MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....7
2.7.4 臨床的安全性.....8
2.7.4.1 医薬品への曝露.....8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述.....8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要.....8
2.7.4.1.1.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....8
2.7.4.1.1.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....9
2.7.4.1.1.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....9
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法.....10
2.7.4.1.1.2.1 安全性評価項目.....10
2.7.4.1.1.2.1.1 有害事象の評価.....10
2.7.4.1.1.2.1.2 有害事象以外の評価.....10
2.7.4.1.1.2.1.3 安全性解析対象集団.....12
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....13
2.7.4.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....13
2.7.4.1.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....16
2.7.4.1.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....18
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性.....21
2.7.4.1.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....21
2.7.4.1.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....21
2.7.4.1.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....22
2.7.4.2 有害事象.....23
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....23
2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約.....23
2.7.4.2.1.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....23
2.7.4.2.1.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....24
2.7.4.2.1.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....24
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象.....25
2.7.4.2.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....25
2.7.4.2.1.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....28
2.7.4.2.1.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....30
2.7.4.2.1.3 死亡.....34
2.7.4.2.1.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....34
2.7.4.2.1.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....36
2.7.4.2.1.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....37
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象.....39

2.7.4.2.1.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 39
2.7.4.2.1.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 42
2.7.4.2.1.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 45
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 50
2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象 50
2.7.4.2.1.5.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 50
2.7.4.2.1.5.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 51
2.7.4.2.1.5.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 53
2.7.4.2.1.5.2 重度の有害事象 55
2.7.4.2.1.5.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 55
2.7.4.2.1.5.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 56
2.7.4.2.1.5.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 59
2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象 64
2.7.4.2.1.6.1 局所性事象 64
2.7.4.2.1.6.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 64
2.7.4.2.1.6.1.1.1 発現時期別の分析 65
2.7.4.2.1.6.1.1.2 発現時の 1 回投与量別の分析 66
2.7.4.2.1.6.1.1.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析 68
2.7.4.2.1.6.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 70
2.7.4.2.1.6.1.2.1 発現時期別の分析 74
2.7.4.2.1.6.1.2.2 発現時の 1 回投与量別の分析 76
2.7.4.2.1.6.1.2.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析 79
2.7.4.2.1.6.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験 84
2.7.4.2.1.6.1.3.1 発現時期別の分析 90
2.7.4.2.1.6.1.4 間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較 96
2.7.4.2.1.6.1.5 PAH 患者を対象とした試験との比較 98
2.7.4.2.1.6.1.6 局所性事象のまとめ 101
2.7.4.2.1.6.2 全身性事象 102
2.7.4.2.1.6.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験 102
2.7.4.2.1.6.2.1.1 発現時期別の分析 105
2.7.4.2.1.6.2.1.2 発現時の 1 回投与量別の分析 107
2.7.4.2.1.6.2.1.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析 112
2.7.4.2.1.6.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験 116
2.7.4.2.1.6.2.2.1 発現時期別の分析 123
2.7.4.2.1.6.2.2.2 発現時の 1 回投与量別の分析 126
2.7.4.2.1.6.2.2.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析 130

2.7.4.2.1.6.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....139
2.7.4.2.1.6.2.3.1 発現時期別の分析.....152
2.7.4.2.1.6.2.4 間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較.....163
2.7.4.2.1.6.2.5 PAH 患者を対象とした試験との比較.....167
2.7.4.2.1.6.2.6 全身性事象のまとめ.....172
2.7.4.2.1.6.3 低血圧事象.....173
2.7.4.2.1.6.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....173
2.7.4.2.1.6.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....174
2.7.4.2.1.6.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....176
2.7.4.2.1.6.3.4 低血圧事象のまとめ.....179
2.7.4.2.1.6.4 失神.....180
2.7.4.2.1.6.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....180
2.7.4.2.1.6.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....180
2.7.4.2.1.6.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....182
2.7.4.2.1.6.4.4 失神のまとめ.....185
2.7.4.2.1.6.5 出血性事象.....185
2.7.4.2.1.6.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....185
2.7.4.2.1.6.5.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....186
2.7.4.2.1.6.5.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....190
2.7.4.2.1.6.5.4 出血性事象のまとめ.....195
2.7.4.2.1.6.6 血小板減少性事象.....195
2.7.4.2.1.6.6.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....195
2.7.4.2.1.6.6.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....195
2.7.4.2.1.6.6.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....197
2.7.4.2.1.6.6.4 血小板減少性事象のまとめ.....199
2.7.4.2.1.6.7 好中球減少性事象.....199
2.7.4.2.1.6.8 甲状腺機能亢進事象.....200
2.7.4.2.1.6.8.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....200
2.7.4.2.1.6.8.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....200
2.7.4.2.1.6.8.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....200
2.7.4.2.1.6.8.4 甲状腺機能亢進事象のまとめ.....202
2.7.4.2.1.7 器官別または症候群別有害事象の解析.....203
2.7.4.2.1.7.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....203
2.7.4.2.1.7.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....204
2.7.4.2.1.7.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....206
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....208

2.7.4.3 臨床検査値の評価.....209
2.7.4.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....209
2.7.4.3.1.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査）.....209
2.7.4.3.1.2 臨床検査値に関連する有害事象.....209
2.7.4.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....209
2.7.4.3.2.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査）.....209
2.7.4.3.2.2 臨床検査値に関連する有害事象.....210
2.7.4.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....210
2.7.4.3.3.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査）.....210
2.7.4.3.3.2 臨床検査値に関連する有害事象.....210
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目.....211
2.7.4.4.1 バイタルサイン.....211
2.7.4.4.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....211
2.7.4.4.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....211
2.7.4.4.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....211
2.7.4.4.2 標準 12 誘導心電図.....212
2.7.4.4.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....212
2.7.4.4.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....212
2.7.4.4.3 体重.....213
2.7.4.4.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....213
2.7.4.4.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....213
2.7.4.4.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....213
2.7.4.4.4 呼吸機能検査.....214
2.7.4.4.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....214
2.7.4.4.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....214
2.7.4.4.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....218
2.7.4.4.5 胸部 X 線検査、動脈血液ガス分析.....220
2.7.4.4.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....220
2.7.4.4.5.1.1 胸部 X 線検査.....220
2.7.4.4.5.1.2 動脈血液ガス分析.....220
2.7.4.4.6 その他の観察項目.....220
2.7.4.4.6.1 酸素投与量.....220
2.7.4.4.6.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....220
2.7.4.4.6.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....220
2.7.4.4.6.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....220
2.7.4.4.6.2 心肺症状悪化のための入院.....221
2.7.4.4.6.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....221

2.7.4.4.6.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....221
2.7.4.4.6.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験.....221
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性.....222
2.7.4.5.1 内因性要因.....222
2.7.4.5.1.1 性別.....222
2.7.4.5.1.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....222
2.7.4.5.1.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....224
2.7.4.5.1.2 年齢.....226
2.7.4.5.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....226
2.7.4.5.1.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....228
2.7.4.5.1.3 間質性肺疾患の臨床分類.....230
2.7.4.5.1.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....230
2.7.4.5.1.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験.....234
2.7.4.5.1.4 WHO 機能分類.....242
2.7.4.5.1.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験.....242
2.7.4.5.2 薬物相互作用.....244
2.7.4.5.3 妊娠および授乳時の使用.....244
2.7.4.5.4 過量投与.....244
2.7.4.5.5 薬物乱用.....244
2.7.4.5.6 離脱症状および反跳現象.....245
2.7.4.5.7 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害.....245
2.7.4.6 市販後データ.....246
2.7.4.7 付録.....246

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase (Glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ）
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CO_2	Carbon dioxide	二酸化炭素
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DL_{CO}	Diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素拡散能
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
JCS	Japan coma scale	-
KL-6	Krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities /Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集　日本語版
MMRM	Mixed-effects Model for Repeated Measures	経時的に繰り返し（反復）測定された値に対し、混合効果モデルを用いて同一被験者に対する繰り返し測定を考慮した解析
$PaCO_2$	Arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PaO_2	Arterial partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	International normalized ratio of prothrombin time	プロトロンビン時間-国際標準比
SaO_2	Arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SP-A	Pulmonary surfactant protein A	肺サーファクタント蛋白 A
SP-D	Pulmonary surfactant protein D	肺サーファクタント蛋白 D
SpO_2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
TLC	Total lung capacity	全肺気量
UT	United Therapeutics	-
V_A	Alveolar ventilation	肺胞換気量

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要

MD-711 の安全性評価に用いた試験の概略を表 2.7.4-1 に示した。

間質性肺疾患または気腫合併肺線維症（以下、CPFE）に伴う肺高血圧症患者における安全性は、いずれも評価資料として、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）の成績に基づき評価した。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた試験の概略

試験番号 (国内／海外) 資料番号 資料区分	相	試験デザイン	対象	用法・用量[a]および投与期間	安全性解析対象例数
MD711201 試験 (国内) 5.3.5.2.2 評価	II/III	多施設共同、非盲検、非対照試験	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： 1 回 1～12 吸入を 1 日 4 回、52 週間(被験者が継続投与を希望する場合、本承認事項一部変更申請の承認時まで)吸入投与[c]	20 例
RIN-PH-201 試験 (海外) 5.3.5.1.1 評価	II/III	多施設共同、無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711 またはプラセボ： 1 回 1～12 吸入を 1 日 4 回、16 週間吸入投与	MD-711 群： 163 例 プラセボ群： 163 例
RIN-PH-202 試験 (海外) 5.3.5.2.4 評価	II/III	多施設共同、非盲検、非対照試験	RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患[b]に伴う肺高血圧症患者	MD-711： 1 回 1～15 吸入を 1 日 4 回、108 週間吸入投与	242 例

a：MD-711 は 1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg
b：CPFE を含む。
c：有効性および安全性の評価期間は、52 週間とした。

2.7.4.1.1.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

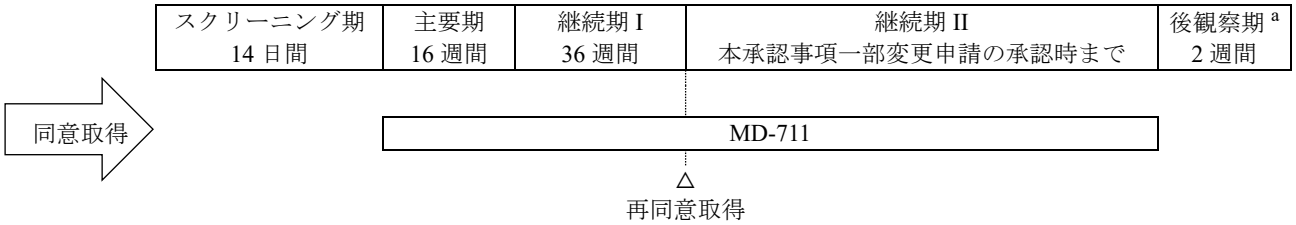
MD711201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、MD-711 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

試験デザインの概略を図 2.7.4-1 に示した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 1～12 吸入、1 日 4 回、52 週間（被験者が継続投与を希望する場合、本承認事項一部変更申請の承認時まで）吸入投与とした。開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 または 2 吸入に減量した。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。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 12 吸入まで漸増し、維持した。増量は 3 日間以上各用量を投与した上で、1 回量として 1 吸入ずつ行った。また、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 回量を減量し、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

ない範囲で増量した。投与期間の内訳は、主要期が 16 週間、継続期 I が 36 週間、継続期 II が本承認事項一部変更申請の承認時までとした。

図 2.7.4-1 MD711201 試験デザインの概略



a：治験薬投与を中止した場合(継続期 I 完了時に MD-711 の継続投与を希望しなかった場合を含む)のみ実施した。

MD711201 試験は、本申請時点で継続中である。本 2.7.4 項では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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、死亡および重篤な有害事象については、継続期 II および後観察期で発現した事象も 2.7.4.2.1.3.1 項および 2.7.4.2.1.4.1 項に示した。

2.7.4.1.1.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験は、間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 またはプラセボを 1 回 1～12 吸入、1 日 4 回、16 週間吸入投与とした。開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 または 2 吸入に減量した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を漸増し、1 回量は目標 9 吸入、最高 12 吸入とした。増量は 1 回量として 1 吸入ずつ行った。

2.7.4.1.1.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験は、RIN-PH-201 試験を完了した間質性肺疾患（CPFE を含む）に伴う肺高血圧症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、MD-711 の有効性および安全性を検討した。

治験薬の用法・用量および投与期間は、MD-711 を 1 回 1～15 吸入、1 日 4 回、108 週間吸入投与とした（投与期間は、結果として平均 62.5 週、最長 155 週であった）。RIN-PH-201 試験での投与群によらず、開始時の 1 回量は 3 吸入とした。被験者の忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 1 または 2 吸入に減量した。被験者の忍容性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量を 15 吸入まで漸増した。増量は 1 回量として 1 吸入ずつ行った。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 安全性評価項目

2.7.4.1.1.2.1.1 有害事象の評価

有害事象の収集・評価方法を表 2.7.4-2 に示した。

すべての試験において、治験薬の投与開始以降に発現した有害事象を評価に用いた。

症例報告書に治験責任（分担）医師が記載した有害事象名（医師記載名）の読み替えには、国内試験では MedDRA/J、海外試験では MedDRA を用いた。MedDRA/J および MedDRA の版については、各治験総括報告書では当時の版を用い、本 2.7.4 項では Ver.26.0 に統一した。

表 2.7.4-2 有害事象の収集・評価方法

国内／海外	国内	海外	
試験番号	MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	RIN-PH-202 試験
治験総括報告書で用いた コーディング辞書の版	MedDRA/J Ver. 26.0	MedDRA Ver. 22.1	MedDRA Ver. 24.0
治験薬との因果関係	- 関連なし - 関連あり	- 関連なし - 関連あるかもしれない - おそらく関連あり	- 関連なし - 関連あるかもしれない - おそらく関連あり
治験薬との因果関係のうち、 副作用として集計した区分	- 関連あり	- 関連あるかもしれない - おそらく関連あり	- 関連あるかもしれない - おそらく関連あり
重症度	- 軽度 - 中等度 - 重度	- 軽度 - 中等度 - 重度	- 軽度 - 中等度 - 重度
治験薬に対する処置	- 不変 - 投与中止 - 投与中断 - 減量 - 増量 - 該当せず	- 不変 - 投与中止 - 投与中断 - 減量 - 増量 - 該当せず - 不明	- 不変 - 投与中止 - 投与中断 - 減量 - 増量 - 該当せず - 不明
転帰	- 回復 - 軽快 - 未回復 - 回復したが後遺症あり - 死亡	- 回復 - 軽快 - 未回復 - 回復したが後遺症あり - 死亡 - 不明	- 回復 - 軽快 - 未回復 - 回復したが後遺症あり - 死亡 - 不明

2.7.4.1.1.2.1.2 有害事象以外の評価

有害事象以外の安全性評価項目を表 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-3 有害事象以外の安全性評価項目

国内／海外		国内	海外	
試験番号		MD711201 試験	RIN-PH-201 試験	RIN-PH-202 試験
臨床検査	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	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、平均赤血球容積	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、平均赤血球容積
	血液生化学的検査	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、総ビリルビン、アルブミン、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-GTP、総蛋白、総コレステロール、血糖、尿酸、CRP、KL-6、SP-A、SP-D	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビン、アルブミン、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、重炭酸塩	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビン、アルブミン、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、重炭酸塩
	血液凝固検査	APTT、PT、PT-INR	-	-
	尿検査(定性)	蛋白、糖、潜血	-	-
バイタルサイン		収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、SpO_2	収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SpO_2、呼吸数、体温	収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SpO_2、呼吸数、体温
心電図検査		標準 12 誘導心電図(異常所見)	標準 12 誘導心電図(異常所見、心拍数、PR 間隔、QT 間隔、QRS 間隔)	-
身体検査		体重	体重	体重
呼吸機能検査		FEV_1、FVC、TLC、DL_{CO}、DL_{CO}/V_A	FEV_1、FVC、TLC、DL_{CO}	FEV_1、FVC、TLC、DL_{CO}
画像診断		胸部 X 線検査	-	-
動脈血液ガス分析		SaO_2、PaO_2、$PaCO_2$	-	-
その他		酸素投与量、心肺症状悪化のための入院、間質性肺疾患増悪 [a]	酸素投与量、心肺症状悪化のための入院、間質性肺疾患増悪 [a]	酸素投与量、心肺症状悪化のための入院、間質性肺疾患増悪 [a]

AST(GOT)：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)、ALT(GPT)：アラニンアミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ)、ALP：アルカリホスファターゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、BUN：血液尿素窒素、γ-GTP：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、CRP：C 反応性蛋白、KL-6：シアル化糖鎖抗原、SP-A：肺サーファクタント蛋白 A、SP-D：肺サーファクタント蛋白 D、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、PT：プロトロンビン時間、PT-INR：プロトロンビン時間-国際標準比、SpO_2：経皮的動脈血酸素飽和度、FEV_1：1 秒量、FVC：努力肺活量、TLC：全肺気量、DL_{CO}：一酸化炭素拡散能、V_A：肺胞換気量、SaO_2：動脈血酸素飽和度、PaO_2：動脈血酸素分圧、$PaCO_2$：動脈血二酸化炭素分圧

a：新規に広がる肺胞性の異常によって特徴づけられる、臨床的に意義のある呼吸器疾患の急性増悪。有効性評価として 2.7.3 項に記載した。

2.7.4.1.1.2.1.3 安全性解析対象集団

MD711201 試験における安全性解析対象集団は、「主要期に治験薬を投与され、安全性評価に関するデータがある被験者」と定義し、20 例であった。

RIN-PH-201 試験における安全性解析対象集団は、「治験薬を投与された被験者」と定義し、後述の 2 例を除く 326 例（MD-711 群：163 例、プラセボ群：163 例）であった。RIN-PH-201 試験では組み入れ開始後に治験薬表示の不備が発覚し、実施医療機関に納品済みの全治験薬を回収するとともに、組み入れを一時中断した。中断時点で既に 2 例が治験薬を投与開始しており、開鍵の結果、MD-711 群であった。治療中断回避のため、これらの 2 例は RIN-PH-202 試験を開始することとしたが、RIN-PH-201 試験の解析対象集団からは除外した。

RIN-PH-202 試験における安全性解析対象集団は、「治験薬を投与された被験者」と定義し、242 例（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：119 例、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：121 例）であった。前述の RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された 2 例は、全体の集計にのみ含めることとし、RIN-PH-201 試験の投与群別の集計には含めなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

MD-711 は、1 吸入あたりトレプロスチニルとして 6 μg であり、本 2.7.4 項では、投与量として吸入回数を記載した。

2.7.4.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における MD-711 の投与量の分布を表 2.7.4-4 に、曝露状況の分布を表 2.7.4-5 に、評価時期別の投与量の分布を付表 2.7.4-1 に示した。

主要期

MD-711 の最大 1 回投与量（中央値）は 12.0 吸入であり、最大 1 回投与量への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は 64.2 ± 24.9 日であった。また、MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入以上であった被験者の割合は 90.0%（18/20 例）であり、9 吸入への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は 47.9 ± 16.5 日であった。MD-711 の最大 1 回投与量が最高用量である 12 吸入であった被験者の割合は 75.0%（15/20 例）であり、12 吸入への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は、69.3 ± 21.1 日であった。

MD-711 の投与期間は、平均 107.8 日、最大 120 日であった。

MD-711 投与の遵守率（中央値）は、MD-711 を 1 日 1 回でも投与された日を投与遵守とみなした場合が 100.00%、1 日 4 回投与された場合を投与遵守とみなした場合が 99.89%であり、いずれの場合も全例が 90%以上であった。

主要期および継続期 I

MD-711 の 1 回投与量を主要期完了後に増量した被験者は 1 例であった。本被験者の MD-711 の最大 1 回投与量は、主要期が 7 吸入、継続期 I が 8 吸入であり、8 吸入までの増量に要した日数は 116 日であった。

MD-711 の投与期間は、平均 325.3 日、最大 378 日であった。

MD-711 投与の遵守率（中央値）は、MD-711 を 1 日 1 回でも投与された日を投与遵守とみなした場合が 100.00%、1 日 4 回投与された場合を投与遵守とみなした場合が 99.62%であった。

表 2.7.4-4 MD711201 試験における MD-711 の投与量の分布（FAS[a]）

項目	分類	全体 (20 例)
治験薬の最大 1 回投与量(吸入)(主要期)		
	例数	20
	平均値	11.1
	標準偏差	2.1
	最小値	4
	中央値	12.0
	最大値	12
	例数(%) 4-6 吸入	1(5.0)
	7-9 吸入	2(10.0)
	10-12 吸入	17(85.0)
治験薬の最大 1 回投与量到達までの日数(日)(主要期)[b]		
	例数	20
	平均値	64.2
	標準偏差	24.9
	最小値	6
	中央値	64.5
	最大値	109
治験薬の最大 1 回投与量(吸入)(主要期～継続期 I)		
	例数	20
	平均値	11.1
	標準偏差	2.0
	最小値	4
	中央値	12.0
	最大値	12
	例数(%) 4-6 吸入	1(5.0)
	7-9 吸入	2(10.0)
	10-12 吸入	17(85.0)
治験薬の最大 1 回投与量到達までの日数(日)(主要期～継続期 I)[b]		
	例数	20
	平均値	68.7
	標準偏差	25.9
	最小値	6
	中央値	65.5
	最大値	116
12 吸入到達までの日数(日)(主要期)[b,c]		
	例数	15
	平均値	69.3
	標準偏差	21.1
	最小値	34
	中央値	65.0
	最大値	109
9 吸入到達までの日数(日)(主要期)[b,c]		
	例数	18
	平均値	47.9
	標準偏差	16.5
	最小値	23
	中央値	44.0
	最大値	83

a：安全性解析対象集団と同一
b：最初の到達日 － 投与開始日 ＋1
c：到達例のみ対象
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.3-1 を改変

表 2.7.4-5 MD711201 試験における MD-711 の曝露状況の分布

（安全性解析対象集団）

評価時期	項目	分類	全体 (20 例)
主要期	治験薬の投与期間(日)[a]		
		例数	20
		平均値	107.8
		標準偏差	25.1
		最小値	13
		中央値	115.0
		最大値	120
	治験薬投与の遵守率(日数)(%)[b]		
		例数	20
		平均値	99.52
		標準偏差	1.75
		最小値	92.2
		中央値	100.00
		最大値	100.0
	治験薬投与の遵守率(回数)(%)[c]		
		例数	20
		平均値	99.06
		標準偏差	1.92
		最小値	92.2
		中央値	99.89
		最大値	100.0
主要期～継続期 I	治験薬の投与期間(日)[a]		
		例数	20
		平均値	325.3
		標準偏差	101.1
		最小値	13
		中央値	364.0
		最大値	378
	治験薬投与の遵守率(日数)(%)[b]		
		例数	20
		平均値	98.86
		標準偏差	3.08
		最小値	89.0
		中央値	100.00
		最大値	100.0
	治験薬投与の遵守率(回数)(%)[c]		
		例数	20
		平均値	97.92
		標準偏差	3.34
		最小値	89.0
		中央値	99.62
		最大値	100.0

a：最終投与日 − 投与開始日 ＋1

b：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

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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.3.2.3 を改変

