項目	全体 (n=71)
ベースライン時の併用 PAH 治療薬（例数（%））	
シルデナフィル	23 (32.4%)
ボセンタン	20 (28.2%)
タダラフィル	20 (28.2%)
アンブリセンタン	13 (18.3%)
トレプロスチニル注射剤	1 (1.4%)

Source : 資料番号 5.3.6.1 Table 14.1.2, Table 14.1.4, Table 14.1.5 および Table 14.2.1 を改変

2.7.6.11.2.2 調査結果

2.7.6.11.2.2.1 試験薬の投与量

MD-711 の時期別の投与 1 回あたりの吸入回数について、要約統計量を表 2.7.6.11-4 に、被験者の割合を表 2.7.6.11-5 に示した。

MD-711 投与量が目標維持用量である 1 回 9 吸入以上となった被験者は、2 週時において 10.7% (6/56 例)、8 週時において 79.2% (38/48 例)、12 週時において 78.3% (36/46 例) であった。

12 週時に 1 回あたりの吸入回数が 9 吸入未満であった 10 例について、1 日の総吸入回数の中央値（最小値 - 最大値）は 28 (12 - 36) 吸入であった。そのうち 6 例において、増量できない理由は有害事象と報告されたが、その詳細は報告されていない。

表 2.7.6.11-4 MD-711 の吸入回数の要約統計量

調査時期 ^a	投与 1 回あたりの 吸入回数 ^b	1 日の総吸入回数 ^b
1 週時 (n=60)		
中央値	3	12
最小値 - 最大値	1 - 7	2 - 28
2 週時 (n=56)		
中央値	6	24
最小値 - 最大値	1 - 9	3 - 36
3 週時 (n=58)		
中央値	7	28
最小値 - 最大値	2 - 9	8 - 36
4 週時 (n=58)		
中央値	9	34
最小値 - 最大値	2 - 9	8 - 36
8 週時 (n=48)		
中央値	9	36
最小値 - 最大値	2 - 12	6 - 48
12 週時 (n=46)		
中央値	9	36
最小値 - 最大値	2 - 12	6 - 48
16 週時 (n=43)		
中央値	9	36
最小値 - 最大値	2 - 12	6 - 48
20 週時 (n=41)		
中央値	9	36
最小値 - 最大値	2 - 10	6 - 40
24 週時 (n=37)		
中央値	9	36
最小値 - 最大値	2 - 12	6 - 48

a : MD-711 投与開始後の週数

b : MD-711 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg

Source : 資料番号 5.3.6.1 Table 1 を改変

表 2.7.6.11-5 MD-711 の投与 1 回あたりの吸入回数の被験者の割合

調査時期 ^a	投与 1 回あたりの吸入回数 ^b						
	1～2	3～4	5～6	7～8	9	>9	不明
1 週時 (n=71) 例数 (%)	5 (7%)	33 (47%)	21 (30%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (16%)
2 週時 (n=69) 例数 (%)	1 (1%)	20 (29%)	27 (39%)	2 (3%)	6 (9%)	0 (0%)	13 (19%)
3 週時 (n=68) 例数 (%)	1 (2%)	8 (12%)	18 (27%)	9 (13%)	22 (32%)	0 (0%)	10 (15%)
4 週時 (n=65) 例数 (%)	1 (2%)	8 (12%)	11 (17%)	9 (14%)	29 (45%)	0 (0%)	7 (11%)
8 週時 (n=59) 例数 (%)	1 (2%)	2 (3%)	5 (9%)	2 (3%)	37 (63%)	1 (2%)	11 (19%)
12 週時 (n=56) 例数 (%)	1 (2%)	2 (4%)	5 (9%)	2 (4%)	34 (61%)	2 (4%)	10 (18%)
16 週時 (n=48) 例数 (%)	1 (2%)	1 (2%)	6 (13%)	1 (2%)	31 (65%)	3 (6%)	5 (10%)
20 週時 (n=48) 例数 (%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (8%)	1 (2%)	32 (67%)	2 (4%)	7 (15%)
24 週時 (n=47) 例数 (%)	1 (2%)	0 (0%)	5 (11%)	3 (6%)	25 (53%)	3 (6%)	10 (21%)

a : MD-711 投与開始後の週数

b : MD-711 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 µg

Source : 資料番号 5.3.6.1 Table 2 を改変

2.7.6.11.2.2.2 WHO 機能分類

24 週時において、WHO 機能分類を調査した。調査できた 39 例について、ベースライン時から不変であった被験者は 46.2% (18/39 例)、改善した被験者は 46.2% (18/39 例)、悪化した被験者は 7.7% (3/39 例) であった。

2.7.6.11.2.2.3 併用 PAH 治療薬

試験中に併用 PAH 治療薬を追加した被験者は、ベースライン時に PAH 治療薬を併用していた被験者で 10.9% (6/55 例)、併用していなかった被験者で 18.8% (3/16 例) であった。試験中に併用 PAH 治療薬を中止した被験者は、タダラフィルが 1 例、トレプロスチニル注射剤が 1 例であった。

2.7.6.11.2.2.4 その他の調査項目

1 週時において、MD-711 投与における指導者を調査した。調査できた 60 例における指導者は、看護師が 61.7% (37/60 例)、担当医師が 18.3% (11/60 例)、専門薬局が 16.7% (10/60 例) および自己判断が 3.3% (2/60 例) であった。

2.7.6.11.2.3 結論

本試験では、MD-711 が処方された被験者のうち、72.4%が実際に投与開始に至った。

MD-711 投与における指導者は、主に看護師であった。

本試験における MD-711 の漸増は、Tyvaso[®]の添付文書で推奨されているレジメンと比較して若干遅いペースで行われたが、12 週時までに 78.3%の被験者が少なくとも 1 回 9 吸入 (54 µg) の投与量となった。この結果は、海外第 III 相試験 (LRX-TRIUMPH 001 試験) の結果と類似していた。