2.7.4.1.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における MD-711 またはプラセボの投与量の分布を表 2.7.4-6 に、曝露状況の分布を表 2.7.4-7 に、評価時期別の投与量の分布を付表 2.7.4-2 に示した。

MD-711 またはプラセボの最大 1 回投与量（中央値）は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 11.0 吸入および 12.0 吸入であり、最大 1 回投与量への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 40.7 ± 26.1 日および 40.2 ± 26.1 日であった。また、MD-711 またはプラセボの最大 1 回投与量が目標用量である 9 吸入以上であった被験者の割合はそれぞれ 74.8%（122/163 例）および 85.9%（140/163 例）であり、9 吸入への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 31.5 ± 16.8 日および 31.2 ± 18.0 日であった。MD-711 またはプラセボの最大 1 回投与量が最高用量である 12 吸入であった被験者の割合はそれぞれ 47.9%（78/163 例）および 61.3%（100/163 例）であり、12 吸入への増量に要した日数の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 44.8 ± 21.8 日および 44.1 ± 23.4 日であった。

MD-711 またはプラセボの投与期間は、平均がそれぞれ 13.9 週および 14.1 週、最大がそれぞれ 19 週および 22 週であった。

MD-711 またはプラセボを 1 日 1 回でも投与された日を投与遵守とみなした場合の治験薬投与の遵守率（中央値）は、MD-711 群、プラセボ群ともに 100.00%であった。

MD-711 またはプラセボの投与量および曝露状況は、両群間で大きく異ならなかった。なお、RIN-PH-201 試験の MD-711 群における MD-711 の最大 1 回投与量（中央値）、MD-711 の投与期間および MD-711 投与の遵守率は、MD711201 試験と大きく異ならなかった。MD-711 の最大 1 回投与量到達までの日数（平均値）は MD711201 試験と比較して短く、主な要因として、忍容性確認方法の規定の相違が影響したと考えた（RIN-PH-201 試験は電話またはメールを許容［2.7.6.1.1 項参照］、MD711201 試験は電話またはオンライン診療のみを許容［2.7.6.2.1 項参照］）。

表 2.7.4-6 RIN-PH-201 試験における MD-711 またはプラセボの投与量の分布

（安全性解析対象集団）

項目	分類	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)
治験薬の最大 1 回投与量(吸入)			
例数		163	163
平均値		9.8	10.4
標準偏差		2.7	2.6
最小値		3	3
中央値		11.0	12.0
最大値		14	15
例数(%)	0-3 吸入	5(3.1)	8(4.9)
	4-6 吸入	18(11.0)	5(3.1)
	7-9 吸入	50(30.7)	37(22.7)
	10-12 吸入	89(54.6)	111(68.1)
	12 吸入超 [a]	1(0.6)	2(1.2)
	12 吸入到達	78(47.9)	100(61.3)
	9 吸入到達	122(74.8)	140(85.9)
治験薬の最大 1 回投与量到達までの日数(日)[b]			
例数		163	163
平均値		40.7	40.2
標準偏差		26.1	26.1
最小値		1	1
中央値		29.0	29.0
最大値		109	112
12 吸入到達までの日数(日)[b,c]			
例数		78	100
平均値		44.8	44.1
標準偏差		21.8	23.4
最小値		22	19
中央値		34.0	30.5
最大値		107	112
9 吸入到達までの日数(日)[b,c]			
例数		122	140
平均値		31.5	31.2
標準偏差		16.8	18.0
最小値		14	12
中央値		24.5	22.0
最大値		85	100

a：RIN-PH-201 試験で規定した最大 1 回投与量は 12 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当

b：最初の到達日 − 投与開始日 ＋1

c：到達例のみ対象

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12-1 および Table 12-2 ならびに資料番号 5.3.5.3.1 TEX 001 より作成

表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験における MD-711 またはプラセボの曝露状況の分布
（安全性解析対象集団）

項目	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)
治験薬の投与期間(週)[a]		
例数	163	163
平均値	13.9	14.1
標準偏差	4.7	4.6
最小値	0	0
中央値	16.1	16.1
最大値	19	22
治験薬投与の遵守率(%)[b]		
例数	163	163
平均値	95.96	98.15
標準偏差	13.65	8.09
最小値	16.5	16.3
中央値	100.00	100.00
最大値	100.0	100.0

a：(最終投与日 − 投与開始日 ＋1) / 7
b：1 日投与量が 0 吸入より大きい日数の総和 / (最終投与日 - 投与開始日 ＋1) × 100
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12-2 および Table 14.1.11 より作成

2.7.4.1.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における MD-711 の投与量の分布を表 2.7.4-8 に、曝露状況の分布を表 2.7.4-9 に、評価時期別の投与量の分布を付表 2.7.4-3 に示した。

MD-711 の最大 1 回投与量（中央値）は 12.0 吸入（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：12.0 吸入、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：12.0 吸入、以下同順）であった。MD-711 の最大 1 回投与量が 9 吸入以上であった被験者の割合は 80.6%（195/242 例）（85.7%［102/119 例］、75.2%［91/121 例］）、12 吸入以上であった被験者の割合は 60.7%（147/242 例）（64.7%［77/119 例］、57.0%［69/121 例］）、15 吸入以上であった被験者の割合は 26.9%（65/242 例）（26.9%［32/119 例］、27.3%［33/121 例］）であった。

MD-711 の投与期間は、平均 62.5 週（70.6 週、54.5 週）、最大 155 週（142 週、155 週）であった。RIN-PH-201 試験を含む MD-711 の投与期間は、平均 70.5 週（86.7 週、54.5 週）、最大 158 週（158 週、155 週）であった。

MD-711 を 1 日 1 回でも投与された日を投与遵守とみなした場合の MD-711 投与の遵守率（中央値）は、100.00%（100.00%、100.00%）であった。

表 2.7.4-8 RIN-PH-202 試験における MD-711 の投与量の分布（安全性解析対象集団）

項目	分類	RIN-PH-201 試験の投与群		全体
		MD-711 群 (119 例)	プラセボ群 (121 例)	(242 例)
治験薬の最大 1 回投与量(吸入)				
例数		119	121	242
平均値		11.4	11.0	11.2
標準偏差		3.1	3.7	3.4
最小値		3	3	3
中央値		12.0	12.0	12.0
最大値		15	20	20
例数(%)	0-3 吸入	2(1.7)	2(1.7)	4(1.7)
	4-6 吸入	9(7.6)	17(14.0)	26(10.7)
	7-9 吸入	23(19.3)	26(21.5)	50(20.7)
	10-12 吸入	49(41.2)	38(31.4)	88(36.4)
	13-15 吸入	36(30.3)	36(29.8)	72(29.8)
	15 吸入超 [a]	0	2(1.7)	2(0.8)
	15 吸入到達	32(26.9)	33(27.3)	65(26.9)
	12 吸入到達	77(64.7)	69(57.0)	147(60.7)
	9 吸入到達	102(85.7)	91(75.2)	195(80.6)
治験薬の最大 1 回投与量到達までの日数(日)[b]				
例数		119	121	242
平均値		84.4	79.7	81.4
標準偏差		113.0	114.5	113.3
最小値		1	1	1
中央値		40.0	39.0	39.0
最大値		598	680	680
15 吸入到達までの日数(日)[b,c]				
例数		32	33	65
平均値		93.1	91.0	92.0
標準偏差		119.3	89.3	104.3
最小値		1	17	1
中央値		42.0	68.0	59.0
最大値		540	528	540
12 吸入到達までの日数(日)[b,c]				
例数		77	69	147
平均値		71.6	47.7	59.9
標準偏差		96.2	31.7	73.8
最小値		1	10	1
中央値		34.0	33.0	33.0
最大値		598	168	598
9 吸入到達までの日数(日)[b,c]				
例数		102	91	195
平均値		31.7	40.0	35.2
標準偏差		27.8	63.9	48.2
最小値		1	1	1
中央値		20.5	22.0	21.0
最大値		164	576	576

a：RIN-PH-202 試験で規定した最大 1 回投与量は 15 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当

b：最初の到達日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1

c：到達例のみ対象

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.1.9 および Table 14.1.11 ならびに資料番号 5.3.5.3.1 TEX002 より作成

表 2.7.4-9　RIN-PH-202 試験における MD-711 の曝露状況の分布（安全性解析対象集団）

項目	RIN-PH-201 試験の投与群		全体
	MD-711 群 (119 例)	プラセボ群 (121 例)	(242 例)
治験薬の投与期間(週)[a]			
例数	119	121	242
平均値	70.6	54.5	62.5
標準偏差	40.0	43.6	42.5
最小値	0	1	0
中央値	77.3	47.0	62.1
最大値	142	155	155
治験薬投与の遵守率(%)[b]			
例数	119	121	242
平均値	97.89	96.81	97.20
標準偏差	5.65	9.23	7.97
最小値	56.3	40.0	40.0
中央値	100.00	100.00	100.00
最大値	100.0	100.0	100.0
RIN-PH-201 試験を含む MD-711 の投与期間(週)[c]			
例数	119	121	242
平均値	86.7	54.5	70.5
標準偏差	40.0	43.6	44.7
最小値	17	1	1
中央値	94.3	47.0	75.5
最大値	158	155	158

a：(RIN-PH-202 試験における最終投与日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1) / 7

b：1 日投与量が 0 吸入より大きい日数の総和 / (RIN-PH-202 試験における最終投与日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1) × 100

c：RIN-PH-201 試験で MD-711 群：(RIN-PH-202 試験における最終投与日 – RIN-PH-201 試験における投与開始日 + 1) / 7

RIN-PH-201 試験でプラセボ群：(RIN-PH-202 試験における最終投与日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1) / 7

RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された 2 例

: (RIN-PH-202 試験における最終投与日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1) / 7

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-1 および Table 12-2 より作成

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-12 および表 2.7.3-13 に示した。表 2.7.3-12 および表 2.7.3-13 は FAS を対象とした解析結果ではあるものの、MD711201 試験において、FAS と安全性解析対象集団は同一であった。

男女の割合は、男性が 65.0%（13/20 例）、女性が 35.0%（7/20 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 65.6 ± 13.0 歳であり、65 歳以上が 65.0%（13/20 例）を占めた。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎が 60.0%（12/20 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 25.0%（5/20 例）、気腫合併肺線維症（CPFE）が 10.0%（2/20 例）および慢性過敏性肺炎が 5.0%（1/20 例）であった。また、特発性間質性肺炎の臨床分類は、特発性肺線維症が 35.0%（7/20 例）、分類不能型間質性肺炎が 15.0%（3/20 例）ならびに呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患および特発性上葉限局（優位）型肺線維症が各 5.0%（1/20 例）であった。ベースラインにおける WHO 機能分類は、クラス I が 5.0%（1/20 例）、クラス II が 10.0%（2/20 例）、クラス III が 85.0%（17/20 例）であり、クラス IV の被験者は 0 例であった。

2.7.4.1.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-34 に示した。表 2.7.3-34 は ITT を対象とした解析結果ではあるものの、RIN-PH-201 試験において、ITT と安全性解析対象集団は同一であった。

男女の割合は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、男性がそれぞれ 47.9%（78/163 例）および 58.3%（95/163 例）、女性がそれぞれ 52.1%（85/163 例）および 41.7%（68/163 例）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 65.6 ± 12.7 歳および 67.4 ± 11.2 歳であり、全体の 65.6%（214/326 例）が 65 歳以上であった。人種は、主に白人および黒人またはアフリカ系アメリカ人が組み入れられ、白人がそれぞれ 68.7%（112/163 例）および 77.3%（126/163 例）、黒人またはアフリカ系アメリカ人がそれぞれ 25.2%（41/163 例）および 18.4%（30/163 例）であった。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎がそれぞれ 39.9%（65/163 例）および 49.7%（81/163 例）、気腫合併肺線維症（CPFE）がそれぞれ 25.8%（42/163 例）および 24.5%（40/163 例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患がそれぞれ 24.5%（40/163 例）および 19.6%（32/163 例）、慢性過敏性肺炎がそれぞれ 6.1%（10/163 例）および 5.5%（9/163 例）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が 3.1%（5/163 例）および 0.6%（1/163 例）、その他が 0.6%（1/163 例）および 0.0%（0/163 例）であった。また、特発性間質性肺炎の臨床分類は、特発性肺線維症が最も多く組み入れられ、それぞれ 22.7%（37/163 例）および 33.7%（55/163 例）であった。

人口統計学的および他の基準値の特性は、両群間で大きく異ならなかった。

2.7.4.1.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-49 に示した。

男女の割合は、男性が 52.1%（126/242 例）（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：47.1%［56/119 例］、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：57.0%［69/121 例］、以下同順）、女性が 47.9%（116/242 例）（52.9%［63/119 例］、43.0%［52/121 例］）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は、67.0 ± 12.1 歳（65.8 ± 13.0 歳、68.1 ± 11.2 歳）であった。人種は、主に白人および黒人またはアフリカ系アメリカ人が組み入れられ、白人が 73.6%（178/242 例）（65.5%［78/119 例］、81.0%［98/121 例］）、黒人またはアフリカ系アメリカ人が 21.9%（53/242 例）（27.7%［33/119 例］、16.5%［20/121 例］）であった。間質性肺疾患の臨床分類は、特発性間質性肺炎が 44.6%（108/242 例）（39.5%［47/119 例］、50.4%［61/121 例］）、気腫合併肺線維症（CPFE）が 24.4%（59/242 例）（24.4%［29/119 例］、24.0%［29/121 例］）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が 23.6%（57/242 例）（27.7%［33/119 例］、19.8%［24/121 例］）、慢性過敏性肺炎が 5.4%（13/242 例）（5.9%［7/119 例］、5.0%［6/121 例］）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が 2.1%（5/242 例）（2.5%［3/119 例］、0.8%［1/121 例］）であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約

2.7.4.2.1.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-10 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で有害事象の発現率は 100.0%（20/20 例）、副作用の発現率は 70.0%（14/20 例）であった。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）、重篤な副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 20.0%（4/20 例）、投与中止に至った副作用の発現率は 15.0%（3/20 例）であった。重度の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）、重度の副作用の発現率は 0.0%（0/20 例）であった。死亡に至った有害事象および間質性肺疾患増悪に関する有害事象は認められなかった。

なお、継続期 II および後観察期において、死亡に至った有害事象が継続期 II で 1 例（高炭酸ガス血症）、重篤な有害事象が継続期 II で 2 例（COVID-19［1 例］、気胸および高炭酸ガス血症［1 例］）、後観察期で 1 例（細菌性肺炎）認められた。これらの死亡に至った有害事象および重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-10 MD711201 試験における有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 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	(85.0)	14	(77.8)	20	(100.0)
副作用	14	(70.0)	1	(5.6)	14	(70.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	5	(25.0)	4	(22.2)	8	(40.0)
重篤な副作用	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
投与中止に至った有害事象	2	(10.0)	2	(11.1)	4	(20.0)
投与中止に至った副作用	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
重度の有害事象	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患増悪に関する有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患増悪に関する副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-1 を改変

2.7.4.2.1.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-11 に示した。

有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 93.3%（152/163 例）および 91.4%（149/163 例）、副作用の発現率はそれぞれ 76.7%（125/163 例）および 63.2%（103/163 例）であった。

死亡に至った有害事象の発現率はそれぞれ 6.1%（10/163 例）および 6.7%（11/163 例）、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 23.3%（38/163 例）および 25.8%（42/163 例）、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 17.2%（28/163 例）および 17.2%（28/163 例）、重度の有害事象の発現率はそれぞれ 20.9%（34/163 例）および 23.9%（39/163 例）、間質性肺疾患増悪に関する有害事象の発現率はそれぞれ 26.4%（43/163 例）および 38.7%（63/163 例）であった。

表 2.7.4-11 RIN-PH-201 試験における有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	152	(93.3)	149	(91.4)
副作用	125	(76.7)	103	(63.2)
死亡に至った有害事象 [a]	10	(6.1)	11	(6.7)
重篤な有害事象	38	(23.3)	42	(25.8)
投与中止に至った有害事象	28	(17.2)	28	(17.2)
重度の有害事象	34	(20.9)	39	(23.9)
間質性肺疾患増悪に関する有害事象	43	(26.4)	63	(38.7)

a：転帰が「死亡」の有害事象
なお、プラセボ群では、11 例のほかに、死亡が 1 例報告された。本被験者において、死亡に至った有害事象(転帰が「死亡」の有害事象)は報告されなかった。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12-3 および Table 14.3.1.9 より作成

2.7.4.2.1.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-12 に示した。

有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）で、それぞれ 94.1%（112/119 例）および 95.0%（115/121 例）、副作用の発現率はそれぞれ 50.4%（60/119 例）および 72.7%（88/121 例）であった。

死亡に至った有害事象の発現率はそれぞれ 23.5%（28/119 例）および 24.8%（30/121 例）、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 55.5%（66/119 例）および 53.7%（65/121 例）、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 16.8%（20/119 例）および 28.1%（34/121 例）、重度の有害事象の発現率はそれぞれ 45.4%（54/119 例）および 50.4%（61/121 例）、間質性肺疾患増悪に関する有害事象の発現率はそれぞれ 50.4%（60/119 例）および 59.5%（72/121 例）であった。

表 2.7.4-12　RIN-PH-202 試験における有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 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	112	(94.1)	115	(95.0)	229	(94.6)
副作用	60	(50.4)	88	(72.7)	149	(61.6)
死亡に至った有害事象 [a]	28	(23.5)	30	(24.8)	58	(24.0)
重篤な有害事象	66	(55.5)	65	(53.7)	133	(55.0)
投与中止に至った有害事象	20	(16.8)	34	(28.1)	54	(22.3)
重度の有害事象	54	(45.4)	61	(50.4)	117	(48.3)
間質性肺疾患増悪に関する有害事象	60	(50.4)	72	(59.5)	133	(55.0)

a：転帰が「死亡」の有害事象
なお、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団では、28 例のほかに、死亡が 1 例報告された。RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団では、30 例のほかに、死亡(RIN-PH-202 試験の投与開始前に発現した有害事象が死亡に至った被験者を含む)が 3 例報告された。これらの被験者において、RIN-PH-202 試験の投与開始以降に発現した有害事象のうち、死亡に至った有害事象(転帰が「死亡」の有害事象)は報告されなかった。

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 12-3 および Table 14.3.1.9 より作成

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

MD711201 試験、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験で比較的よくみられた副作用（咳嗽、頭痛、呼吸困難、浮動性めまい、咽喉刺激感、下痢、悪心、血圧低下、倦怠感）は、いずれも肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「副作用」の項に記載のある事象であった [1)]。

2.7.4.2.1.2.1　国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における有害事象を表 2.7.4-13 に、副作用を表 2.7.4-14 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象は、咳嗽（50.0%［10/20 例］）、下痢（25.0%［5/20 例］）、上咽頭炎、肺炎、細菌性肺炎、倦怠感（各 15.0%［3/20 例］）、末梢性浮腫、血圧低下、浮腫、ワクチン接種部位疼痛、急性心筋梗塞、便秘、呼吸困難、四肢痛、背部痛、消化不良、鼻出血、不眠症、右室不全、体重減少（各 10.0%［2/20 例］）であった。

全体（主要期、継続期 I）で発現率が 10%（2 例）以上の副作用は、咳嗽（50.0%［10/20 例］）、血圧低下、倦怠感（各 10.0%［2/20 例］）であった。

表 2.7.4-13 MD711201 試験における有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 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	(85.0)	14	(77.8)	20	(100.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
下痢	2	(10.0)	4	(22.2)	5	(25.0)
上咽頭炎	2	(10.0)	2	(11.1)	3	(15.0)
肺炎	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
細菌性肺炎	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
倦怠感	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
末梢性浮腫	2	(10.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
浮腫	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
ワクチン接種部位疼痛	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
急性心筋梗塞	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
便秘	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
呼吸困難	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
四肢痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
背部痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
消化不良	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
鼻出血	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
不眠症	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
右室不全	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
体重減少	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
皮膚炎	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
糖尿病	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
転倒	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
潮紅	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
高コレステロール血症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
免疫反応	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
注射部位疼痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
高眼圧症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
発疹	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
口内炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
失神	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
蕁麻疹	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
仙骨痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
便通不規則	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
尿潜血	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
脊椎圧迫骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
白内障	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

表 2.7.4-13 MD711201 試験における有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
好酸球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
慢性中耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
鼻漏	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
挫傷	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
ワクチン接種後発熱	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
気管支炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
外耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
食欲減退	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
便潜血陽性	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-2

表 2.7.4-14 MD711201 試験における副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 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	(70.0)	1	(5.6)	14	(70.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
倦怠感	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
浮腫	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
肺炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-3

2.7.4.2.1.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-15 に、副作用を表 2.7.4-16 に示した。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は、咳嗽（MD-711 群：43.6%［71/163 例］、プラセボ群：33.1%［54/163 例］、以下同順）、頭痛（27.6%［45/163 例］、19.6%［32/163 例］）、呼吸困難（25.2%［41/163 例］、31.3%［51/163 例］）、浮動性めまい（18.4%［30/163 例］、14.1%［23/163 例］）、悪心（15.3%［25/163 例］、16.0%［26/163 例］）、疲労（14.1%［23/163 例］、14.1%［23/163 例］）、下痢（13.5%［22/163 例］、11.7%［19/163 例］）、咽喉刺激感（12.3%［20/163 例］、3.7%［6/163 例］）、口腔咽頭痛（11.0%［18/163 例］、2.5%［4/163 例］）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加（5.5%［9/163 例］、15.3%［25/163 例］）であった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽（MD-711 群：41.1%［67/163 例］、プラセボ群：27.6%［45/163 例］、以下同順）、頭痛（22.7%［37/163 例］、17.8%［29/163 例］）、呼吸困難（16.6%［27/163 例］、16.0%［26/163 例］）、浮動性めまい（13.5%［22/163 例］、8.6%［14/163 例］）、咽喉刺激感（12.3%［20/163 例］、3.1%［5/163 例］）、下痢（10.4%［17/163 例］、7.4%［12/163 例］）、悪心（9.8%［16/163 例］、11.7%［19/163 例］）であった。

表 2.7.4-15 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	152	(93.3)	149	(91.4)
咳嗽	71	(43.6)	54	(33.1)
頭痛	45	(27.6)	32	(19.6)
呼吸困難	41	(25.2)	51	(31.3)
浮動性めまい	30	(18.4)	23	(14.1)
悪心	25	(15.3)	26	(16.0)
疲労	23	(14.1)	23	(14.1)
下痢	22	(13.5)	19	(11.7)
咽喉刺激感	20	(12.3)	6	(3.7)
口腔咽頭痛	18	(11.0)	4	(2.5)
胸痛	14	(8.6)	5	(3.1)
末梢性浮腫	13	(8.0)	10	(6.1)
上気道感染	11	(6.7)	11	(6.7)
関節痛	10	(6.1)	8	(4.9)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	9	(5.5)	25	(15.3)
鼻出血	9	(5.5)	7	(4.3)
血液量増加症	8	(4.9)	7	(4.3)
胸部不快感	8	(4.9)	4	(2.5)
鼻漏	8	(4.9)	4	(2.5)
転倒	8	(4.9)	3	(1.8)
食欲減退	7	(4.3)	8	(4.9)
四肢痛	7	(4.3)	5	(3.1)
湿性咳嗽	7	(4.3)	5	(3.1)
失神	7	(4.3)	2	(1.2)
喀血	7	(4.3)	0	(0.0)

表 2.7.4-15 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
筋痙縮	6	(3.7)	7	(4.3)
低酸素症	6	(3.7)	7	(4.3)
背部痛	6	(3.7)	6	(3.7)
発疹	6	(3.7)	4	(2.5)
鼻閉	6	(3.7)	3	(1.8)
潮紅	6	(3.7)	3	(1.8)
振戦	6	(3.7)	0	(0.0)
嘔吐	5	(3.1)	6	(3.7)
不安	5	(3.1)	6	(3.7)
急性呼吸不全	5	(3.1)	5	(3.1)
尿路感染	5	(3.1)	4	(2.5)
消化不良	5	(3.1)	3	(1.8)
副鼻腔炎	5	(3.1)	3	(1.8)
労作性呼吸困難	5	(3.1)	3	(1.8)
間質性肺疾患	5	(3.1)	2	(1.2)
分泌物分泌	5	(3.1)	1	(0.6)
上咽頭炎	4	(2.5)	7	(4.3)
便秘	4	(2.5)	6	(3.7)
失神寸前の状態	4	(2.5)	6	(3.7)
無力症	4	(2.5)	4	(2.5)
酸素飽和度低下	4	(2.5)	4	(2.5)
気管支炎	4	(2.5)	3	(1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	3	(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	3	(1.8)
体重減少	4	(2.5)	3	(1.8)
顎痛	4	(2.5)	3	(1.8)
肺うっ血	4	(2.5)	3	(1.8)
発熱	4	(2.5)	2	(1.2)
低血圧	4	(2.5)	2	(1.2)
霧視	4	(2.5)	1	(0.6)
腹部不快感	4	(2.5)	1	(0.6)
浮腫	4	(2.5)	1	(0.6)
体液貯留	4	(2.5)	1	(0.6)
味覚不全	4	(2.5)	1	(0.6)
うつ病	4	(2.5)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	4	(2.5)	0	(0.0)
低カリウム血症	3	(1.8)	9	(5.5)
口内乾燥	3	(1.8)	5	(3.1)
肺炎	2	(1.2)	11	(6.7)
呼吸不全	2	(1.2)	6	(3.7)
腹痛	2	(1.2)	4	(2.5)
末梢腫脹	2	(1.2)	4	(2.5)
上気道咳症候群	2	(1.2)	4	(2.5)
右室不全	1	(0.6)	4	(2.5)
インフルエンザ	1	(0.6)	4	(2.5)
特発性肺線維症	1	(0.6)	4	(2.5)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	5	(3.1)
腹部膨満	0	(0.0)	4	(2.5)
片頭痛	0	(0.0)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.2 および資料番号 5.3.7.2.1 Listing 16.2.7.1 より作成

表 2.7.4-16 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	125	(76.7)	103	(63.2)
咳嗽	67	(41.1)	45	(27.6)
頭痛	37	(22.7)	29	(17.8)
呼吸困難	27	(16.6)	26	(16.0)
浮動性めまい	22	(13.5)	14	(8.6)
咽喉刺激感	20	(12.3)	5	(3.1)
下痢	17	(10.4)	12	(7.4)
悪心	16	(9.8)	19	(11.7)
口腔咽頭痛	13	(8.0)	3	(1.8)
疲労	12	(7.4)	5	(3.1)
潮紅	6	(3.7)	2	(1.2)
低酸素症	5	(3.1)	6	(3.7)
食欲減退	5	(3.1)	3	(1.8)
湿性咳嗽	5	(3.1)	3	(1.8)
鼻出血	5	(3.1)	1	(0.6)
喀血	5	(3.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(2.5)	5	(3.1)
胸部不快感	4	(2.5)	4	(2.5)
胸痛	4	(2.5)	1	(0.6)
分泌物分泌	4	(2.5)	0	(0.0)
口内乾燥	3	(1.8)	4	(2.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(1.2)	4	(2.5)
呼吸不全	0	(0.0)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.7 および資料番号 5.3.7.2.1 Listing 16.2.7.1 より作成

2.7.4.2.1.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-17 に、副作用を表 2.7.4-18 に示した。

いずれかの集団で発現率が 10%以上の有害事象は、呼吸困難（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：25.2%［30/119 例］、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：27.3%［33/121 例］、以下同順）、咳嗽（18.5%［22/119 例］、35.5%［43/121 例］）、下痢（16.8%［20/119 例］、14.0%［17/121 例］）、上気道感染（16.8%［20/119 例］、11.6%［14/121 例］）、浮動性めまい（15.1%［18/119 例］、14.9%［18/121 例］）、悪心、疲労（各 15.1%［18/119 例］、11.6%［14/121 例］）、急性呼吸不全（13.4%［16/119 例］、11.6%［14/121 例］）、背部痛（13.4%［16/119 例］、8.3%［10/121 例］）、副鼻腔炎（12.6%［15/119 例］、2.5%［3/121 例］）、肺炎（11.8%［14/119 例］、12.4%［15/121 例］）、胸痛（11.8%［14/119 例］、8.3%［10/121 例］）、関節痛（11.8%［14/119 例］、6.6%［8/121 例］）、上咽頭炎（11.8%［14/119 例］、5.0%［6/121 例］）、頭痛（10.1%［12/119 例］、27.3%［33/121 例］）、低酸素症（10.1%［12/119 例］、9.9%［12/121 例］）、尿路感染（8.4%［10/119 例］、12.4%［15/121 例］）、湿性咳嗽（6.7%［8/119 例］、13.2%［16/121 例］）であった。

いずれかの集団で発現率が 10%以上の副作用は、咳嗽（13.4%［16/119 例］、30.6%［37/121 例］）、呼吸困難（10.9%［13/119 例］、17.4%［21/121 例］）、頭痛（7.6%［9/119 例］、19.8%［24/121 例］）であった。

表 2.7.4-17　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	112	(94.1)	115	(95.0)	229	(94.6)
呼吸困難	30	(25.2)	33	(27.3)	63	(26.0)
咳嗽	22	(18.5)	43	(35.5)	65	(26.9)
下痢	20	(16.8)	17	(14.0)	37	(15.3)
上気道感染	20	(16.8)	14	(11.6)	34	(14.0)
浮動性めまい	18	(15.1)	18	(14.9)	36	(14.9)
悪心	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
疲労	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
急性呼吸不全	16	(13.4)	14	(11.6)	30	(12.4)
背部痛	16	(13.4)	10	(8.3)	26	(10.7)
副鼻腔炎	15	(12.6)	3	(2.5)	18	(7.4)
肺炎	14	(11.8)	15	(12.4)	30	(12.4)
胸痛	14	(11.8)	10	(8.3)	24	(9.9)
関節痛	14	(11.8)	8	(6.6)	22	(9.1)
上咽頭炎	14	(11.8)	6	(5.0)	20	(8.3)
頭痛	12	(10.1)	33	(27.3)	45	(18.6)
低酸素症	12	(10.1)	12	(9.9)	24	(9.9)
急性腎障害	11	(9.2)	3	(2.5)	14	(5.8)
尿路感染	10	(8.4)	15	(12.4)	27	(11.2)
末梢性浮腫	9	(7.6)	11	(9.1)	20	(8.3)
転倒	9	(7.6)	4	(3.3)	13	(5.4)
湿性咳嗽	8	(6.7)	16	(13.2)	25	(10.3)
口腔咽頭痛	8	(6.7)	11	(9.1)	19	(7.9)
間質性肺疾患	8	(6.7)	9	(7.4)	17	(7.0)
血液量増加症	8	(6.7)	7	(5.8)	15	(6.2)
右室不全	8	(6.7)	6	(5.0)	14	(5.8)
肺高血圧症	8	(6.7)	6	(5.0)	14	(5.8)
嘔吐	8	(6.7)	5	(4.1)	13	(5.4)
筋痙縮	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
労作性呼吸困難	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
鼻閉	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
低血圧	8	(6.7)	3	(2.5)	11	(4.5)
気管支炎	7	(5.9)	8	(6.6)	15	(6.2)
四肢痛	7	(5.9)	7	(5.8)	14	(5.8)
呼吸不全	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
貧血	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
失神	6	(5.0)	10	(8.3)	16	(6.6)
低カリウム血症	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
無力症	6	(5.0)	3	(2.5)	10	(4.1)
血中クレアチニン増加	6	(5.0)	3	(2.5)	9	(3.7)
悪寒	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.5)
不安	5	(4.2)	6	(5.0)	11	(4.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)

表 2.7.4-17 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
食欲減退	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
敗血症	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
うっ血性心不全	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
血中尿素増加	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
高カリウム血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
低ナトリウム血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
鼻出血	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
頻脈	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
胃食道逆流性疾患	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
ウイルス性胃腸炎	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
喀血	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
喘鳴	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
脱水	5	(4.2)	1	(0.8)	6	(2.5)
鼓腸	5	(4.2)	0	(0.0)	5	(2.1)
咽喉刺激感	4	(3.4)	12	(9.9)	16	(6.6)
インフルエンザ	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
鼻漏	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
腹部不快感	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
発熱	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
白血球数増加	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
頚部痛	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
坐骨神経痛	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
高血圧	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
慢性閉塞性肺疾患	4	(3.4)	2	(1.7)	7	(2.9)
季節性アレルギー	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
失神寸前の状態	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
疼痛	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
痛風	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
記憶障害	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
便秘	3	(2.5)	8	(6.6)	11	(4.5)
腹痛	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
体重減少	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
徐脈	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
不眠症	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
霧視	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
嚥下障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
筋肉痛	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
白内障	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(2.1)
白血球増加症	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
ウイルス性上気道感染	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
気道うっ血	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
耳鳴	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
高トランスアミナーゼ血症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
過敏症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
関節炎	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
変形性関節症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
そう痒症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
深部静脈血栓症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
胸部不快感	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)

表 2.7.4-17 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
副鼻腔うっ血	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
心房細動	2	(1.7)	4	(3.3)	7	(2.9)
上腹部痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
挫傷	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
顎痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
うつ病	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
特発性肺線維症	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
鼻炎	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
筋骨格系胸痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
末梢性ニューロパチー	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
発疹	1	(0.8)	6	(5.0)	7	(2.9)
帯状疱疹	1	(0.8)	5	(4.1)	6	(2.5)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
慢性呼吸不全	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
浮腫	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
蜂巣炎	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
心拍数増加	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
靭帯捻挫	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
血小板数減少	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
肺線維症	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
肺水腫	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
筋肉疲労	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
抜歯	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.2 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

表 2.7.4-18 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の副作用
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	60	(50.4)	88	(72.7)	149	(61.6)
咳嗽	16	(13.4)	37	(30.6)	53	(21.9)
呼吸困難	13	(10.9)	21	(17.4)	34	(14.0)
下痢	11	(9.2)	10	(8.3)	21	(8.7)
頭痛	9	(7.6)	24	(19.8)	33	(13.6)
浮動性めまい	8	(6.7)	10	(8.3)	18	(7.4)
疲労	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
悪心	5	(4.2)	7	(5.8)	12	(5.0)
口腔咽頭痛	4	(3.4)	7	(5.8)	11	(4.5)
胸痛	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
低酸素症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
食欲減退	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
咽喉刺激感	3	(2.5)	10	(8.3)	13	(5.4)
低血圧	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
鼓腸	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
悪寒	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
鼻出血	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
嘔吐	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
胸部不快感	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
顎痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
湿性咳嗽	1	(0.8)	10	(8.3)	11	(4.5)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
四肢痛	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.7 より作成

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

全体（主要期、継続期 I）で死亡は認められなかった。

なお、継続期 II において、死亡が 1 例（高炭酸ガス血症）認められた。高炭酸ガス血症の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験責任医師から入手した「重篤な有害事象に関する報告書」に基づき、死亡の詳細を以下に記載した。

高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）

本被験者は、8[redacted] 歳（死亡時）男性で、間質性肺疾患の臨床分類は膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患であった。

高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）は、治験薬投与 434 日目に発現し、発現 10 日目（治験薬投与 443 日目）に、死亡に至った。

本被験者は、治験参加前から合併症として高炭酸ガス血症（医師記載名：高炭酸ガス血症）を有していた。治験薬投与開始 15 日前の $PaCO_2$ は 61.1 mmHg（基準値：35～48 mmHg）、治

験薬投与開始 14 日前の $PaCO_2$ は 66.8 mmHg であり、治験薬投与開始から継続期 I 完了までの期間において、$PaCO_2$ は 55.9～78.1 mmHg で推移していた。また、継続期 II 移行後の治験薬投与 391 日目（高炭酸ガス血症発現 43 日前）に、重篤な有害事象として気胸（医師記載名：続発性右肺気胸）が発現し、入院中であった。気胸に対し、治験薬投与 391 日目（高炭酸ガス血症発現 43 日前）を最終投与日として治験薬を投与中断していた。

治験薬投与 404 日目（高炭酸ガス血症発現 30 日前）から意識レベルが Japan Coma Scale（以下、JCS）1（意識清明とは言えない）であったものの、高炭酸ガス血症（CO_2 ナルコーシス）の発現とは判断されていなかった。治験薬投与 414 日目（高炭酸ガス血症発現 20 日前）の $PaCO_2$ は 63.7 mmHg、治験薬投与 423 日目（高炭酸ガス血症発現 11 日前）の $PaCO_2$ は 71.5 mmHg であり、二酸化炭素（以下、CO_2）貯留の程度も入院前に認められた範囲内であった。

治験薬投与 434 日目（高炭酸ガス血症発現 1 日目）に意識レベルが JCS 20（大きな声または体を揺さぶることにより開眼する）に低下し、高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）が発現したと判断された。気胸に対して胸腔ドレーンを陰圧管理していたことから、非侵襲的陽圧換気療法や人工呼吸管理を行えない状況であった。$PaCO_2$ は 79.2 mmHg であり、酸素の用量が安静時 4～5 L/min から 3～4 L/min に変更された。ただし、CO_2 貯留の程度は大きく変動していなかったことから、重篤な事象とは判断されなかった。

治験薬投与 442 日目（高炭酸ガス血症発現 9 日目）夜、意識レベルおよび自発呼吸の低下が認められた。SpO_2 は、安静時に概ね 92～94%（酸素：3 L/min）を維持していたものの、不安定で 70%台に低下することもあった。

治験薬投与 443 日目（高炭酸ガス血症発現 10 日目）未明、SpO_2 が 50%台と急激な酸素化の悪化を認めた。自発呼吸の低下も認め、死亡に至った。剖検は行われなかった。治験責任医師により、死因は高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）と判断された。

治験責任医師による治験薬との因果関係は、以下の理由から「関連なし」と判断された。

- 治験参加前から合併症として高炭酸ガス血症を有していたこと
- 間質性肺疾患（膠原病［結合組織病］に伴う間質性肺疾患）が緩徐に進行していたこと
- 高炭酸ガス血症（医師記載名：CO_2 ナルコーシス）は、気胸の発現による呼吸筋疲労に伴って換気障害が進行し、発現したと考えられること
- CO_2 貯留の程度は、治験参加前から死亡直前まで大きく変動していないこと
- 治験薬の投与中断期間に発現していること

なお、本被験者に認められた有害事象（気胸、高炭酸ガス血症を除く）は、細菌性肺炎、貧血、体重減少、発熱、便秘および皮膚剥脱であり、体重減少、発熱、便秘および皮膚剥脱は継続期 II で発現した（2.7.6.2.2.3.4.1 項参照）。本被験者に認められた有害事象は、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

2.7.4.2.1.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における死亡例の一覧を表 2.7.4-19 に示した。また、死亡例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.1-11 に、死亡に至った副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.1-1 に示した。なお、RIN-PH-201 試験では、被験者が死亡した場合、有害事象とは別に「死因」が収集された。

死亡は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 10 例（6.1%）および 12 例（7.4%）に認められた。死亡例のうち、原疾患悪化が死因と判断された被験者は、それぞれ 5 例（3.1%）および 7 例（4.3%）であった。

表 2.7.4-19 RIN-PH-201 試験における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	性別	年齢	人種	死因	死亡に至った有害事象[a] (PT[基本語])
MD-711 群 (163 例)		男性	6	白人	不明	死亡
		男性	4	白人	不明	死亡
		男性	7	白人	心停止	心停止
		男性	7	アジア人	原疾患悪化	心肺不全、間質性肺疾患
		男性	8	白人	原疾患悪化	気腫合併肺線維症
		男性	6	白人	原疾患悪化	肺性心、慢性呼吸不全
		女性	6	白人	不明	死亡
		男性	8	白人	非 ST 上昇型心筋梗塞	急性心筋梗塞
		男性	7	白人	原疾患悪化	特発性肺線維症
		女性	7	白人	原疾患悪化	呼吸不全
プラセボ群 (163 例)		男性	5	白人	インフルエンザ B 型肺炎	インフルエンザ性肺炎
		女性	7	白人	心停止	心停止
		男性	8	白人	原疾患悪化	死亡
		男性	7	白人	原疾患悪化	呼吸困難
		女性	7	白人	原疾患悪化	-[b]
		女性	4	黒人または アフリカ系アメリカ人	心肺停止	呼吸不全
		男性	7	白人	原疾患悪化	疾患進行、誤嚥
		男性	7	黒人または アフリカ系アメリカ人	呼吸不全	心原性ショック、呼吸不全、肺炎
		男性	7	白人	慢性腎臓病第 5 期	急性腎障害
		女性	5	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	心停止
		女性	3	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		男性	7	白人	原疾患悪化	肺炎、肺うっ血、疾患進行、呼吸不全

a：転帰が「死亡」の有害事象
b：死亡に至った有害事象は報告されなかった。
Source：資料番号 5.3.7.2.1 Listing 16.2.7.1 より作成

2.7.4.2.1.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における死亡例の一覧を表 2.7.4-20 に示した。また、死亡例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.3-3 に、死亡に至った副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.3-1 に示した。なお、RIN-PH-202 試験では、被験者が死亡した場合、有害事象とは別に「死因」が収集された。

死亡は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）で、それぞれ 29 例（24.4%）および 33 例（27.3%）に認められた。死亡例のうち、原疾患悪化が死因と判断された被験者は、それぞれ 17 例（14.3%）および 17 例（14.0%）であった。

表 2.7.4-20 RIN-PH-202 試験における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢	人種	死因	死亡に至った有害事象[a] (PT[基本語])
MD-711 群 (119 例)	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	間質性肺疾患悪化	間質性肺疾患
		女性	7[redacted]	白人	無脈性電気活動	無脈性電気活動
		女性	6[redacted]	白人	原疾患悪化	心停止
		男性	6[redacted]	白人	敗血症	敗血症、肺炎
		女性	8[redacted]	白人	原疾患悪化	呼吸不全
		男性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性	5[redacted]	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	右室不全
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	骨癌
		男性	6[redacted]	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		男性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	肺高血圧症
		男性	8[redacted]	白人	癌	非小細胞肺癌
		女性	4[redacted]	白人	COVID-19 肺炎	COVID-19 肺炎、急性心不全、急性呼吸不全
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	疾患進行
		女性	8[redacted]	白人	原疾患悪化	特発性肺線維症
		女性	5[redacted]	白人	原疾患悪化	右室不全、肺敗血症
		女性	4[redacted]	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	肺高血圧症
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	低酸素血症性呼吸不全	呼吸不全
		女性	9[redacted]	白人	不明	-[b]
		女性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	気腫合併肺線維症
		女性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性	4[redacted]	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	右室不全、急性呼吸不全
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		男性	6[redacted]	白人	高カリウム血症	高カリウム血症
		男性	6[redacted]	白人	心肺停止	心肺停止、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患
	[redacted]	男性	5[redacted]	黒人または アフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	急性呼吸不全
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	重度の徐脈	徐脈
		男性	7[redacted]	黒人または アフリカ系アメリカ人	多臓器不全を伴う敗血症に続発する心肺停止	敗血症性ショック、呼吸不全
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		女性	6[redacted]	黒人または アフリカ系アメリカ人	心肺停止	心肺停止

表 2.7.4-20 RIN-PH-202 試験における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢	人種	死因	死亡に至った有害事象[a] (PT[基本語])
プラセボ群 (121 例)	[redacted]	女性	5[redacted]	白人	原疾患悪化	呼吸不全
		男性	7[redacted]	白人	肺線維症／肺疾患悪化	肺線維症
		女性	6[redacted]	白人	原疾患悪化	右室不全
		男性	7[redacted]	白人	心停止	心停止
		男性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	急性呼吸不全
		女性	6[redacted]	白人	慢性低酸素血症性呼吸不全の急性増悪、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎	急性呼吸不全、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎
	[redacted]	男性	5[redacted]	白人	不明	死亡
		男性	8[redacted]	白人	原疾患悪化	うっ血性心不全、急性呼吸不全
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	心停止
		男性	6[redacted]	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		女性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	特発性間質性肺炎
		男性	6[redacted]	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	原疾患悪化	呼吸停止
	[redacted]	女性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	心停止
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	軟骨肉腫	軟骨肉腫
		女性	6[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	間質性肺疾患
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	原疾患悪化	慢性呼吸不全
		女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	敗血症
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	痙攣発作	痙攣発作
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	心突然死	心突然死
		女性	7[redacted]	白人	A 型インフルエンザ	インフルエンザ
		男性	7[redacted]	白人	低酸素血症性呼吸不全	慢性呼吸不全[c]
		女性	7[redacted]	白人	肺線維症悪化	呼吸不全
		男性	3[redacted]	白人	肺炎	肺炎
		女性	7[redacted]	白人	不明	-[b]
		男性	7[redacted]	白人	出血性十二指腸潰瘍	出血性十二指腸潰瘍
		男性	8[redacted]	白人	原疾患悪化	間質性肺疾患
		男性	8[redacted]	白人	原疾患悪化	気腫合併肺線維症
		男性	8[redacted]	白人	心停止	心停止
		男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	おそらく肺癌	肺の悪性新生物
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	原疾患悪化	慢性呼吸不全
		男性	7[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	原疾患悪化	呼吸不全
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	心停止	心停止、急性呼吸不全
		男性	6[redacted]	白人	原疾患悪化	肺線維症[c]

a：転帰が「死亡」の有害事象
b：死亡に至った有害事象は報告されなかった。
c：RIN-PH-202 試験の投与開始前に発現
Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.2.1 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-21 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.2-1 に、重篤な有害事象に関する詳細な叙述を 2.7.6.2.2.3.4.2 項に示した。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）であり、肺炎（3 例）、細菌性肺炎、急性心筋梗塞、右室不全（各 2 例）、白内障、うっ血性心不全、気管支炎（各 1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であり、肺炎（1 例）が認められた。肺炎は、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。

表 2.7.4-21 MD711201 試験における重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の 1 回投与量[a](吸入)	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	転帰
[redacted]	男性	7[redacted]	急性心筋梗塞 (急性心筋梗塞)	10	117	68	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	男性	6[redacted]	白内障 (白内障の悪化)	12	212	6	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	女性	5[redacted]	肺炎 (肺炎の疑い)	9	292	51	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	右室不全 (右心不全)	12	227	30	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			うっ血性心不全 (両心不全)	12	377	185	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
[redacted]	男性	7[redacted]	細菌性肺炎 (細菌性肺炎)	0	28	16	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	急性心筋梗塞 (急性心筋梗塞)	12	186	130	関連なし	中等度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復したが後遺症あり
			細菌性肺炎 (細菌性肺炎)	7	37	43	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			気管支炎 (急性気管支炎)	0	272	15	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
			右室不全 (右心不全)	12	266	37	関連なし	中等度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	肺炎 (肺炎)	12	103	74	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
[redacted]	女性	7[redacted]	肺炎 (薬剤性肺炎の疑い)	11	62	61	関連あり	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復

a：発現日の途中で 1 回投与量が変更された場合、同日内の最大の 1 回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-1 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

重篤な副作用の詳細を以下に記載した。

肺炎（医師記載名：薬剤性肺炎の疑い）

肺炎は、治験薬投与 62 日目に発現し、発現翌日（治験薬投与 63 日目）に、入院による治療が必要な事象として重篤と判断された。

本被験者は、治験薬投与 63 日目（重篤な有害事象発現 2 日目）の電話による忍容性確認時に、前日（治験薬投与 62 日目）からの不調を訴え、規定外で来院した。modified British Medical Research Council 息切れスケールは、3 から 4 への悪化を認めた。咳嗽症状も認めた一方、院内臨床検査で CRP は 0.019 mg/dL（基準値：0.14 mg/dL 以下）であり、増加を認めなかった。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ポリメラーゼ連鎖反応（以下、PCR）検査ならびに肺炎球菌およびレジオネラ抗原（尿検査）はいずれも陰性であった。胸部 X 線検査では既存の両側網状陰影に加え、右上肺および左中肺に新規浸潤影を認めた。CT では器質化肺炎パターンの両肺すりガラス影を認めた。以上の所見から「両側肺炎」と判断され、入院下で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レボフロキサシン水和物を投与開始した。

治験薬投与 64 日目（重篤な有害事象発現 3 日目）の院内臨床検査で、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査ならびに β-D-グルカン、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体（受身［粒子］凝集反応）およびクラミドフィラニューモニエ抗体 IgM（血液検査）はいずれも陰性であった。

治験薬投与 66 日目（重篤な有害事象発現 5 日目）に、CT で両肺すりガラス影のやや増悪を認めたことから、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レボフロキサシン水和物を投与終了するとともに、MD-711 による薬剤性肺炎を疑い、治験薬を投与中断した。

CT で認めた両肺すりガラス影は、治験薬投与 79 日目（重篤な有害事象発現 18 日目）に消退傾向、治験薬投与 93 日目（重篤な有害事象発現 32 日目）にほぼ消失を認めた。胸部 X 線検査で認めた肺浸潤影も、治験薬投与 84 日目（重篤な有害事象発現 23 日目）に消退傾向を認めた。

治験薬投与 85 日目（重篤な有害事象発現 24 日目）の MD-711 によるリンパ球幼若化試験は、陰性であった。

治験薬投与 97 日目（重篤な有害事象発現 36 日目）に、これまでの経過を踏まえて有害事象名が「薬剤性肺炎」に変更されるとともに、治験薬投与 66 日目を最終投与日として治験を中止した。

治験薬投与 104 日目（重篤な有害事象発現 43 日目）に、外来で経過観察可能と判断され、退院した。転帰は軽快と判断された。

治験薬投与 122 日目（重篤な有害事象発現 61 日目）に、胸部 X 線検査から転帰が回復に変更された。同日の院内臨床検査で、クラミドフィラニューモニエ抗体 IgG および IgA（血液検査）は、それぞれ 57 EIU（基準値：30 EIU 以下）および 20 EIU（基準値：8 EIU 以下）であり著明な増加を認めなかったこと、マイコプラズマ抗体（受身［粒子］凝集反応、補体結合反応）および寒冷凝集反応は陰性であったことから、クラミドフィラ肺炎およびマイコプラズマ肺炎は否定できることが再確認された。一方、薬剤負荷試験未実施であり、確定診断に至っていないことから、有害事象名が「薬剤性肺炎の疑い」に変更された。

治験責任医師による治験薬との因果関係は、以下の通り他の肺疾患が否定されたこと、MD-711 の投与中断のみで著明な改善を認めたことをもって、MD-711 による薬剤性肺炎が強く疑われ、「関連あり」と判断された。

- 真菌感染症
  - β-D-グルカンが陰性であったこと
- 新型コロナウイルス肺炎
  - 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）PCR 検査が 2 回陰性であったこと
- 定型肺炎、非定型肺炎
  - 肺炎球菌、レジオネラ抗原、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体およびクラミドフィラニューモニエ抗体 IgM がいずれも陰性であったこと
  - 抗菌薬（アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、レボフロキサシン水和物）で改善を認めなかったこと、
  - 本事象発現初期の白血球数および CRP はいずれも基準内であったこと
- 間質性肺疾患の急性増悪
  - MD-711 の投与中断のみで陰影改善を認めたこと
- 肺胞出血
  - MD-711 の投与中断のみで陰影改善を認めたこと
  - 血痰を認めなかったこと

治験依頼者も、喀痰検査、血液培養検査および「薬剤性肺炎」の確定診断に必要な薬剤負荷試験は実施されておらず、かつ薬剤によるリンパ球幼若化試験は陰性であったものの、MD-711 の投与中止によって肺炎所見の改善が認められたことを踏まえ、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。一方、肺炎は、間質性肺疾患患者で合併リスクが高いことが報告されており [2)]、本事象も、「薬剤性肺炎」の確定診断には至っておらず、原疾患（間質性肺疾患）が原因の一つである可能性も考えられた。また、海外における MD-711 の臨床試験および市販後において、2023 年 4 月 19 日までの期間に報告された MedDRA の PT（基本語）「過敏性肺臓炎」、「肺毒性」または「肺炎」に該当する事象（「肺炎」は、MD-711 との因果関係を「関連なし」と判断された事象を除く、重篤かつ投与中止後に回復した事象に限定）（21 例）のうち、薬剤性肺炎が疑われた事象は認められず [3)]、MD-711（Tyvaso）の米国添付文書では、肺炎（薬剤性肺炎）について注意喚起されていない [4)]。以上を踏まえ、当該 1 例をもって、肺炎（薬剤性肺炎）が MD-711 による新たなリスクとなるものではないと考えた。

なお、継続期 II および後観察期において、重篤な有害事象が継続期 II で 2 例（COVID-19［1 例］、気胸および高炭酸ガス血症［1 例］）、後観察期で 1 例（細菌性肺炎）認められた。これらの重篤な有害事象の治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判断された。

2.7.4.2.1.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における重篤な有害事象を表 2.7.4-22 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.1-12 に、重篤な副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.1-1 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 23.3%（38/163 例）および 25.8%（42/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性呼吸不全（4 例、5 例）、呼吸困難（3 例、7 例）、間質性肺疾患（3 例、2 例）、死亡（3 例、1 例）、呼吸不全（2 例、5 例）、慢性閉塞性肺疾患（2 例、2 例）、気管支炎、上気道感染（各 2 例、1 例）、慢性呼吸不全（2 例、0 例）、肺炎（1 例、9 例）、血液量増加症、特発性肺線維症（各 1 例、4 例）、急性心筋梗塞、心停止、うっ血性心不全、右室不全（各 1 例、2 例）、心不全、腹痛、疾患進行、敗血症、失神寸前の状態（各 0 例、2 例）であった。

重篤な副作用の発現率はそれぞれ 8.0%（13/163 例）および 6.1%（10/163 例）であり、急性呼吸不全、死亡（各 2 例、0 例）、特発性肺線維症（1 例、1 例）、気管支炎、上気道感染、急性心筋梗塞、気胸、肺高血圧症、急性右室不全、四肢痛、脳出血、喀血、低酸素症、肺水腫（各 1 例、0 例）、呼吸不全（0 例、3 例）、呼吸困難、間質性肺疾患、肺炎、血液量増加症、うっ血性心不全、腹痛、心不全、血便排泄（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な副作用の重症度は、MD-711 群の上気道感染、気胸、喀血（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（2 例）、呼吸困難、間質性肺疾患、肺炎、腹痛、血便排泄（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の肺高血圧症、急性右室不全、低酸素症（各 1 例）、プラセボ群の特発性肺線維症、呼吸不全、うっ血性心不全（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.7.4-22　RIN-PH-201 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	38	(23.3)	42	(25.8)
急性呼吸不全	4	(2.5)	5	(3.1)
呼吸困難	3	(1.8)	7	(4.3)
間質性肺疾患	3	(1.8)	2	(1.2)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
呼吸不全	2	(1.2)	5	(3.1)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.2)	2	(1.2)
気管支炎	2	(1.2)	1	(0.6)
上気道感染	2	(1.2)	1	(0.6)
慢性呼吸不全	2	(1.2)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.6)	9	(5.5)
血液量増加症	1	(0.6)	4	(2.5)
特発性肺線維症	1	(0.6)	4	(2.5)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.2)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
うっ血性心不全	1	(0.6)	2	(1.2)
右室不全	1	(0.6)	2	(1.2)
胸痛	1	(0.6)	1	(0.6)
インフルエンザ	1	(0.6)	1	(0.6)
失神	1	(0.6)	1	(0.6)
気胸	1	(0.6)	1	(0.6)
肺高血圧症	1	(0.6)	1	(0.6)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
不整脈	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
肺性心	1	(0.6)	0	(0.0)
左室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.6)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(0.6)	0	(0.0)
ライノウイルス感染	1	(0.6)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.6)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
気腫合併肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.6)	0	(0.0)
肺水腫	1	(0.6)	0	(0.0)
心不全	0	(0.0)	2	(1.2)
腹痛	0	(0.0)	2	(1.2)
疾患進行	0	(0.0)	2	(1.2)
敗血症	0	(0.0)	2	(1.2)
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(1.2)
凝血異常	0	(0.0)	1	(0.6)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.6)
徐脈	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
慢性右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
急性肺性心	0	(0.0)	1	(0.6)

表 2.7.4-22　RIN-PH-201 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.6)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
処置後感染	0	(0.0)	1	(0.6)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.6)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
移植片機能不全	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝性脳症	0	(0.0)	1	(0.6)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.6)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.5 より作成

2.7.4.2.1.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象を表 2.7.4-23 に、重篤な副作用を表 2.7.4-24 に示した。また、重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.3-4 に、重篤な副作用に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.3-1 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 55.5%（66/119 例）および 53.7%（65/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性呼吸不全（15 例、13 例）、肺炎（10 例、10 例）、呼吸不全（7 例、6 例）、急性腎障害（7 例、2 例）、右室不全（6 例、4 例）、肺高血圧症（6 例、0 例）、血液量増加症（5 例、4 例）、呼吸困難（5 例、2 例）、間質性肺疾患（4 例、4 例）、敗血症（4 例、3 例）、うっ血性心不全（3 例、2 例）、胸痛（3 例、1 例）、失神（2 例、4 例）、低酸素症、低血圧（各 2 例、2 例）、硬膜下血腫、急性心不全、低ナトリウム血症、慢性閉塞性肺疾患、気腫合併肺線維症、労作性呼吸困難、肺塞栓症（各 2 例、1 例）、貧血、心肺停止、転倒、高カリウム血症、低カリウム血症、関節炎（各 2 例、0 例）、心停止（1 例、6 例）、尿路感染、特発性肺線維症（各 1 例、4 例）、インフルエンザ、敗血症性ショック、脳血管発作（各 1 例、2 例）、慢性呼吸不全（0 例、4 例）、呼吸窮迫（0 例、2 例）であった。

重篤な副作用の発現率はそれぞれ 9.2%（11/119 例）および 13.2%（16/121 例）であり、急性呼吸不全（2 例、2 例）、呼吸困難（2 例、1 例）、肺炎、低血圧、硬膜下血腫、脳血管発作（各 1 例、1 例）、急性腎障害、低酸素症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、鼻出血、慢性胃炎、食道潰瘍、非心臓性胸痛、高トランスアミナーゼ血症、気管支炎、脱水（各 1 例、0 例）、血液量増加症（0 例、2 例）、呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、失神、慢性閉塞性肺疾患、心房細動、気胸、頻脈、死亡、インフルエンザ性肺炎、肺嚢胞、気縦隔症、皮下気腫（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な副作用の重症度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の低ナトリウム血症、高カリウム血症、食道潰瘍（各 1 例）が軽度、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難、肺炎、低血圧、急性腎障害、鼻出血、慢性胃炎、高トランスアミナーゼ血症、気管支炎、脱水（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の慢性閉塞性肺疾患、心房細動（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、死亡（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の脳血管発作、慢性胃炎、食道潰瘍（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の硬膜下血腫、呼吸不全、気胸、肺嚢胞、気縦隔症（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の血液量増加症、頻脈（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。

表 2.7.4-23 RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	66	(55.5)	65	(53.7)	133	(55.0)
急性呼吸不全	15	(12.6)	13	(10.7)	28	(11.6)
肺炎	10	(8.4)	10	(8.3)	21	(8.7)
呼吸不全	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
急性腎障害	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
右室不全	6	(5.0)	4	(3.3)	10	(4.1)
肺高血圧症	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.5)
血液量増加症	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
呼吸困難	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
間質性肺疾患	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
敗血症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
うっ血性心不全	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
胸痛	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
失神	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
低酸素症	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
低血圧	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
硬膜下血腫	2	(1.7)	1	(0.8)	4	(1.7)
急性心不全	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
低ナトリウム血症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
気腫合併肺線維症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
労作性呼吸困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
肺塞栓症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
貧血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心肺停止	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
転倒	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
高カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
低カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
関節炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
尿路感染	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
特発性肺線維症	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症性ショック	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
脳血管発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
心房細動	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(1.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
心房粗動	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
COVID-19 肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
鼻出血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気胸	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
腸間膜リンパ節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性左室不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
徐脈	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肺性心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無脈性電気活動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.4-23 RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
洞結節機能不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
上腹部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
便秘	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性腸憩室	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痔出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嵌頓臍ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嘔吐	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疾患進行	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
コクシジオイデス症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
フルニエー壊疽	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染による気管支拡張症の増悪	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メタニューモウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
壊死性筋膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺敗血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ライノウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝機能検査値上昇	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脱水	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
背部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痛風性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
濾胞性リンパ腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非小細胞肺癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺扁平上皮癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
子宮平滑筋腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
塞栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
失神寸前の状態	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎結石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腟出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
喀血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間擦疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心耳閉鎖	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.4-23 RIN-PH-202 試験における重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性呼吸不全	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
呼吸窮迫	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
免疫性血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
下部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
COVID-19	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
栄養障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
軟骨肉腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
小細胞肺癌	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
特発性間質性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸水	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
自然気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺線維症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸停止	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.5 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

表 2.7.4-24　RIN-PH-202 試験における重篤な副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(9.2)	16	(13.2)	27	(11.2)
急性呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
呼吸困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
低血圧	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
脳血管発作	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
急性腎障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低酸素症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高カリウム血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脱水	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失神	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.5 および Table 14.3.2.2 より作成

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-25 に示した。また、投与中止に至った有害事象発現例の経過を 2.7.6.2.2.3.5.1 項に示した。

全体（主要期、継続期 I）で投与中止に至った有害事象の発現率は、20.0%（4/20 例）であり、呼吸困難（2 例）、咳嗽、肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で投与中止に至った副作用の発現率は、15.0%（3/20 例）であり、呼吸困難、咳嗽、肺炎（各 1 例）が認められた。投与中止に至った副作用について、肺炎は中等度、重篤、呼吸困難および咳嗽は軽度、非重篤で、転帰はいずれも回復であった（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

表 2.7.4-25 MD711201 試験における投与中止に至った有害事象の一覧

（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の 1 回投与量[a](吸入)	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	転帰
[redacted]	男性	6	呼吸困難 (咳嗽による呼吸困難感)	12	251	36	関連あり	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
[redacted]	女性	7	呼吸困難 (呼吸困難)	4	7	74	関連なし	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
			咳嗽 (咳嗽)	2	13	68	関連あり	軽度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
[redacted]	男性	7	うっ血性心不全 (両心不全)	12	377	185	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
[redacted]	女性	7	肺炎 (薬剤性肺炎の疑い)	11	62	61	関連あり	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復

a：発現日の途中で 1 回投与量が変更された場合、同日内の最大の 1 回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-2 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

2.7.4.2.1.5.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-26 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 17.2%（28/163 例）および 17.2%（28/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、呼吸困難（7 例、4 例）、咳嗽（6 例、1 例）、死亡（3 例、1 例）、急性呼吸不全、上気道感染（各 2 例、0 例）、特発性肺線維症、呼吸不全（各 1 例、3 例）、心停止（1 例、2 例）、急性腎障害、肺炎（各 0 例、2 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 14.1%（23/163 例）および 7.4%（12/163 例）であり、呼吸困難（7 例、2 例）、咳嗽（6 例、1 例）、死亡、急性呼吸不全、上気道感染（各 2 例、0 例）、特発性肺線維症、無力症、浮動性めまい、低酸素症（各 1 例、1 例）、嗜眠、腹部不快感、急性心筋梗塞、急性右室不全、気管支拡張症、気管支炎、胸部不快感、息詰まり、疲労、喀血、頭痛、不眠症、酸素飽和度低下、四肢痛、気胸、失神、トロポニン増加（各 1 例、0 例）、呼吸不全（0 例、2 例）、急性腎障害、気管支痙攣、血液量増加症、悪心（各 0 例、1 例）が認められた。投与中止に至った副作用の重篤度は、MD-711 群の死亡（2 例）、急性呼吸不全、上気道感染、特発性肺線維症、低酸素症、急性心筋梗塞、急性右室不全、気管支炎、喀血、気胸（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（2 例）、特発性肺線維症、血液量増加症（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。重症度は、MD-711 群の咳嗽（3 例）、呼吸困難（2 例）、急性呼吸不全、上気道感染、浮動性めまい、嗜眠、胸部不快感、息詰まり、四肢痛（各 1 例）、プラセボ群の無力症、気管支痙攣、悪心（各 1 例）が軽度、MD-711 群の呼吸困難（5 例）、咳嗽（3 例）、上気道感染、無力症、腹部不快感、気管支拡張症、疲労、喀血、頭痛、不眠症、気胸（各 1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、浮動性めまい、低酸素症、呼吸不全、急性腎障害（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の呼吸困難（4 例）、咳嗽（2 例）、低酸素症、急性右室不全、不眠症、失神、トロポニン増加（各 1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、特発性肺線維症、浮動性めまい、低酸素症、呼吸不全、急性腎障害（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.7.4-26　RIN-PH-201 試験における投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	28	(17.2)	28	(17.2)
呼吸困難	7	(4.3)	4	(2.5)
咳嗽	6	(3.7)	1	(0.6)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
急性呼吸不全	2	(1.2)	0	(0.0)
上気道感染	2	(1.2)	0	(0.0)
特発性肺線維症	1	(0.6)	3	(1.8)
呼吸不全	1	(0.6)	3	(1.8)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
無力症	1	(0.6)	1	(0.6)
浮動性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)
低酸素症	1	(0.6)	1	(0.6)
間質性肺疾患	1	(0.6)	1	(0.6)
嗜眠	1	(0.6)	1	(0.6)
腹部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	0	(0.0)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支拡張症	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)
息詰まり	1	(0.6)	0	(0.0)
疲労	1	(0.6)	0	(0.0)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)
不眠症	1	(0.6)	0	(0.0)
筋肉疲労	1	(0.6)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	1	(0.6)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)
気胸	1	(0.6)	0	(0.0)
失神	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	2	(1.2)
肺炎	0	(0.0)	2	(1.2)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.6)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
疾患進行	0	(0.0)	1	(0.6)
血液量増加症	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	0	(0.0)	1	(0.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)
肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.6)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.6)
右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.8 より作成

2.7.4.2.1.5.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-27 に、副作用を表 2.7.4-28 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 16.8%（20/119 例）および 28.1%（34/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、呼吸困難（3 例、4 例）、右室不全（2 例、3 例）、間質性肺疾患、呼吸不全（各 2 例、2 例）、低酸素症（1 例、4 例）、特発性肺線維症、（1 例、3 例）、急性呼吸不全、心停止、敗血症（各 1 例、2 例）、咳嗽（0 例、3 例）、疲労、尿路感染（各 0 例、2 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現率はそれぞれ 4.2%（5/119 例）および 11.6%（14/121 例）であり、呼吸困難（2 例、3 例）、低酸素症（1 例、3 例）、頭痛、悪心（各 1 例、1 例）、無力症、食欲減退、下痢、体重減少（各 1 例、0 例）、咳嗽、疲労（各 0 例、2 例）、間質性肺疾患、呼吸不全、尿路感染、慢性気管支炎、気管支痙攣、胸部不快感、胸痛、潮紅、肺嚢胞、気縦隔症、気胸、湿性咳嗽、皮下気腫、換気血流不均等（各 0 例、1 例）が認められた。投与中止に至った副作用の重篤度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の間質性肺疾患、呼吸不全、肺嚢胞、気縦隔症、気胸、皮下気腫（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。重症度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の無力症、食欲減退、下痢、体重減少（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の頭痛、悪心、疲労、尿路感染、慢性気管支炎、胸部不快感、潮紅（各 1 例）が軽度、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難、低酸素症（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸困難、低酸素症（各 3 例）、咳嗽、疲労、気管支痙攣、胸痛、湿性咳嗽（各 1 例）が中等度、その他の事象が重度であった。転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の間質性肺疾患（1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の無力症（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸不全、肺嚢胞、気縦隔症、気胸（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難、頭痛、悪心、食欲減退、体重減少（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の低酸素症（3 例）、呼吸困難、疲労（各 2 例）、慢性気管支炎、気管支痙攣、胸痛、潮紅、湿性咳嗽（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.7.4-27　RIN-PH-202 試験における投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	20	(16.8)	34	(28.1)	54	(22.3)
呼吸困難	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
右室不全	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
間質性肺疾患	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
低酸素症	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
特発性肺線維症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
急性呼吸不全	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
心停止	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
悪心	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
足関節部骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
うっ血性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気腫合併肺線維症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肺性心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
難聴	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲減退	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺高血圧症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痙攣発作	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
敗血症性ショック	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
疲労	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
尿路感染	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
慢性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.8 より作成

表 2.7.4-28　RIN-PH-202 試験における投与中止に至った副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(4.2)	14	(11.6)	19	(7.9)
呼吸困難	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
低酸素症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
悪心	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲減退	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
疲労	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
慢性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.8 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

2.7.4.2.1.5.2　重度の有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1　国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における重度の有害事象の一覧を表 2.7.4-29 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で重度の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、細菌性肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で重度の副作用は認められなかった。

表 2.7.4-29 MD711201 試験における重度の有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	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	転帰
[redacted]	男性	7[redacted]	うっ血性心不全(両心不全)	12	377	185	関連なし	重度	重篤	投与中止(再投与なし)	未回復
[redacted]	男性	7[redacted]	細菌性肺炎(細菌性肺炎)	0	28	16	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

2.7.4.2.1.5.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における重度の有害事象を表 2.7.4-30 に示した。

重度の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 20.9%（34/163 例）および 23.9%（39/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は、急性呼吸不全（4 例、5 例）、死亡、間質性肺疾患（各 3 例、1 例）、呼吸困難（2 例、9 例）、呼吸不全（2 例、3 例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加（2 例、2 例）、失神、咳嗽（各 2 例、1 例）、肺炎（1 例、7 例）、特発性肺線維症（1 例、3 例）、急性心筋梗塞、心停止、右室不全、血液量増加症（各 1 例、2 例）、疾患進行、敗血症、失神寸前の状態（各 0 例、2 例）であった。

重度の副作用の発現率はそれぞれ 8.0%（13/163 例）および 4.9%（8/163 例）であり、急性呼吸不全、死亡（各 2 例、0 例）、咳嗽、特発性肺線維症（各 1 例、1 例）、失神、急性心筋梗塞、気管支炎、四肢痛、肺高血圧症、急性右室不全、酸素飽和度低下、トロポニン増加、頭痛、脳出血、低酸素症、肺水腫（各 1 例、0 例）、呼吸困難（0 例、3 例）、呼吸不全、血液量増加症、うっ血性心不全、心不全（各 0 例、1 例）が認められた。重度の副作用の重篤度は、MD-711 群の急性呼吸不全、死亡（各 2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞、気管支炎、四肢痛、肺高血圧症、急性右室不全、脳出血、低酸素症、肺水腫（各 1 例）、プラセボ群の特発性肺線維症、呼吸不全、血液量増加症、うっ血性心不全、心不全（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、特発性肺線維症、急性心筋梗塞（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の失神、肺高血圧症、急性右室不全、トロポニン増加、低酸素症（各 1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、特発性肺線維症、うっ血性心不全（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.7.4-30　RIN-PH-201 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	34	(20.9)	39	(23.9)
急性呼吸不全	4	(2.5)	5	(3.1)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
間質性肺疾患	3	(1.8)	1	(0.6)
呼吸困難	2	(1.2)	9	(5.5)
呼吸不全	2	(1.2)	3	(1.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(1.2)	2	(1.2)
失神	2	(1.2)	1	(0.6)
咳嗽	2	(1.2)	1	(0.6)
肺炎	1	(0.6)	7	(4.3)
特発性肺線維症	1	(0.6)	3	(1.8)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.2)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
右室不全	1	(0.6)	2	(1.2)
血液量増加症	1	(0.6)	2	(1.2)
徐脈	1	(0.6)	1	(0.6)
疼痛	1	(0.6)	1	(0.6)
上気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)
気管支炎	1	(0.6)	1	(0.6)
四肢痛	1	(0.6)	1	(0.6)
肺高血圧症	1	(0.6)	1	(0.6)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
不整脈	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
肺性心	1	(0.6)	0	(0.0)
左室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)
発熱	1	(0.6)	0	(0.0)
足のもつれ	1	(0.6)	0	(0.0)
ライノウイルス感染	1	(0.6)	0	(0.0)
転倒	1	(0.6)	0	(0.0)
顔面骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
腓骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.6)	0	(0.0)
乳酸アシドーシス	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
感覚消失	1	(0.6)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.6)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
慢性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)
気腫合併肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)
肺水腫	1	(0.6)	0	(0.0)
近親者の死	1	(0.6)	0	(0.0)
疾患進行	0	(0.0)	2	(1.2)
敗血症	0	(0.0)	2	(1.2)

表 2.7.4-30　RIN-PH-201 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(1.2)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
慢性右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
急性肺性心	0	(0.0)	1	(0.6)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.6)
下痢	0	(0.0)	1	(0.6)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)
気管支拡張症	0	(0.0)	1	(0.6)
気胸	0	(0.0)	1	(0.6)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚新生物切除	0	(0.0)	1	(0.6)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.9 より作成

2.7.4.2.1.5.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における重度の有害事象を表 2.7.4-31 に、副作用を表 2.7.4-32 に示した。

重度の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 45.4%（54/119 例）および 50.4%（61/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重度の有害事象は、急性呼吸不全（10 例、14 例）、肺炎（8 例、7 例）、呼吸不全（5 例、5 例）、間質性肺疾患（5 例、4 例）、右室不全、敗血症（各 5 例、3 例）、呼吸困難（4 例、4 例）、血液量増加症、肺高血圧症（各 4 例、3 例）、うっ血性心不全、急性腎障害（各 3 例、2 例）、転倒（3 例、0 例）、失神（2 例、4 例）、低酸素症、気腫合併肺線維症（各 2 例、1 例）、貧血、心肺停止、悪心、浮動性めまい、慢性閉塞性肺疾患（各 2 例、0 例）、心停止（1 例、6 例）、尿路感染、特発性肺線維症（各 1 例、3 例）、疲労、インフルエンザ、敗血症性ショック、頭痛、脳血管発作、低血圧（各 1 例、2 例）、慢性呼吸不全（0 例、4 例）、呼吸窮迫（0 例、2 例）であった。

重度の副作用の発現率はそれぞれ 8.4%（10/119 例）および 17.4%（21/121 例）であり、呼吸困難（2 例、3 例）、急性呼吸不全（2 例、2 例）、浮動性めまい（2 例、0 例）、疲労、脳血管発作、硬膜下血腫（各 1 例、1 例）、転倒、低酸素症、悪心、頭痛、非心臓性胸痛、副鼻腔炎、4 分の 1 盲（各 1 例、0 例）、血液量増加症（0 例、2 例）、肺炎、呼吸不全、間質性肺疾患、肺高血圧症、うっ血性心不全、失神、低血圧、気胸、頻脈、食道痛、死亡、インフルエンザ性肺炎、体重減少、咳嗽、咽喉刺激感、気縦隔症、肺嚢胞、換気血流不均等、皮下気腫（各 0 例、1 例）が認められた。重度の副作用の重篤度は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の急性呼吸不全（2 例）、呼吸困難、脳血管発作、硬膜下血腫、低酸素症、非心臓性胸痛（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、血液量増加症（各 2 例）、呼吸困難、脳血管発作、硬膜下血腫、肺炎、呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、失神、低血圧、気胸、頻脈、死亡、インフルエンザ性肺炎、気縦隔症、肺嚢胞、皮下気腫（各 1 例）が重篤、その他の事象が非重篤であった。転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、間質性肺疾患、うっ血性心不全、死亡（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の脳血管発作（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の硬膜下血腫、呼吸不全、気胸、気縦隔症、肺嚢胞（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の浮動性めまい（2 例）、疲労、悪心、頭痛、4 分の 1 盲（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸困難、疲労、血液量増加症、肺高血圧症、頻脈（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。このほか、RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された 2 例のうち、1 例に重度の副作用（無力症）が認められた。無力症は非重篤で、転帰は回復であった。

表 2.7.4-31 RIN-PH-202 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	54	(45.4)	61	(50.4)	117	(48.3)
急性呼吸不全	10	(8.4)	14	(11.6)	24	(9.9)
肺炎	8	(6.7)	7	(5.8)	16	(6.6)
呼吸不全	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
間質性肺疾患	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
右室不全	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
敗血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
呼吸困難	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
血液量増加症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
肺高血圧症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
うっ血性心不全	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
急性腎障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
転倒	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
失神	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
低酸素症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
気腫合併肺線維症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
貧血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心肺停止	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
悪心	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
浮動性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
尿路感染	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
特発性肺線維症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
疲労	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症性ショック	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
頭痛	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
脳血管発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
低血圧	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(1.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
徐脈	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
胸痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
体調不良	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
COVID-19 肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
高カリウム血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
背部痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気胸	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
心房細動	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
腸間膜リンパ節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心房粗動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無脈性電気活動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
洞結節機能不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
白内障	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痔出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.4-31 RIN-PH-202 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
出血性腸憩室	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嵌頓臍ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疾患進行	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
憩室炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
フルニエ壊疽	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メタニューモウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
壊死性筋膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺敗血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
関節痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺扁平上皮癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
塞栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎結石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間擦疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心耳閉鎖	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性呼吸不全	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
呼吸窮迫	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
失血性貧血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
免疫性血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
下部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
COVID-19	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

表 2.7.4-31 RIN-PH-202 試験における重度の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
栄養障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
軟骨肉腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
慢性骨髄性白血病	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
平衡障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺線維症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失声症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
特発性間質性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
自然気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸停止	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.9 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

表 2.7.4-32　RIN-PH-202 試験における重度の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	10	(8.4)	21	(17.4)	32	(13.2)
呼吸困難	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
急性呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
浮動性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
疲労	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
脳血管発作	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
転倒	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低酸素症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失神	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.9 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象

MD-711 の投与経路に基づき、有害事象を局所性事象と全身性事象に大別し、注目すべき有害事象とした。さらに、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象、甲状腺機能亢進事象）[1)]も注目すべき有害事象とした。

2.7.4.2.1.6.1 局所性事象

局所性事象は、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、または 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。また、局所性事象を刺激関連事象群、出血関連事象群、その他の局所性事象の 3 つに大別し、事象群別に集計した。刺激関連事象群は、PT（基本語）に「刺激」、「痛」または「不快感」を含む事象、出血関連事象群は、SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する事象と定義した。

2.7.4.2.1.6.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における局所性事象の有害事象を表 2.7.4-33 に、副作用を表 2.7.4-34 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で局所性事象の有害事象の発現率は 60.0%（12/20 例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群が 10.0%（2/20 例）、出血関連事象群が 10.0%（2/20 例）、その他の局所性事象が 50.0%（10/20 例）であった。発現率が 10%（2 例）以上の局所性事象の有害事象は、咳嗽（50.0%［10/20 例］）、鼻出血、呼吸困難（各 10.0%［2/20 例］）であった。

全体（主要期、継続期 I）で局所性事象の副作用の発現率は 55.0%（11/20 例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群が 5.0%（1/20 例）、出血関連事象群が 0.0%（0/20 例）、その他の局所性事象が 50.0%（10/20 例）であった。発現率が 10%（2 例）以上の局所性事象の副作用は、咳嗽（50.0%［10/20 例］）であった。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な局所性事象の有害事象および重度の局所性事象の有害事象は認められなかった。

全体（主要期、継続期 I）で投与中止に至った局所性事象の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、呼吸困難（2 例）、咳嗽（1 例）が認められた。投与中止に至った局所性事象の副作用の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、呼吸困難、咳嗽（各 1 例）が認められた（2.7.4.2.1.5.1.1 項参照）。

局所性事象の副作用の転帰は、咳嗽（7 例）、咽喉刺激感（1 例）が未回復（投与継続中）[a]、その他の事象が回復であった。

a：咳嗽の 7 例中 1 例は継続期 II 投与中止例（中止理由：有害事象［うっ血性心不全］）であり、投与中止後に MD-711 の市販製剤（トレプロスト吸入液 1.74mg）を投与開始し、咳嗽が持続したことから、未回復と判断された。なお、うっ血性心不全は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）。

表 2.7.4-33　MD711201 試験における局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(55.0)	4	(22.2)	12	(60.0)
刺激関連事象群	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
出血関連事象群	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
鼻出血	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
その他の局所性事象	10	(50.0)	2	(11.1)	10	(50.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
呼吸困難	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
鼻漏	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
口内炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.2(1)を改変

表 2.7.4-34　MD711201 試験における局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(55.0)	1	(5.6)	11	(55.0)
刺激関連事象群	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
その他の局所性事象	10	(50.0)	1	(5.6)	10	(50.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	10	(50.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.2(2)を改変

2.7.4.2.1.6.1.1.1　発現時期別の分析

MD711201 試験における局所性事象の有害事象の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-35 に、副作用の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-36 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、投与 8 週以内、8 週超 16 週以内、16 週超 24 週以内、24 週超 52 週以内および 52 週超（以下同順）でそれぞれ 55.0%（11/20 例）、0.0%（0/19 例）、0.0%（0/18 例）、5.6%（1/18 例）および 0.0%（0/8 例）であった。

局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 55.0%（11/20 例）、0.0%（0/19 例）、0.0%（0/18 例）、0.0%（0/18 例）および 0.0%（0/8 例）であり、投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。また、発現率が 10%（2 例）以上の局所性事象の副作用（咳嗽）の発現率はそれぞれ 50.0%（10/20 例）、0.0%（0/19 例）、0.0%（0/18 例）、0.0%（0/18 例）および 0.0%（0/8 例）であり、投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-35 MD711201 試験における局所性事象の有害事象の発現時期別の集計結果
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(55.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。
a：治験薬の投与期間以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.5(1)を改変

表 2.7.4-36 MD711201 試験における局所性事象の副作用の発現時期別の集計結果
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(55.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	10	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。
a：治験薬の投与期間以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.5(2)を改変

2.7.4.2.1.6.1.1.2 発現時の 1 回投与量別の分析

MD711201 試験における局所性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-37 に、副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-38 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で局所性事象の有害事象の発現率は、0～3 吸入、4～6 吸入、7～9 吸入および 10～12 吸入（以下同順）でそれぞれ 25.0%（5/20 例）、25.0%（5/20 例）、5.3%（1/19 例）および 29.4%（5/17 例）であった。

全体（主要期、継続期 I）で局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 25.0%（5/20 例）、20.0%（4/20 例）、5.3%（1/19 例）および 11.8%（2/17 例）であり、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。また、発現率が 10%（2 例）以上の局所性事象の副作用（咳嗽）の発現率はそれぞれ 20.0%（4/20 例）、20.0%（4/20 例）、5.3%（1/19 例）および 5.9%（1/17 例）であり、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-37 MD711201 試験における局所性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期								継続期 I								全体							
	0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]		0-3 吸入 (18 例)[a]		4-6 吸入 (18 例)[a]		7-9 吸入 (18 例)[a]		10-12 吸入 (16 例)[a]		0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(25.0)	5	(25.0)	1	(5.3)	2	(11.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(25.0)	5	(25.0)	5	(25.0)	1	(5.3)	5	(29.4)
咳嗽	4	(20.0)	4	(20.0)	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	1	(5.3)	1	(5.9)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。
a：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE021(1)を改変

表 2.7.4-38 MD711201 試験における局所性事象の副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期								継続期 I								全体							
	0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]		0-3 吸入 (18 例)[a]		4-6 吸入 (18 例)[a]		7-9 吸入 (18 例)[a]		10-12 吸入 (16 例)[a]		0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(25.0)	4	(20.0)	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	5	(25.0)	4	(20.0)	1	(5.3)	2	(11.8)
咳嗽	4	(20.0)	4	(20.0)	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	1	(5.3)	1	(5.9)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。
a：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE021(2)を改変

2.7.4.2.1.6.1.1.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析

MD711201 試験における局所性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-39 に、副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-40 に示した。治験薬の 1 回投与量を主要期完了後に増量した被験者は 1 例のみであり、当該被験者に継続期 I で局所性事象の有害事象は認められなかったことから、本分析は主要期を対象とした。

局所性事象の有害事象の発現率は、初回増量前、増量 2 日目、増量 3 日目、増量 4 日目、増量 5 日目、増量 6 日目、増量 7 日目および増量 8 日目以降（以下同順）でそれぞれ 20.0%（4/20 例）、5.0%（1/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、5.0%（1/20 例）および 10.0%（2/20 例）であった。

局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 20.0%（4/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、5.0%（1/20 例）および 5.0%（1/20 例）であり、治験薬の増量と局所性事象の副作用の発現に一定の傾向は認められなかった。また、発現率が 10%（2 例）以上の局所性事象の副作用（咳嗽）の発現率はそれぞれ 15.0%（3/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、5.0%（1/20 例）および 5.0%（1/20 例）であり、治験薬の増量と咳嗽の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-39 MD711201 試験における局所性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	初回増量前	増量から発現までの日数[a]															
		不明[b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(20 例)	(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	4	(20.0)	5	(25.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(10.0)
咳嗽	3	(15.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者が複数回増量している場合、有害事象発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：有害事象発現日 - 直前の増量日 ＋1
b：増量日当日に発現しており、有害事象と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE022(1)を改変

表 2.7.4-40 MD711201 試験における局所性事象の副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	初回増量前	増量から発現までの日数[a]															
		不明[b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(20 例)	(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	4	(20.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)
咳嗽	3	(15.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者が複数回増量している場合、副作用発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：副作用発現日 - 直前の増量日 ＋1
b：増量日当日に発現しており、副作用と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE022(2)を改変

2.7.4.2.1.6.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象を表 2.7.4-41 に、副作用を表 2.7.4-42 に示した。また、重篤な局所性事象の有害事象を表 2.7.4-43 に、投与中止に至った局所性事象の有害事象を表 2.7.4-44 に、重度の局所性事象の有害事象を表 2.7.4-45 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 76.1%（124/163 例）および 63.8%（104/163 例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ 24.5%（40/163 例）および 8.0%（13/163 例）、出血関連事象群がそれぞれ 8.6%（14/163 例）および 4.3%（7/163 例）、その他の局所性事象がそれぞれ 72.4%（118/163 例）および 62.0%（101/163 例）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の局所性事象の有害事象は、咳嗽（43.6%［71/163 例］、33.1%［54/163 例］）、呼吸困難（25.2%［41/163 例］、31.3%［51/163 例］）、咽喉刺激感（12.3%［20/163 例］、3.7%［6/163 例］）、口腔咽頭痛（11.0%［18/163 例］、2.5%［4/163 例］）であった。

局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 63.2%（103/163 例）および 41.7%（68/163 例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ 21.5%（35/163 例）および 5.5%（9/163 例）、出血関連事象群がそれぞれ 5.5%（9/163 例）および 0.6%（1/163 例）、その他の局所性事象がそれぞれ 57.1%（93/163 例）および 40.5%（66/163 例）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の局所性事象の副作用は、咳嗽（41.1%［67/163 例］、27.6%［45/163 例］）、呼吸困難（16.6%［27/163 例］、16.0%［26/163 例］）、咽喉刺激感（12.3%［20/163 例］、3.1%［5/163 例］）であった。

重篤な局所性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 12.9%（21/163 例）および 14.7%（24/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な局所性事象の有害事象は、急性呼吸不全（4 例、5 例）、呼吸困難（3 例、7 例）、間質性肺疾患（3 例、2 例）、呼吸不全（2 例、5 例）、慢性閉塞性肺疾患（2 例、2 例）、慢性呼吸不全（2 例、0 例）、特発性肺線維症（1 例、4 例）であった。重篤な局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 4.3%（7/163 例）および 3.1%（5/163 例）であり、急性呼吸不全（2 例、0 例）、特発性肺線維症（1 例、1 例）、喀血、低酸素症、気胸、肺高血圧症、肺水腫（各 1 例、0 例）、呼吸不全（0 例、3 例）、呼吸困難、間質性肺疾患（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な局所性事象の副作用の転帰は、MD-711 群の特発性肺線維症（1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の肺高血圧症、低酸素症（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全、特発性肺線維症（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

投与中止に至った局所性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 11.7%（19/163 例）および 9.2%（15/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った局所性事象の有害事象は、呼吸困難（7 例、4 例）、咳嗽（6 例、1 例）、急性呼吸不全（2 例、0 例）、特発性肺線維症、呼吸不全（各 1 例、3 例）であった。投与中止に至った局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 10.4%（17/163 例）および 4.3%（7/163 例）であり、呼吸困難（7 例、2 例）、咳嗽（6 例、1 例）、急性呼吸不全（2 例、0 例）、低酸素症、特発性肺線維症（各 1 例、1 例）、気

管支拡張症、息詰まり、喀血、気胸（各 1 例、0 例）、呼吸不全（0 例、2 例）、気管支痙攣（0 例、1 例）が認められた。投与中止に至った局所性事象の副作用の転帰は、MD-711 群の特発性肺線維症（1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の呼吸困難（4 例）、咳嗽（2 例）、低酸素症（1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、呼吸不全、低酸素症、特発性肺線維症（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。

重度の局所性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 11.0%（18/163 例）および 14.1%（23/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重度の局所性事象の有害事象は、急性呼吸不全（4 例、5 例）、間質性肺疾患（3 例、1 例）、呼吸困難（2 例、9 例）、呼吸不全（2 例、3 例）、咳嗽（2 例、1 例）、特発性肺線維症（1 例、3 例）であった。重度の局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 4.3%（7/163 例）および 3.1%（5/163 例）であり、急性呼吸不全（2 例、0 例）、咳嗽、特発性肺線維症（各 1 例、1 例）、低酸素症、肺高血圧症、肺水腫（各 1 例、0 例）、呼吸困難（0 例、3 例）、呼吸不全（0 例、1 例）が認められた。重度の局所性事象の副作用の転帰は、MD-711 群の特発性肺線維症（1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）が死亡、MD-711 群の肺高血圧症、低酸素症（各 1 例）、プラセボ群の呼吸困難（2 例）、特発性肺線維症（1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.7.4-41 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	124	(76.1)	104	(63.8)
刺激関連事象群	40	(24.5)	13	(8.0)
咽喉刺激感	20	(12.3)	6	(3.7)
口腔咽頭痛	18	(11.0)	4	(2.5)
出血関連事象群	14	(8.6)	7	(4.3)
鼻出血	9	(5.5)	7	(4.3)
喀血	7	(4.3)	0	(0.0)
その他の局所性事象	118	(72.4)	101	(62.0)
咳嗽	71	(43.6)	54	(33.1)
呼吸困難	41	(25.2)	51	(31.3)
鼻漏	8	(4.9)	4	(2.5)
湿性咳嗽	7	(4.3)	5	(3.1)
低酸素症	6	(3.7)	7	(4.3)
鼻閉	6	(3.7)	3	(1.8)
急性呼吸不全	5	(3.1)	5	(3.1)
労作性呼吸困難	5	(3.1)	3	(1.8)
間質性肺疾患	5	(3.1)	2	(1.2)
肺うっ血	4	(2.5)	3	(1.8)
副鼻腔うっ血	4	(2.5)	0	(0.0)
呼吸不全	2	(1.2)	6	(3.7)
上気道咳症候群	2	(1.2)	4	(2.5)
特発性肺線維症	1	(0.6)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(1)を改変

表 2.7.4-42 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	103	(63.2)	68	(41.7)
刺激関連事象群	35	(21.5)	9	(5.5)
咽喉刺激感	20	(12.3)	5	(3.1)
口腔咽頭痛	13	(8.0)	3	(1.8)
出血関連事象群	9	(5.5)	1	(0.6)
鼻出血	5	(3.1)	1	(0.6)
喀血	5	(3.1)	0	(0.0)
その他の局所性事象	93	(57.1)	66	(40.5)
咳嗽	67	(41.1)	45	(27.6)
呼吸困難	27	(16.6)	26	(16.0)
低酸素症	5	(3.1)	6	(3.7)
湿性咳嗽	5	(3.1)	3	(1.8)
呼吸不全	0	(0.0)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(2)を改変

表 2.7.4-43 RIN-PH-201 試験における重篤な局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	21	(12.9)	24	(14.7)
急性呼吸不全	4	(2.5)	5	(3.1)
呼吸困難	3	(1.8)	7	(4.3)
間質性肺疾患	3	(1.8)	2	(1.2)
呼吸不全	2	(1.2)	5	(3.1)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.2)	2	(1.2)
慢性呼吸不全	2	(1.2)	0	(0.0)
特発性肺線維症	1	(0.6)	4	(2.5)
気胸	1	(0.6)	1	(0.6)
肺高血圧症	1	(0.6)	1	(0.6)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.6)	0	(0.0)
肺水腫	1	(0.6)	0	(0.0)
気腫合併肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.6)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE032(1)を改変

表 2.7.4-44 RIN-PH-201 試験における投与中止に至った局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	19	(11.7)	15	(9.2)
呼吸困難	7	(4.3)	4	(2.5)
咳嗽	6	(3.7)	1	(0.6)
急性呼吸不全	2	(1.2)	0	(0.0)
特発性肺線維症	1	(0.6)	3	(1.8)
呼吸不全	1	(0.6)	3	(1.8)
低酸素症	1	(0.6)	1	(0.6)
間質性肺疾患	1	(0.6)	1	(0.6)
気管支拡張症	1	(0.6)	0	(0.0)
息詰まり	1	(0.6)	0	(0.0)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)
気胸	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.6)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)
肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.6)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE034(1)を改変

表 2.7.4-45 RIN-PH-201 試験における重度の局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	18	(11.0)	23	(14.1)
急性呼吸不全	4	(2.5)	5	(3.1)
間質性肺疾患	3	(1.8)	1	(0.6)
呼吸困難	2	(1.2)	9	(5.5)
呼吸不全	2	(1.2)	3	(1.8)
咳嗽	2	(1.2)	1	(0.6)
特発性肺線維症	1	(0.6)	3	(1.8)
肺高血圧症	1	(0.6)	1	(0.6)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
慢性呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.6)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)
肺水腫	1	(0.6)	0	(0.0)
気腫合併肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.6)
気管支拡張症	0	(0.0)	1	(0.6)
気胸	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE033(1)を改変

2.7.4.2.1.6.1.2.1 発現時期別の分析

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-46 に、副作用の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-47 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、投与 8 週以内および 8 週超（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 67.5%（110/163 例）および 6.7%（9/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 52.8%（86/163 例）および 12.3%（17/138 例）であった。

局所性事象の副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 58.9%（96/163 例）および 2.2%（3/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 36.2%（59/163 例）および 5.8%（8/138 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、投与 8 週以内における発現率が投与 8 週超と比較して高値であった。また、いずれかの群で発現率が 10%以上の局所性事象の副作用（咳嗽、呼吸困難、咽喉刺激感）の発現率は、咳嗽が MD-711 群でそれぞれ 38.0%（62/163 例）および 2.2%（3/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 23.9%（39/163 例）、3.6%（5/138 例）、呼吸困難が MD-711 群でそれぞれ 13.5%（22/163 例）および 3.7%（5/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 14.1%（23/163 例）および 2.2%（3/138 例）、咽喉刺激感が MD-711 群でそれぞれ 9.8%（16/163 例）および 3.0%（4/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 2.5%（4/163 例）および 0.7%（1/138 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、いずれの事象についても、投与 8 週以内における発現率が投与 8 週超と比較して高値であった。

表 2.7.4-46 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群						プラセボ群					
	～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (134 例)[b]		不明[a] (163 例)		～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (138 例)[b]		不明[a] (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	110	(67.5)	9	(6.7)	5	(3.1)	86	(52.8)	17	(12.3)	1	(0.6)
咳嗽	65	(39.9)	4	(3.0)	2	(1.2)	46	(28.2)	7	(5.1)	1	(0.6)
呼吸困難	28	(17.2)	13	(9.7)	0	(0.0)	35	(21.5)	16	(11.6)	0	(0.0)
咽喉刺激感	16	(9.8)	4	(3.0)	0	(0.0)	5	(3.1)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	12	(7.4)	5	(3.7)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)
鼻出血	6	(3.7)	2	(1.5)	1	(0.6)	6	(3.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
鼻漏	5	(3.1)	0	(0.0)	3	(1.8)	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿性咳嗽	5	(3.1)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
喀血	7	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	5	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	5	(3.1)	2	(1.4)	0	(0.0)
鼻閉	4	(2.5)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)
急性呼吸不全	3	(1.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	5	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺うっ血	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.8)	3	(2.2)	0	(0.0)
上気道咳症候群	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
特発性肺線維症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。
a：発現日が部分日付または不明な事象
b：治験薬の投与期間以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(1)および TAE035(1)より作成

表 2.7.4-47 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群						プラセボ群					
	～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (134 例)[b]		不明[a] (163 例)		～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (138 例)[b]		不明[a] (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	96	(58.9)	3	(2.2)	4	(2.5)	59	(36.2)	8	(5.8)	1	(0.6)
咳嗽	62	(38.0)	3	(2.2)	2	(1.2)	39	(23.9)	5	(3.6)	1	(0.6)
呼吸困難	22	(13.5)	5	(3.7)	0	(0.0)	23	(14.1)	3	(2.2)	0	(0.0)
咽喉刺激感	16	(9.8)	4	(3.0)	0	(0.0)	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	10	(6.1)	2	(1.5)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)
低酸素症	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	5	(3.1)	1	(0.7)	0	(0.0)
湿性咳嗽	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	3	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
喀血	5	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。
a：発現日が部分日付または不明な事象
b：治験薬の投与期間以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(2)および TAE035(2)より作成

2.7.4.2.1.6.1.2.2 発現時の 1 回投与量別の分析

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-48 に、副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-49 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、0～3 吸入、4～6 吸入、7～9 吸入および 10～12 吸入（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 34.4%（56/163 例）、27.8%（44/158 例）、36.4%（51/140 例）および 32.2%（29/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 17.2%（28/163 例）、23.2%（36/155 例）、24.7%（37/150 例）および 37.2%（42/113 例）であった。

局所性事象の副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 31.3%（51/163 例）、22.2%（35/158 例）、22.1%（31/140 例）および 21.1%（19/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 13.5%（22/163 例）、17.4%（27/155 例）、17.3%（26/150 例）および 15.0%（17/113 例）であり、MD-711 群では、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。また、いずれかの群で発現率が 10%以上の局所性事象の副作用（咳嗽、呼吸困難、咽喉刺激感）の発現率は、咳嗽が MD-711 群でそれぞれ 21.5%（35/163 例）、13.3%（21/158 例）、5.7%（8/140 例）および 5.6%（5/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 8.6%（14/163 例）、6.5%（10/155 例）、9.3%（14/150 例）および 7.1%（8/113 例）、呼吸困難が MD-711 群でそれぞれ 3.1%（5/163 例）、5.7%（9/158 例）、7.1%（10/140 例）および 4.4%（4/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 2.5%（4/163 例）、5.2%（8/155 例）、6.0%（9/150 例）および 6.2%（7/113 例）、咽喉刺激感が MD-711 群でそれぞれ 6.1%（10/163 例）、2.5%（4/158 例）、2.9%（4/140 例）および 2.2%（2/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 0.6%（1/163 例）、1.3%（2/155 例）、0.7%（1/150 例）および 0.9%（1/113 例）であり、MD-711 群では、いずれの事象についても、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-48 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群										プラセボ群									
	0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (158 例)[b]		7-9 吸入 (140 例)[b]		10-12 吸入 (90 例)[b]		12 吸入超[a] (1 例)[b]		0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (155 例)[b]		7-9 吸入 (150 例)[b]		10-12 吸入 (113 例)[b]		12 吸入超[a] (2 例)[b]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	56	(34.4)	44	(27.8)	51	(36.4)	29	(32.2)	1	(100.0)	28	(17.2)	36	(23.2)	37	(24.7)	42	(37.2)	0	(0.0)
咳嗽	35	(21.5)	22	(13.9)	10	(7.1)	5	(5.6)	0	(0.0)	14	(8.6)	13	(8.4)	17	(11.3)	11	(9.7)	0	(0.0)
呼吸困難	6	(3.7)	11	(7.0)	17	(12.1)	8	(8.9)	1	(100.0)	7	(4.3)	11	(7.1)	14	(9.3)	21	(18.6)	0	(0.0)
咽喉刺激感	10	(6.1)	4	(2.5)	4	(2.9)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.9)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	8	(4.9)	3	(1.9)	3	(2.1)	4	(4.4)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
鼻出血	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.9)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(2.7)	0	(0.0)
鼻漏	3	(1.8)	2	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
湿性咳嗽	4	(2.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(3.6)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	4	(2.5)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(2.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
鼻閉	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.8)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺うっ血	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.8)	0	(0.0)
上気道咳症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
特発性肺線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)

発現時の 1 回投与量を特定できない有害事象および最終投与日よりも後に発現した有害事象を除く。
同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。
a：RIN-PH-201 試験で規定した最大 1 回投与量は 12 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当
b：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(1)および TAE036(1)より作成

表 2.7.4-49　RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群										プラセボ群									
	0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (158 例)[b]		7-9 吸入 (140 例)[b]		10-12 吸入 (90 例)[b]		12 吸入超[a] (1 例)[b]		0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (155 例)[b]		7-9 吸入 (150 例)[b]		10-12 吸入 (113 例)[b]		12 吸入超[a] (2 例)[b]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	51	(31.3)	35	(22.2)	31	(22.1)	19	(21.1)	0	(0.0)	22	(13.5)	27	(17.4)	26	(17.3)	17	(15.0)	0	(0.0)
咳嗽	35	(21.5)	21	(13.3)	8	(5.7)	5	(5.6)	0	(0.0)	14	(8.6)	10	(6.5)	14	(9.3)	8	(7.1)	0	(0.0)
呼吸困難	5	(3.1)	9	(5.7)	10	(7.1)	4	(4.4)	0	(0.0)	4	(2.5)	8	(5.2)	9	(6.0)	7	(6.2)	0	(0.0)
咽喉刺激感	10	(6.1)	4	(2.5)	4	(2.9)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	7	(4.3)	2	(1.3)	1	(0.7)	3	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
低酸素症	3	(1.8)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿性咳嗽	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
鼻出血	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)

発現時の 1 回投与量を特定できない副作用および最終投与日よりも後に発現した副作用を除く。
同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。
a：RIN-PH-201 試験で規定した最大 1 回投与量は 12 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当
b：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(2)および TAE036(2)より作成

2.7.4.2.1.6.1.2.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-50 に、副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-51 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、初回増量前、増量 2 日目、増量 3 日目、増量 4 日目、増量 5 日目、増量 6 日目、増量 7 日目および増量 8 日目以降（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 31.3%（51/163 例）、10.4%（17/163 例）、11.7%（19/163 例）、5.5%（9/163 例）、3.7%（6/163 例）、4.3%（7/163 例）、4.9%（8/163 例）および 33.7%（55/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 14.1%（23/163 例）、14.1%（23/163 例）、6.7%（11/163 例）、4.3%（7/163 例）、2.5%（4/163 例）、3.1%（5/163 例）、2.5%（4/163 例）および 31.9%（52/163 例）であった。

局所性事象の副作用の発現率は MD-711 群でそれぞれ 28.2%（46/163 例）、7.4%（12/163 例）、11.0%（18/163 例）、3.7%（6/163 例）、3.1%（5/163 例）、3.1%（5/163 例）、2.5%（4/163 例）および 16.6%（27/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 11.7%（19/163 例）、8.0%（13/163 例）、4.9%（8/163 例）、3.1%（5/163 例）、2.5%（4/163 例）、2.5%（4/163 例）、1.8%（3/163 例）および 12.3%（20/163 例）であり、MD-711 群では、初回増量前の発現率が最も高く、治験薬の増量と局所性事象の副作用の発現に一定の傾向は認められなかった。また、発現率が 10%以上の局所性事象の副作用（咳嗽、呼吸困難、咽喉刺激感）の発現率は、咳嗽が MD-711 群でそれぞれ 19.6%（32/163 例）、4.3%（7/163 例）、3.1%（5/163 例）、1.2%（2/163 例）、1.8%（3/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）および 3.1%（5/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 8.0%（13/163 例）、3.1%（5/163 例）、2.5%（4/163 例）、1.8%（3/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）および 5.5%（9/163 例）、呼吸困難が MD-711 群でそれぞれ 2.5%（4/163 例）、2.5%（4/163 例）、3.7%（6/163 例）、2.5%（4/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.6%（1/163 例）および 4.3%（7/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 1.8%（3/163 例）、3.1%（5/163 例）、2.5%（4/163 例）、0.0%（0/163 例）、1.2%（2/163 例）、1.2%（2/163 例）、0.6%（1/163 例）および 4.9%（8/163 例）、咽喉刺激感が MD-711 群でそれぞれ 6.1%（10/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.6%（1/163 例）および 1.8%（3/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）および 0.6%（1/163 例）であり、MD-711 群では、治験薬の増量と咳嗽、咽喉刺激感および呼吸困難の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-50 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群																	
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]															
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	51	(31.3)	27	(16.6)	17	(10.4)	19	(11.7)	9	(5.5)	6	(3.7)	7	(4.3)	8	(4.9)	55	(33.7)
咳嗽	32	(19.6)	14	(8.6)	7	(4.3)	5	(3.1)	2	(1.2)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	8	(4.9)
呼吸困難	5	(3.1)	3	(1.8)	5	(3.1)	6	(3.7)	5	(3.1)	0	(0.0)	3	(1.8)	3	(1.8)	14	(8.6)
咽喉刺激感	10	(6.1)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)
口腔咽頭痛	6	(3.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	6	(3.7)
鼻出血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)
鼻漏	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿性咳嗽	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
低酸素症	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
間質性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)
副鼻腔うっ血	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
呼吸不全	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
上気道咳症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
特発性肺線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

表 2.7.4-50 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	プラセボ群																	
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]															
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	23	(14.1)	20	(12.3)	23	(14.1)	11	(6.7)	7	(4.3)	4	(2.5)	5	(3.1)	4	(2.5)	52	(31.9)
咳嗽	13	(8.0)	11	(6.7)	8	(4.9)	4	(2.5)	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	14	(8.6)
呼吸困難	4	(2.5)	4	(2.5)	7	(4.3)	4	(2.5)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	29	(17.8)
咽喉刺激感	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
口腔咽頭痛	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻出血	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)
鼻漏	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)
鼻閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
上気道咳症候群	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
特発性肺線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)

増量から発現までの日数を特定できない有害事象を除く。
同一被験者が複数回増量している場合、有害事象発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：有害事象発現日 - 直前の増量日+ 1
b：増量日当日に発現しており、有害事象と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(1)および TAE037(1)より作成

表 2.7.4-51 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群																			
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]																	
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	46	(28.2)	24	(14.7)	12	(7.4)	18	(11.0)	6	(3.7)	5	(3.1)	5	(3.1)	4	(2.5)	27	(16.6)
咳嗽	32	(19.6)	12	(7.4)	7	(4.3)	5	(3.1)	2	(1.2)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(3.1)
呼吸困難	4	(2.5)	2	(1.2)	4	(2.5)	6	(3.7)	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	7	(4.3)
咽喉刺激感	10	(6.1)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)
口腔咽頭痛	5	(3.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)
低酸素症	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿性咳嗽	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
鼻出血	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
喀血	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-51 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	プラセボ群																			
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]																	
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降			
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)			
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)		
全体	19	(11.7)	15	(9.2)	13	(8.0)	8	(4.9)	5	(3.1)	4	(2.5)	4	(2.5)	3	(1.8)	20	(12.3)		
咳嗽	13	(8.0)	10	(6.1)	5	(3.1)	4	(2.5)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	9	(5.5)		
呼吸困難	3	(1.8)	3	(1.8)	5	(3.1)	4	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	8	(4.9)		
咽喉刺激感	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)		
口腔咽頭痛	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)		
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)		
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)		
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)		
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)		

増量から発現までの日数を特定できない副作用を除く。
同一被験者が複数回増量している場合、副作用発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：副作用発現日 - 直前の増量日 + 1
b：増量日当日に発現しており、副作用と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE031(2)および TAE037(2)より作成

2.7.4.2.1.6.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象を表 2.7.4-52 に、副作用を表 2.7.4-53 に示した。また、重篤な局所性事象の有害事象を表 2.7.4-54 に、副作用を表 2.7.4-55 に、投与中止に至った局所性事象の有害事象を表 2.7.4-56 に、副作用を表 2.7.4-57 に、重度の局所性事象の有害事象を表 2.7.4-58 に、副作用を表 2.7.4-59 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 68.1%（81/119 例）および 81.8%（99/121 例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ 10.9%（13/119 例）および 19.0%（23/121 例）、出血関連事象群がそれぞれ 7.6%（9/119 例）および 4.1%（5/121 例）、その他の局所性事象がそれぞれ 66.4%（79/119 例）および 78.5%（95/121 例）であった。いずれかの集団で発現率が 10%以上の局所性事象の有害事象は、呼吸困難（25.2%［30/119 例］、27.3%［33/121 例］）、咳嗽（18.5%［22/119 例］、35.5%［43/121 例］）、急性呼吸不全（13.4%［16/119 例］、11.6%［14/121 例］）、低酸素症（10.1%［12/119 例］、9.9%［12/121 例］）、湿性咳嗽（6.7%［8/119 例］、13.2%［16/121 例］）であった。

局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 31.1%（37/119 例）および 52.9%（64/121 例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ 5.9%（7/119 例）および 14.0%（17/121 例）、出血関連事象群がそれぞれ 3.4%（4/119 例）および 0.0%（0/121 例）、その他の局所性事象がそれぞれ 27.7%（33/119 例）および 47.1%（57/121 例）であった。いずれかの集団で発現率が 10%以上の局所性事象の副作用は、咳嗽（13.4%［16/119 例］、30.6%［37/121 例］）、呼吸困難（10.9%［13/119 例］、17.4%［21/121 例］）であった。

重篤な局所性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 33.6%（40/119 例）および 33.1%（40/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な局所性事象の有害事象は、急性呼吸不全（15 例、13 例）、呼吸不全（7 例、6 例）、肺高血圧症（6 例、0 例）、呼吸困難（5 例、2 例）、間質性肺疾患（4 例、4 例）、低酸素症（2 例、2 例）、慢性閉塞性肺疾患、労作性呼吸困難、肺塞栓症、気腫合併肺線維症（各 2 例、1 例）、特発性肺線維症（1 例、4 例）、慢性呼吸不全（0 例、4 例）、呼吸窮迫（0 例、2 例）であった。重篤な局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 5.0%（6/119 例）および 5.0%（6/121 例）であり、急性呼吸不全（2 例、2 例）、呼吸困難（2 例、1 例）、鼻出血、低酸素症（各 1 例、0 例）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、気胸、呼吸不全、気縦隔症、肺嚢胞（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な局所性事象の副作用の転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、間質性肺疾患（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸不全、気胸、肺嚢胞、気縦隔症（各 1 例）が回復したが後遺症あり、その他の事象が回復であった。

投与中止に至った局所性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 10.1%（12/119 例）および 18.2%（22/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた投与中止に至った局所性事象の有害事象は、呼吸困難（3 例、4 例）、間質性肺疾患、呼吸不全（各 2 例、2 例）、低酸素症（1 例、4 例）、特発性肺線維症（1 例、3 例）、急性呼吸不全（1 例、2 例）、咳嗽（0 例、3 例）

であった。投与中止に至った局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 2.5%（3/119 例）および 9.9%（12/121 例）であり、呼吸困難（2 例、3 例）、低酸素症（1 例、3 例）、咳嗽（0 例、2 例）、慢性気管支炎、気管支痙攣、間質性肺疾患、気胸、湿性咳嗽、呼吸不全、気縦隔症、肺嚢胞、換気血流不均等（各 0 例、1 例）であった。投与中止に至った局所性事象の副作用の転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の間質性肺疾患（1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸不全、肺嚢胞、気縦隔症、気胸（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の呼吸困難（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の低酸素症（3 例）、呼吸困難（2 例）、慢性気管支炎、湿性咳嗽（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

重度の局所性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 26.9%（32/119 例）および 34.7%（42/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重度の局所性事象の有害事象は、急性呼吸不全（10 例、14 例）、呼吸不全（5 例、5 例）、間質性肺疾患（5 例、4 例）、呼吸困難（4 例、4 例）、肺高血圧症（4 例、3 例）、低酸素症、気腫合併肺線維症（各 2 例、1 例）、慢性閉塞性肺疾患（2 例、0 例）、特発性肺線維症（1 例、3 例）、慢性呼吸不全（0 例、4 例）、呼吸窮迫（0 例、2 例）であった。重度の局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 4.2%（5/119 例）および 9.1%（11/121 例）であり、呼吸困難（2 例、3 例）、急性呼吸不全（2 例、2 例）、低酸素症（1 例、0 例）、咳嗽、間質性肺疾患、気胸、肺高血圧症、呼吸不全、咽喉刺激感、気縦隔症、肺嚢胞、換気血流不均等（0 例、1 例）が認められた。重度の局所性事象の副作用の転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の急性呼吸不全、間質性肺疾患（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸不全、気胸、気縦隔症、肺嚢胞（各 1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の呼吸困難、肺高血圧症（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.7.4-52 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例)		 プラセボ群 (121 例)		全体 (242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	81	(68.1)	99	(81.8)	181	(74.8)
刺激関連事象群	13	(10.9)	23	(19.0)	36	(14.9)
口腔咽頭痛	8	(6.7)	11	(9.1)	19	(7.9)
咽喉刺激感	4	(3.4)	12	(9.9)	16	(6.6)
出血関連事象群	9	(7.6)	5	(4.1)	14	(5.8)
鼻出血	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
喀血	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
その他の局所性事象	79	(66.4)	95	(78.5)	175	(72.3)
呼吸困難	30	(25.2)	33	(27.3)	63	(26.0)
咳嗽	22	(18.5)	43	(35.5)	65	(26.9)
急性呼吸不全	16	(13.4)	14	(11.6)	30	(12.4)
低酸素症	12	(10.1)	12	(9.9)	24	(9.9)
湿性咳嗽	8	(6.7)	16	(13.2)	25	(10.3)
間質性肺疾患	8	(6.7)	9	(7.4)	17	(7.0)
肺高血圧症	8	(6.7)	6	(5.0)	14	(5.8)
労作性呼吸困難	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
鼻閉	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
呼吸不全	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
喘鳴	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
鼻漏	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
慢性閉塞性肺疾患	4	(3.4)	2	(1.7)	7	(2.9)
気道うっ血	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
副鼻腔うっ血	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
特発性肺線維症	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
慢性呼吸不全	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
肺線維症	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
肺水腫	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE131(1)を改変

表 2.7.4-53 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例)		 プラセボ群 (121 例)		全体 (242 例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	37	(31.1)	64	(52.9)	101	(41.7)
刺激関連事象群	7	(5.9)	17	(14.0)	24	(9.9)
口腔咽頭痛	4	(3.4)	7	(5.8)	11	(4.5)
咽喉刺激感	3	(2.5)	10	(8.3)	13	(5.4)
出血関連事象群	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
鼻出血	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
その他の局所性事象	33	(27.7)	57	(47.1)	90	(37.2)
咳嗽	16	(13.4)	37	(30.6)	53	(21.9)
呼吸困難	13	(10.9)	21	(17.4)	34	(14.0)
低酸素症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
湿性咳嗽	1	(0.8)	10	(8.3)	11	(4.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE131(2)を改変

表 2.7.4-54 RIN-PH-202 試験における重篤な局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群 MD-711 群 (119 例)		 プラセボ群 (121 例)		全体 (242 例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	40	(33.6)	40	(33.1)	80	(33.1)
急性呼吸不全	15	(12.6)	13	(10.7)	28	(11.6)
呼吸不全	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
肺高血圧症	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.5)
呼吸困難	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
間質性肺疾患	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
低酸素症	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
労作性呼吸困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
肺塞栓症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
気腫合併肺線維症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
特発性肺線維症	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
鼻出血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気胸	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
喀血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性呼吸不全	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
呼吸窮迫	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
胸水	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
自然気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺線維症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸停止	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
特発性間質性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE132(1)を改変

表 2.7.4-55 RIN-PH-202 試験における重篤な局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	6	(5.0)	6	(5.0)	12	(5.0)
急性呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
呼吸困難	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
鼻出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低酸素症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE132(2)を改変

表 2.7.4-56 RIN-PH-202 試験における投与中止に至った局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	12	(10.1)	22	(18.2)	34	(14.0)
呼吸困難	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
間質性肺疾患	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
低酸素症	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
特発性肺線維症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
急性呼吸不全	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
肺高血圧症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気腫合併肺線維症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
慢性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE134(1)を改変

表 2.7.4-57 RIN-PH-202 試験における投与中止に至った局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	3	(2.5)	12	(9.9)	15	(6.2)
呼吸困難	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
低酸素症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
咳嗽	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
慢性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE134(2)を改変

表 2.7.4-58 RIN-PH-202 試験における重度の局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	32	(26.9)	42	(34.7)	74	(30.6)
急性呼吸不全	10	(8.4)	14	(11.6)	24	(9.9)
呼吸不全	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
間質性肺疾患	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
呼吸困難	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
肺高血圧症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
低酸素症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
気腫合併肺線維症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
慢性閉塞性肺疾患	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
特発性肺線維症	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
気胸	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
慢性呼吸不全	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
呼吸窮迫	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
失声症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
自然気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺線維症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸停止	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
特発性間質性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE133(1)を改変

表 2.7.4-59 RIN-PH-202 試験における重度の局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(4.2)	11	(9.1)	16	(6.6)
呼吸困難	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
急性呼吸不全	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
低酸素症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気縦隔症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
換気血流不均等	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE133(2)を改変

2.7.4.2.1.6.1.3.1 発現時期別の分析

RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-60 に、局所性事象の副作用の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-61 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、投与 12 週以内、12 週超 24 週以内、24 週超 36 週以内、36 週超 48 週以内、48 週超 60 週以内、60 週超 72 週以内、72 週超 84 週以内、84 週超 96 週以内および 96 週超（以下同順）において、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 36.1%（43/119 例）、13.3%（14/105 例）、3.2%（3/95 例）、4.5%（4/88/例）、5.0%（4/80 例）、1.4%（1/72 例）、5.9%（4/68 例）、1.9%（1/52 例）および 0.0%（0/44 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 63.6%（77/121 例）、4.5%（4/88 例）、5.4%（4/74 例）、7.5%（5/67 例）、3.4%（2/58 例）、2.0%（1/51 例）、2.1%（1/47 例）、2.5%（1/40 例）および 0.0%（0/37 例）であった。

局所性事象の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 18.5%（22/119 例）、8.6%（9/105 例）、3.2%（3/95 例）、1.1%（1/88/例）、0.0%（0/80 例）、0.0%（0/72 例）、0.0%（0/68 例）、1.9%（1/52 例）および 0.0%（0/44 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 47.9%（58/121 例）、1.1%（1/88 例）、0.0%（0/74 例）、1.5%（1/67 例）、0.0%（0/58 例）、0.0%（0/51 例）、0.0%（0/47 例）、5.0%（2/40 例）および 0.0%（0/37 例）であり、MD-711 の投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。また、いずれかの集団で発現率が 10%以上の局所性事象の副作用（咳嗽、呼吸困難）の発現率は、咳嗽が RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 7.6%（9/119 例）、2.9%（3/105 例）、1.1%（1/95 例）、0.0%（0/88/例）、0.0%（0/80 例）、0.0%（0/72 例）、0.0%（0/68 例）、1.9%（1/52 例）および 4.5%（2/44 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 28.1%（34/121

例）、0.0%（0/88 例）、2.7%（2/74 例）、0.0%（0/67 例）、0.0%（0/58 例）、0.0%（0/51 例）、0.0%（0/47 例）、0.0%（0/40 例）および 0.0%（0/37 例）、呼吸困難が RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 5.9%（7/119 例）、4.8%（5/105 例）、0.0%（0/95 例）、1.1%（1/88/例）、0.0%（0/80 例）、0.0%（0/72 例）、0.0%（0/68 例）、0.0%（0/52 例）および 0.0%（0/44 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 14.0%（17/121 例）、2.3%（2/88 例）、0.0%（0/74 例）、0.0%（0/67 例）、0.0%（0/58 例）、0.0%（0/51 例）、0.0%（0/47 例）、0.0%（0/40 例）および 2.7%（1/37 例）であり、いずれの事象についても、MD-711 の投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-60　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	～12 週 (119 例)[b]		12～24 週 (105 例)[b]		24～36 週 (95 例)[b]		36～48 週 (88 例)[b]		48～60 週 (80 例)[b]		60～72 週 (72 例)[b]		72～84 週 (68 例)[b]		84～96 週 (52 例)[b]		96 週～ (44 例)[b]		不明[a] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	43	(36.1)	14	(13.3)	3	(3.2)	4	(4.5)	4	(5.0)	1	(1.4)	4	(5.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	7	(5.9)
呼吸困難	12	(10.1)	7	(6.7)	1	(1.1)	3	(3.4)	2	(2.5)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
咳嗽	13	(10.9)	4	(3.8)	2	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)
急性呼吸不全	3	(2.5)	4	(3.8)	2	(2.1)	0	(0.0)	3	(3.8)	1	(1.4)	2	(2.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	6	(5.0)	1	(1.0)	4	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
湿性咳嗽	5	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
口腔咽頭痛	3	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.8)	1	(1.0)	2	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)
肺高血圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.9)	2	(3.8)	1	(2.3)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	4	(3.4)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻閉	4	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	2	(1.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喀血	2	(1.7)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喘鳴	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)
咽喉刺激感	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	2	(1.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
気道うっ血	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
副鼻腔うっ血	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
特発性肺線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-60　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	～12 週 (121 例)[b]		12～24 週 (88 例)[b]		24～36 週 (74 例)[b]		36～48 週 (67 例)[b]		48～60 週 (58 例)[b]		60～72 週 (51 例)[b]		72～84 週 (47 例)[b]		84～96 週 (40 例)[b]		96 週～ (37 例)[b]		不明[a] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	77	(63.6)	4	(4.5)	4	(5.4)	5	(7.5)	2	(3.4)	1	(2.0)	1	(2.1)	1	(2.5)	0	(0.0)	4	(3.3)
呼吸困難	23	(19.0)	4	(4.5)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(0.8)
咳嗽	36	(29.8)	0	(0.0)	4	(5.4)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
急性呼吸不全	4	(3.3)	3	(3.4)	3	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.1)	2	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	6	(5.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
湿性咳嗽	9	(7.4)	4	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(0.8)
口腔咽頭痛	9	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	3	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.7)	3	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺高血圧症	2	(1.7)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.7)	0	(0.0)
鼻閉	3	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(0.8)	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
喀血	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
喘鳴	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉刺激感	11	(9.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	3	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気道うっ血	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.8)	1	(1.1)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
特発性肺線維症	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性呼吸不全	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺線維症	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
肺水腫	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

a：発現日が部分日付または不明な事象

b：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE131(1)および TAE135(1)より作成

表 2.7.4-61　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	～12 週 (119 例)[b]		12～24 週 (105 例)[b]		24～36 週 (95 例)[b]		36～48 週 (88 例)[b]		48～60 週 (80 例)[b]		60～72 週 (72 例)[b]		72～84 週 (68 例)[b]		84～96 週 (52 例)[b]		96 週～ (44 例)[b]		不明[a] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	22	(18.5)	9	(8.6)	3	(3.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
咳嗽	9	(7.6)	3	(2.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(4.5)	0	(0.0)
呼吸困難	7	(5.9)	5	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
咽喉刺激感	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-61　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の局所性事象の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	～12 週 (121 例)[b]		12～24 週 (88 例)[b]		24～36 週 (74 例)[b]		36～48 週 (67 例)[b]		48～60 週 (58 例)[b]		60～72 週 (51 例)[b]		72～84 週 (47 例)[b]		84～96 週 (40 例)[b]		96 週～ (37 例)[b]		不明[a] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	58	(47.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
咳嗽	34	(28.1)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸困難	17	(14.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(0.8)
口腔咽頭痛	7	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉刺激感	10	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿性咳嗽	8	(6.6)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

a：発現日が部分日付または不明な事象

b：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE131(2)および TAE135(2)より作成

2.7.4.2.1.6.1.4 間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較

局所性事象のリスクについて、国内第II/III相試験（MD711201試験［主要期、評価期間：16週間］）と海外第II/III相試験（RIN-PH-201試験［評価期間：16週間］）の成績を比較し、検討した。MD711201試験またはRIN-PH-201試験のMD-711群のいずれかで発現率が2%以上の局所性事象の有害事象を表 2.7.4-62に、副作用を表 2.7.4-63に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、MD711201試験およびRIN-PH-201試験のMD-711群（以下同順）でそれぞれ55.0%（11/20例）および76.1%（124/163例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ5.0%（1/20例）および24.5%（40/163例）、出血関連事象群がそれぞれ0.0%（0/20例）および8.6%（14/163例）、その他の局所性事象がそれぞれ50.0%（10/20例）および72.4%（118/163例）であった。

局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ55.0%（11/20例）および63.2%（103/163例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ5.0%（1/20例）および21.5%（35/163例）、出血関連事象群がそれぞれ0.0%（0/20例）および5.5%（9/163例）、その他の局所性事象がそれぞれ50.0%（10/20例）および57.1%（93/163例）であった。また、MD711201試験またはRIN-PH-201試験のMD-711群のいずれかで発現率が10%以上の局所性事象の副作用（咳嗽、咽喉刺激感、呼吸困難）の発現率は、咳嗽がそれぞれ50.0%（10/20例）および41.1%（67/163例）、咽喉刺激感がそれぞれ5.0%（1/20例）および12.3%（20/163例）、呼吸困難がそれぞれ0.0%（0/20例）および16.6%（27/163例）であり、咳嗽については試験間で大きく異ならず、咽喉刺激感および呼吸困難についてはMD711201試験の発現率がRIN-PH-201試験のMD-711群と比較して低値であった。なお、呼吸困難はRIN-PH-201試験でのみ認められたものの、RIN-PH-201試験における呼吸困難の発現率は、MD-711群およびプラセボ群でそれぞれ16.6%（27/163例）および16.0%（26/163例）であり、両群間で大きく異ならなかった。また、RIN-PH-201試験における咽喉刺激感の発現率は、MD-711群およびプラセボ群でそれぞれ12.3%（20/163例）および3.1%（5/163例）であり、プラセボ群と比較してMD-711群で高値であった。ただし、RIN-PH-201試験で認められた咽喉刺激感は、いずれも非重篤であった。

局所性事象の副作用のうち、重篤な局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ0.0%（0/20例）および4.3%（7/163例）であり、MD711201試験、RIN-PH-201試験のMD-711群ともに低頻度であった。

MD711201試験、RIN-PH-201試験ともに、MD-711の1回投与量の増加に伴って局所性事象の副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった。また、MD711201試験、RIN-PH-202試験ともに、MD-711の投与期間が長くなるほど局所性事象の副作用の初発の発現率が増加する傾向は認められなかった。

以上、発現頻度ならびに認められた事象の重篤性、発現時期および発現時における1回投与量の観点から、本邦の間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症患者におけるMD-711による局所性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

表 2.7.4-62 MD711201 試験または RIN-PH-201 試験の MD-711 群のいずれかで発現率が 2%以上の局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	MD711201 試験(主要期) (20 例)				RIN-PH-201 試験 MD-711 群 (163 例)	
	発現例数	発現率(%)	両側 95%信頼区間		発現例数	発現率(%)
			下限	上限		
全体	11	(55.0)	31.5	76.9	124	(76.1)
刺激関連事象群	1	(5.0)	0.1	24.9	40	(24.5)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0.1	24.9	20	(12.3)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0.0	16.8	18	(11.0)
出血関連事象群	0	(0.0)	0.0	16.8	14	(8.6)
鼻出血	0	(0.0)	0.0	16.8	9	(5.5)
喀血	0	(0.0)	0.0	16.8	7	(4.3)
その他の局所性事象	10	(50.0)	27.2	72.8	118	(72.4)
咳嗽	10	(50.0)	27.2	72.8	71	(43.6)
呼吸困難	1	(5.0)	0.1	24.9	41	(25.2)
口内炎	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	0.0	16.8	8	(4.9)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0.0	16.8	7	(4.3)
低酸素症	0	(0.0)	0.0	16.8	6	(3.7)
鼻閉	0	(0.0)	0.0	16.8	6	(3.7)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
肺うっ血	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE201(1)を改変

表 2.7.4-63 MD711201 試験または RIN-PH-201 試験の MD-711 群のいずれかで発現率が 2%以上の局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	MD711201 試験(主要期) (20 例)				RIN-PH-201 試験 MD-711 群 (163 例)	
	発現例数	発現率(%)	両側 95%信頼区間		発現例数	発現率(%)
			下限	上限		
全体	11	(55.0)	31.5	76.9	103	(63.2)
刺激関連事象群	1	(5.0)	0.1	24.9	35	(21.5)
咽喉刺激感	1	(5.0)	0.1	24.9	20	(12.3)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0.0	16.8	13	(8.0)
出血関連事象群	0	(0.0)	0.0	16.8	9	(5.5)
鼻出血	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
喀血	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
その他の局所性事象	10	(50.0)	27.2	72.8	93	(57.1)
咳嗽	10	(50.0)	27.2	72.8	67	(41.1)
呼吸困難	0	(0.0)	0.0	16.8	27	(16.6)
低酸素症	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE201(2)を改変

2.7.4.2.1.6.1.5 PAH 患者を対象とした試験との比較

局所性事象のリスクについて、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験（MD711201 試験［全体、評価期間：52 週間］）と PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験［全体、評価期間：52 週間］、PAH 申請時の CTD2.7.4.2.1.6.1.1 項参照）の成績を比較し、検討した。MD711201 試験および MD711102 試験における局所性事象の有害事象を表 2.7.4-64 に、副作用を表 2.7.4-65 に示した。

局所性事象の有害事象の発現率は、MD711201 試験および MD711102 試験（以下同順）でそれぞれ 60.0%（12/20 例）および 88.2%（15/17 例）であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ 10.0%（2/20 例）および 64.7%（11/17 例）、出血関連事象群がそれぞれ 10.0%（2/20 例）および 5.9%（1/17 例）、その他の局所性事象がそれぞれ 50.0%（10/20 例）および 52.9%（9/17 例）であった。

局所性事象の副作用の発現率はそれぞれ 55.0%（11/20 例）および 82.4%（14/17 例）であり、MD711201 試験の発現率が MD711102 試験と比較して低値であった。事象群別の発現率は、刺激関連事象群がそれぞれ 5.0%（1/20 例）および 64.7%（11/17 例）、出血関連事象群がそれぞれ 0.0%（0/20 例）および 5.9%（1/17 例）、その他の局所性事象がそれぞれ 50.0%（10/20 例）および 47.1%（8/17 例）であった。刺激関連事象群および出血関連事象群の発現率については MD711102 試験と比較して MD711201 試験で低値であり、その他の局所性事象の発現率については試験間で大きく異ならなかった。また、MD711201 試験または MD711102 試験のいずれかで発現率が 10%（2 例）以上の局所性事象の副作用（咳嗽、咽喉刺激感、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛）の発現率は、咳嗽がそれぞれ 50.0%（10/20 例）および 47.1%（8/17 例）、咽喉刺激感がそれぞれ 5.0%（1/20 例）および 29.4%（5/17 例）、口腔咽頭不快感がそれぞれ 0.0%（0/20 例）および 17.6%（3/17 例）、口腔咽頭痛がそれぞれ 0.0%（0/20 例）および 11.8%（2/17 例）であり、咳嗽については試験間で大きく異ならず、咽喉刺激感、口腔咽頭不快感および口腔咽頭痛については MD711102 試験と比較して MD711201 試験で低値であった。

MD711201 試験、MD711102 試験ともに、重篤な局所性事象の副作用は認められなかった。

以上、発現頻度および認められた事象の重篤性の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による局所性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。

表 2.7.4-64 MD711201 試験および MD711102 試験における局所性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者		PAH 患者	
	MD711201 試験 全体 (20 例)		MD711102 試験 全体 (17 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	12	(60.0)	15	(88.2)
刺激関連事象群	2	(10.0)	11	(64.7)
咽喉刺激感	1	(5.0)	5	(29.4)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	3	(17.6)
口腔咽頭痛	1	(5.0)	3	(17.6)
口腔内不快感	0	(0.0)	1	(5.9)
出血関連事象群	2	(10.0)	1	(5.9)
鼻出血	2	(10.0)	0	(0.0)
喀血	0	(0.0)	1	(5.9)
肺出血	0	(0.0)	1	(5.9)
その他の局所性事象	10	(50.0)	9	(52.9)
咳嗽	10	(50.0)	8	(47.1)
呼吸困難	2	(10.0)	0	(0.0)
鼻漏	1	(5.0)	0	(0.0)
口内炎	1	(5.0)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	1	(5.9)
鼻閉	0	(0.0)	1	(5.9)
肺血栓症	0	(0.0)	1	(5.9)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE203(1)より作成

表 2.7.4-65 MD711201 試験および MD711102 試験における局所性事象の副作用（安全性解析対象集団）

局所性事象の事象群 PT(基本語)	間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者		PAH 患者	
	MD711201 試験 全体 (20 例)		MD711102 試験 全体 (17 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(55.0)	14	(82.4)
刺激関連事象群	1	(5.0)	11	(64.7)
咽喉刺激感	1	(5.0)	5	(29.4)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	3	(17.6)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	2	(11.8)
口腔内不快感	0	(0.0)	1	(5.9)
出血関連事象群	0	(0.0)	1	(5.9)
喀血	0	(0.0)	1	(5.9)
肺出血	0	(0.0)	1	(5.9)
その他の局所性事象	10	(50.0)	8	(47.1)
咳嗽	10	(50.0)	8	(47.1)
呼吸困難	1	(5.0)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	1	(5.9)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE203(2)より作成

2.7.4.2.1.6.1.6 局所性事象のまとめ

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で局所性事象の有害事象の発現率は 60.0%、副作用の発現率は 55.0%であった。重篤な局所性事象の有害事象および重度の局所性事象の有害事象は認められなかった。投与中止に至った局所性事象の有害事象の発現率は 10.0%であり、呼吸困難（2 例）、咳嗽（1 例）が認められた。投与中止に至った局所性事象の副作用の発現率は 10.0%であり、呼吸困難、咳嗽（各 1 例）が認められた。投与中止に至った局所性事象の副作用は、いずれも軽度で、転帰は回復であった。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較として、MD711201 試験（主要期、評価期間：16 週間）と RIN-PH-201 試験（評価期間：16 週間）の成績を比較した。発現頻度ならびに認められた事象の重篤性、発現時期および発現時における 1 回投与量の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による局所性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

また、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験と PAH 患者を対象とした試験の比較として、MD711201 試験（全体、評価期間：52 週間）と MD711102 試験（全体、評価期間：52 週間）の成績を比較した。発現頻度および認められた事象の重篤性の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による局所性事象のリスクは PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。

局所性事象について、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等の項で特段の注意喚起は行っておらず [1)]、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対しても添付文書での新たな注意喚起は不要と考えた。

2.7.4.2.1.6.2 全身性事象

全身性事象は、局所性事象を除くすべての事象と定義した。

2.7.4.2.1.6.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における全身性事象の有害事象を表 2.7.4-66 に、副作用を表 2.7.4-67 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で全身性事象の有害事象の発現率は 90.0%（18/20 例）であった。発現率が 10%（2 例）以上の全身性事象の有害事象は、下痢（25.0%［5/20 例］）、上咽頭炎、肺炎、細菌性肺炎、倦怠感（各 15.0%［3/20 例］）、末梢性浮腫、浮腫、ワクチン接種部位疼痛、血圧低下、急性心筋梗塞、便秘、四肢痛、背部痛、消化不良、不眠症、右室不全、体重減少（各 10.0%［2/20 例］）であった。

全体（主要期、継続期 I）で全身性事象の副作用の発現率は 45.0%（9/20 例）であった。発現率が 10%（2 例）以上の全身性事象の副作用は、倦怠感、血圧低下（各 10.0%［2/20 例］）であった。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な全身性事象の有害事象の発現率は 40.0%（8/20 例）であり、肺炎（3 例）、細菌性肺炎、急性心筋梗塞、右室不全（各 2 例）、白内障、うっ血性心不全、気管支炎（各 1 例）が認められた。重篤な全身性事象の副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であり、肺炎（1 例）が認められた（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

全体（主要期、継続期 I）で、投与中止に至った全身性事象の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。投与中止に至った全身性事象の副作用の発現率は 5.0%（1/20 例）であり、肺炎（1 例）が認められた。肺炎は、重篤な全身性事象の副作用と同一であった。

全体（主要期、継続期 I）で重度の全身性事象の有害事象の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、細菌性肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。重度の全身性事象の副作用は認められなかった。

全身性事象の副作用の転帰は、浮腫、顎痛、異常感、異物感（各 1 例）が未回復（投与継続中）、その他の事象が回復であった。

表 2.7.4-66 MD711201 試験における全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 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	(80.0)	13	(72.2)	18	(90.0)
下痢	2	(10.0)	4	(22.2)	5	(25.0)
上咽頭炎	2	(10.0)	2	(11.1)	3	(15.0)
肺炎	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
細菌性肺炎	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
倦怠感	2	(10.0)	1	(5.6)	3	(15.0)
末梢性浮腫	2	(10.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
浮腫	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
ワクチン接種部位疼痛	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
急性心筋梗塞	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
便秘	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
四肢痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
背部痛	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
消化不良	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
不眠症	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
右室不全	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
体重減少	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
皮膚炎	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
糖尿病	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
高コレステロール血症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
失神	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
高眼圧症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
潮紅	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
便通不規則	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
発疹	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
蕁麻疹	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
仙骨痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
注射部位疼痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
尿潜血	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
転倒	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
免疫反応	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
脊椎圧迫骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
慢性中耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
白内障	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

表 2.7.4-66　MD711201 試験における全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

（続き）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
胸痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
挫傷	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
ワクチン接種後発熱	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
気管支炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
外耳炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
貧血	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
食欲減退	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
便潜血陽性	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.3(1)を改変

表 2.7.4-67　MD711201 試験における全身性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	9	(45.0)	0	(0.0)	9	(45.0)
倦怠感	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
肺炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
浮腫	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.3(2)を改変

2.7.4.2.1.6.2.1.1 発現時期別の分析

MD711201 試験における全身性事象の有害事象の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-68 に、副作用の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-69 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、投与 8 週以内、8 週超 16 週以内、16 週超 24 週以内、24 週超 52 週以内および 52 週超（以下同順）でそれぞれ 65.0%（13/20 例）、10.5%（2/19 例）、11.1%（2/18 例）、5.6%（1/18 例）および 0.0%（0/8 例）であった。

全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 35.0%（7/20 例）、10.5%（2/19 例）、0.0%（0/18 例）、0.0%（0/18 例）および 0.0%（0/8 例）であり、投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。また、発現率が 10%（2 例）以上の全身性事象の副作用（倦怠感、血圧低下）の発現率は、倦怠感、血圧低下ともに、それぞれ 10.0%（2/20 例）、0.0%（0/19 例）、0.0%（0/18 例）、0.0%（0/18 例）および 0.0%（0/8 例）であり、投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-68 MD711201 試験における全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	13	(65.0)	2	(10.5)	2	(11.1)	1	(5.6)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.6)	3	(16.7)	0	(0.0)
上咽頭炎	1	(5.0)	1	(5.3)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
細菌性肺炎	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
倦怠感	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(5.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	1	(5.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
背部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
右室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高眼圧症	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便通不規則	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-68 MD711201 試験における全身性事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

（続き）

PT(基本語)	～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
仙骨痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿潜血	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫反応	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
慢性中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
白内障	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種後発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
便潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
歯牙破折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

a：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.6(1)を改変

表 2.7.4-69　MD711201 試験における全身性事象の副作用の発現時期別の集計結果

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	7	(35.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。
a：治験薬の投与期間以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.6(2)を改変

2.7.4.2.1.6.2.1.2　発現時の 1 回投与量別の分析

MD711201 試験における全身性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-70 に、副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-71 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で全身性事象の有害事象の発現率は、0～3 吸入、4～6 吸入、7～9 吸入および 10～12 吸入（以下同順）でそれぞれ 30.0%（6/20 例）、30.0%（6/20 例）、52.6%（10/19 例）および 88.2%（15/17 例）であった。

全体（主要期、継続期 I）で全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 10.0%（2/20 例）、15.0%（3/20 例）、21.1%（4/19 例）および 11.8%（2/17 例）であり、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。また、発現率が 10%（2 例）以上の全身性事象の副作用（倦怠感、血圧低下）の発現率は、倦怠感がそれぞれ 0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、10.5%（2/19 例）および 0.0%（0/17 例）、血圧低下がそれぞれ 10.0%（2/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/19 例）および 0.0%（0/17 例）であり、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-70 MD711201 試験における全身性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期								継続期 I								全体							
	0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]		0-3 吸入 (18 例)[a]		4-6 吸入 (18 例)[a]		7-9 吸入 (18 例)[a]		10-12 吸入 (16 例)[a]		0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(25.0)	6	(30.0)	9	(47.4)	11	(64.7)	1	(5.6)	1	(5.6)	2	(11.1)	11	(68.8)	6	(30.0)	6	(30.0)	10	(52.6)	15	(88.2)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	4	(23.5)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	2	(11.8)
細菌性肺炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.9)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	1	(5.9)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
浮腫	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.9)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.9)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
右室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
皮膚炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚不全	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
高眼圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便通不規則	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)

表 2.7.4-70 MD711201 試験における全身性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	主要期								継続期 I								全体							
	0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]		0-3 吸入 (18 例)[a]		4-6 吸入 (18 例)[a]		7-9 吸入 (18 例)[a]		10-12 吸入 (16 例)[a]		0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
顎痛	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3
仙骨痛	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
異常感	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
異物感	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3
尿潜血	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3
転倒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
免疫反応	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3
皮膚擦過傷	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3
脊椎圧迫骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
口腔カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0
慢性中耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
白内障	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
心房細動	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
うっ血性心不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
好酸球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
ワクチン接種後発熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9
貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0

表 2.7.4-70 MD711201 試験における全身性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	主要期								継続期 I								全体							
	0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]		0-3 吸入 (18 例)[a]		4-6 吸入 (18 例)[a]		7-9 吸入 (18 例)[a]		10-12 吸入 (16 例)[a]		0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
便潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯牙破折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。

a：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE023(1)を改変

表 2.7.4-71 MD711201 試験における全身性事象の副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	主要期								継続期 I								全体							
	0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]		0-3 吸入 (18 例)[a]		4-6 吸入 (18 例)[a]		7-9 吸入 (18 例)[a]		10-12 吸入 (16 例)[a]		0-3 吸入 (20 例)[a]		4-6 吸入 (20 例)[a]		7-9 吸入 (19 例)[a]		10-12 吸入 (17 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(10.0)	3	(15.0)	4	(21.1)	2	(11.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	3	(15.0)	4	(21.1)	2	(11.8)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
味覚不全	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異物感	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。

a：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE023(2)を改変

2.7.4.2.1.6.2.1.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析

MD711201 試験における全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-72 に、副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-73 に示した。治験薬の 1 回投与量を主要期完了後に増量した被験者は 1 例のみであり、当該被験者に継続期 I で増量 7 日以内に全身性事象の有害事象は認められなかったことから、本分析は主要期を対象とした。

全身性事象の有害事象の発現率は、初回増量前、増量 2 日目、増量 3 日目、増量 4 日目、増量 5 日目、増量 6 日目、増量 7 日目および増量 8 日目以降（以下同順）でそれぞれ 20.0%（4/20 例）、15.0%（3/20 例）、10.0%（2/20 例）、5.0%（1/20 例）、20.0%（4/20 例）、5.0%（1/20 例）、5.0%（1/20 例）および 55.0%（11/20 例）であった。

全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 10.0%（2/20 例）、5.0%（1/20 例）、0.0%（0/20 例）、5.0%（1/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）、0.0%（0/20 例）および 20.0%（4/20 例）であり、増量 8 日目以降における発現率が最も高かった。一方、発現率が 10%（2 例）以上の全身性事象の副作用（血圧低下、倦怠感）については、血圧低下（2 例）の発現時期は初回増量前のみ、倦怠感（2 例）の発現時期は 1 例が増量 8 日目以降、別の 1 例が不明（増量日当日に発現しており、副作用と増量の前後関係が不明）であり、治験薬の増量と血圧低下および倦怠感の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-72 MD711201 試験における全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	初回増量前	増量から発現までの日数[a]															
		不明[b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(20 例)	(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	4	(20.0)	5	(25.0)	3	(15.0)	2	(10.0)	1	(5.0)	4	(20.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	11	(55.0)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
細菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
皮膚炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚不全	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
高眼圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
発疹	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-72　MD711201 試験における全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	初回増量前	増量から発現までの日数 [a]															
		不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(20 例)	(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
仙骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
異物感	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便通不規則	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿潜血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)

同一被験者が複数回増量している場合、有害事象発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：有害事象発現日 - 直前の増量日 + 1
b：増量日当日に発現しており、有害事象と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE024(1)を改変

表 2.7.4-73　MD711201 試験における全身性事象の副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	初回増量前	増量から発現までの日数 [a]															
		不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(20 例)	(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)		(20 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(10.0)	3	(15.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)
血圧低下	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
味覚不全	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異物感	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者が複数回増量している場合、副作用発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：副作用発現日 - 直前の増量日 + 1
b：増量日当日に発現しており、副作用と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE024(2)を改変

2.7.4.2.1.6.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象を表 2.7.4-74 に、副作用を表 2.7.4-75 に示した。また、重篤な全身性事象の有害事象を表 2.7.4-76 に、投与中止に至った全身性事象の有害事象を表 2.7.4-77 に、重度の全身性事象の有害事象を表 2.7.4-78 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 87.1%（142/163 例）および 87.1%（142/163 例）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の全身性事象の有害事象は、頭痛（27.6%［45/163 例］、19.6%［32/163 例］）、浮動性めまい（18.4%［30/163 例］、14.1%［23/163 例］）、悪心（15.3%［25/163 例］、16.0%［26/163 例］）、疲労（14.1%［23/163 例］、14.1%［23/163 例］）、下痢（13.5%［22/163 例］、11.7%［19/163 例］）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加（5.5%［9/163 例］、15.3%［25/163 例］）であった。

全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 57.1%（93/163 例）および 49.1%（80/163 例）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の全身性事象の副作用は、頭痛（22.7%［37/163 例］、17.8%［29/163 例］）、浮動性めまい（13.5%［22/163 例］、8.6%［14/163 例］）、下痢（10.4%［17/163 例］、7.4%［12/163 例］）、悪心（9.8%［16/163 例］、11.7%［19/163 例］）であった。

重篤な全身性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 16.6%（27/163 例）および 18.4%（30/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な全身性事象の有害事象は、死亡（3 例、1 例）、気管支炎、上気道感染（各 2 例、1 例）、肺炎（1 例、9 例）、血液量増加症（1 例、4 例）、急性心筋梗塞、心停止、うっ血性心不全、右室不全（各 1 例、2 例）、腹痛、心不全、失神寸前の状態、敗血症、疾患進行（各 0 例、2 例）であった。重篤な全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 4.9%（8/163 例）および 3.1%（5/163 例）であり、死亡（2 例、0 例）、急性心筋梗塞、気管支炎、脳出血、四肢痛、上気道感染、急性右室不全（各 1 例、0 例）、腹痛、心不全、うっ血性心不全、血便排泄、血液量増加症、肺炎（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な全身性事象の副作用の転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、急性心筋梗塞（1 例）が死亡、MD-711 群の急性右室不全（1 例）、プラセボ群のうっ血性心不全（1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

投与中止に至った全身性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 9.8%（16/163 例）および 10.4%（17/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った全身性事象の有害事象は、死亡（3 例、1 例）、上気道感染（2 例、0 例）、心停止（1 例、2 例）、肺炎、急性腎障害（各 0 例、2 例）であった。投与中止に至った全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 7.4%（12/163 例）および 3.1%（5/163 例）であり、死亡、上気道感染（各 2 例、0 例）、無力症、浮動性めまい（各 1 例、1 例）、腹部不快感、急性心筋梗塞、気管支炎、胸部不快感、疲労、頭痛、不眠症、嗜眠、酸素飽和度低下、四肢痛、失神、トロポニン増加、急性右室不全（各 1 例、0 例）、血液量増加症、悪心、急性腎障害（各 0 例、1 例）が認められた。投与中止に至った全身性事象の副作用の転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、急性心筋梗塞（1 例）が死亡、

MD-711 群の急性右室不全、不眠症、失神、トロポニン増加（各 1 例）、プラセボ群の浮動性めまい、急性腎障害（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

重度の全身性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 15.3%（25/163 例）および 16.6%（27/163 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重度の全身性事象の有害事象は、死亡（3 例、1 例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加（2 例、2 例）、失神（2 例、1 例）、肺炎（1 例、7 例）、急性心筋梗塞、心停止、血液量増加症、右室不全（各 1 例、2 例）、失神寸前の状態、敗血症、疾患進行（各 0 例、2 例）であった。重度の全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 5.5%（9/163 例）および 1.8%（3/163 例）であり、死亡（2 例、0 例）、急性心筋梗塞、気管支炎、脳出血、頭痛、酸素飽和度低下、四肢痛、失神、トロポニン増加、急性右室不全（各 1 例、0 例）、心不全、うっ血性心不全、血液量増加症（各 0 例、1 例）が認められた。重度の全身性事象の副作用の転帰は、MD-711 群の死亡（2 例）、急性心筋梗塞（1 例）が死亡、MD-711 群の失神、急性右室不全、トロポニン増加（各 1 例）、プラセボ群のうっ血性心不全（1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

表 2.7.4-74 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	142	(87.1)	142	(87.1)
頭痛	45	(27.6)	32	(19.6)
浮動性めまい	30	(18.4)	23	(14.1)
悪心	25	(15.3)	26	(16.0)
疲労	23	(14.1)	23	(14.1)
下痢	22	(13.5)	19	(11.7)
胸痛	14	(8.6)	5	(3.1)
末梢性浮腫	13	(8.0)	10	(6.1)
上気道感染	11	(6.7)	11	(6.7)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	9	(5.5)	25	(15.3)
関節痛	9	(5.5)	7	(4.3)
血液量増加症	8	(4.9)	7	(4.3)
胸部不快感	8	(4.9)	4	(2.5)
転倒	8	(4.9)	3	(1.8)
食欲減退	7	(4.3)	8	(4.9)
四肢痛	7	(4.3)	5	(3.1)
失神	7	(4.3)	2	(1.2)
筋痙縮	6	(3.7)	7	(4.3)
背部痛	6	(3.7)	6	(3.7)
発疹	6	(3.7)	4	(2.5)
潮紅	6	(3.7)	3	(1.8)
振戦	6	(3.7)	0	(0.0)
不安	5	(3.1)	6	(3.7)
嘔吐	5	(3.1)	6	(3.7)
尿路感染	5	(3.1)	4	(2.5)
消化不良	5	(3.1)	3	(1.8)
副鼻腔炎	5	(3.1)	3	(1.8)

表 2.7.4-74 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
分泌物分泌	5	(3.1)	1	(0.6)
上咽頭炎	4	(2.5)	7	(4.3)
便秘	4	(2.5)	6	(3.7)
失神寸前の状態	4	(2.5)	6	(3.7)
無力症	4	(2.5)	4	(2.5)
酸素飽和度低下	4	(2.5)	4	(2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	3	(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	3	(1.8)
気管支炎	4	(2.5)	3	(1.8)
顎痛	4	(2.5)	3	(1.8)
体重減少	4	(2.5)	3	(1.8)
低血圧	4	(2.5)	2	(1.2)
発熱	4	(2.5)	2	(1.2)
腹部不快感	4	(2.5)	1	(0.6)
味覚不全	4	(2.5)	1	(0.6)
体液貯留	4	(2.5)	1	(0.6)
浮腫	4	(2.5)	1	(0.6)
霧視	4	(2.5)	1	(0.6)
うつ病	4	(2.5)	0	(0.0)
低カリウム血症	3	(1.8)	9	(5.5)
口内乾燥	3	(1.8)	5	(3.1)
肺炎	2	(1.2)	11	(6.7)
腹痛	2	(1.2)	4	(2.5)
末梢腫脹	2	(1.2)	4	(2.5)
インフルエンザ	1	(0.6)	4	(2.5)
右室不全	1	(0.6)	4	(2.5)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	5	(3.1)
腹部膨満	0	(0.0)	4	(2.5)
片頭痛	0	(0.0)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(1)を改変

表 2.7.4-75　RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	93	(57.1)	80	(49.1)
頭痛	37	(22.7)	29	(17.8)
浮動性めまい	22	(13.5)	14	(8.6)
下痢	17	(10.4)	12	(7.4)
悪心	16	(9.8)	19	(11.7)
疲労	12	(7.4)	5	(3.1)
潮紅	6	(3.7)	2	(1.2)
食欲減退	5	(3.1)	3	(1.8)
末梢性浮腫	4	(2.5)	5	(3.1)
胸部不快感	4	(2.5)	4	(2.5)
胸痛	4	(2.5)	1	(0.6)
分泌物分泌	4	(2.5)	0	(0.0)
口内乾燥	3	(1.8)	4	(2.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(1.2)	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(2)を改変

表 2.7.4-76 RIN-PH-201 試験における重篤な全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	27	(16.6)	30	(18.4)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
気管支炎	2	(1.2)	1	(0.6)
上気道感染	2	(1.2)	1	(0.6)
肺炎	1	(0.6)	9	(5.5)
血液量増加症	1	(0.6)	4	(2.5)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.2)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
うっ血性心不全	1	(0.6)	2	(1.2)
右室不全	1	(0.6)	2	(1.2)
胸痛	1	(0.6)	1	(0.6)
インフルエンザ	1	(0.6)	1	(0.6)
失神	1	(0.6)	1	(0.6)
不整脈	1	(0.6)	0	(0.0)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.6)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
肺性心	1	(0.6)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.6)	0	(0.0)
左室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
ライノウイルス感染	1	(0.6)	0	(0.0)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	2	(1.2)
心不全	0	(0.0)	2	(1.2)
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(1.2)
敗血症	0	(0.0)	2	(1.2)
疾患進行	0	(0.0)	2	(1.2)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.6)
徐脈	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
凝血異常	0	(0.0)	1	(0.6)
急性肺性心	0	(0.0)	1	(0.6)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.6)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝性脳症	0	(0.0)	1	(0.6)
慢性右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
処置後感染	0	(0.0)	1	(0.6)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)
移植片機能不全	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE039(1)を改変

表 2.7.4-77 RIN-PH-201 試験における投与中止に至った全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	16	(9.8)	17	(10.4)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
上気道感染	2	(1.2)	0	(0.0)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
無力症	1	(0.6)	1	(0.6)
浮動性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)
嗜眠	1	(0.6)	1	(0.6)
腹部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.6)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)
疲労	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)
不眠症	1	(0.6)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	1	(0.6)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)
失神	1	(0.6)	0	(0.0)
筋肉疲労	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	2	(1.2)
急性腎障害	0	(0.0)	2	(1.2)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
血液量増加症	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	0	(0.0)	1	(0.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)
疾患進行	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE041(1)を改変

表 2.7.4-78 RIN-PH-201 試験における重度の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	25	(15.3)	27	(16.6)
死亡	3	(1.8)	1	(0.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(1.2)	2	(1.2)
失神	2	(1.2)	1	(0.6)
肺炎	1	(0.6)	7	(4.3)
急性心筋梗塞	1	(0.6)	2	(1.2)
心停止	1	(0.6)	2	(1.2)
血液量増加症	1	(0.6)	2	(1.2)
右室不全	1	(0.6)	2	(1.2)
徐脈	1	(0.6)	1	(0.6)
気管支炎	1	(0.6)	1	(0.6)
疼痛	1	(0.6)	1	(0.6)
四肢痛	1	(0.6)	1	(0.6)
上気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
不整脈	1	(0.6)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.6)	0	(0.0)
肺性心	1	(0.6)	0	(0.0)
近親者の死	1	(0.6)	0	(0.0)
顔面骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
転倒	1	(0.6)	0	(0.0)
腓骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.6)	0	(0.0)
乳酸アシドーシス	1	(0.6)	0	(0.0)
左室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
足のもつれ	1	(0.6)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.6)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	1	(0.6)	0	(0.0)
発熱	1	(0.6)	0	(0.0)
感覚消失	1	(0.6)	0	(0.0)
心肺不全	1	(0.6)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
ライノウイルス感染	1	(0.6)	0	(0.0)
急性右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(1.2)
敗血症	0	(0.0)	2	(1.2)
疾患進行	0	(0.0)	2	(1.2)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.6)
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.6)
心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.6)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)
急性肺性心	0	(0.0)	1	(0.6)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.6)
下痢	0	(0.0)	1	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.6)

表 2.7.4-78 RIN-PH-201 試験における重度の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)
強皮症	0	(0.0)	1	(0.6)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚新生物切除	0	(0.0)	1	(0.6)
慢性右室不全	0	(0.0)	1	(0.6)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE040(1)を改変

2.7.4.2.1.6.2.2.1 発現時期別の分析

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-79 に、副作用の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-80 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、投与 8 週以内および 8 週超（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 68.7%（112/163 例）および 12.7%（17/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 69.9%（114/163 例）および 15.9%（22/138 例）であった。

全身性事象の副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 49.7%（81/163 例）および 3.7%（5/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 40.5%（66/163 例）および 8.0%（11/138 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、投与 8 週以内における発現率が投与 8 週超と比較して高値であった。また、いずれかの群で発現率が 10%以上の全身性事象の副作用（頭痛、浮動性めまい、下痢、悪心）の発現率は、頭痛が MD-711 群でそれぞれ 19.0%（31/163 例）および 3.7%（5/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 14.7%（24/163 例）、2.9%（4/138 例）、浮動性めまいが MD-711 群でそれぞれ 12.9%（21/163 例）および 0.0%（0/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 5.5%（9/163 例）および 3.6%（5/138 例）、下痢が MD-711 群でそれぞれ 8.6%（14/163 例）および 1.5%（2/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 7.4%（12/163 例）および 0.0%（0/138 例）、悪心が MD-711 群でそれぞれ 9.2%（15/163 例）および 0.7%（1/134 例）、プラセボ群でそれぞれ 10.4%（17/163 例）および 1.4%（2/138 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、いずれの事象についても、投与 8 週以内における発現率が投与 8 週超と比較して高値であった。

表 2.7.4-79 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群						プラセボ群					
	～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (134 例)[b]		不明[a] (163 例)		～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (138 例)[b]		不明[a] (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	112	(68.7)	17	(12.7)	13	(8.0)	114	(69.9)	22	(15.9)	6	(3.7)
頭痛	37	(22.7)	7	(5.2)	1	(0.6)	26	(16.0)	5	(3.6)	1	(0.6)
浮動性めまい	24	(14.7)	5	(3.7)	1	(0.6)	17	(10.4)	6	(4.3)	0	(0.0)
悪心	22	(13.5)	2	(1.5)	1	(0.6)	22	(13.5)	4	(2.9)	0	(0.0)
疲労	18	(11.0)	5	(3.7)	0	(0.0)	16	(9.8)	7	(5.1)	0	(0.0)
下痢	17	(10.4)	4	(3.0)	1	(0.6)	15	(9.2)	4	(2.9)	0	(0.0)
胸痛	12	(7.4)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.2)	3	(2.2)	0	(0.0)
末梢性浮腫	7	(4.3)	6	(4.5)	0	(0.0)	4	(2.5)	6	(4.3)	0	(0.0)
上気道感染	6	(3.7)	5	(3.7)	0	(0.0)	6	(3.7)	5	(3.6)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	7	(4.3)	2	(1.5)	0	(0.0)	15	(9.2)	10	(7.2)	0	(0.0)
関節痛	8	(4.9)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.2)	4	(2.9)	1	(0.6)
血液量増加症	3	(1.8)	5	(3.7)	0	(0.0)	4	(2.5)	3	(2.2)	0	(0.0)
胸部不快感	3	(1.8)	5	(3.7)	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	3	(1.8)	5	(3.7)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	4	(2.5)	3	(2.2)	0	(0.0)	5	(3.1)	2	(1.4)	1	(0.6)
四肢痛	4	(2.5)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
失神	4	(2.5)	3	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	5	(3.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(3.1)	2	(1.4)	0	(0.0)
背部痛	3	(1.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.8)	3	(2.2)	0	(0.0)
発疹	4	(2.5)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)
潮紅	6	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
振戦	4	(2.5)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.8)	3	(2.2)	0	(0.0)
嘔吐	3	(1.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.8)	3	(2.2)	0	(0.0)
尿路感染	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)
消化不良	3	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.6)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	3	(1.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)
分泌物分泌	5	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(5.1)	0	(0.0)
便秘	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.5)	2	(1.4)	0	(0.0)
失神寸前の状態	2	(1.2)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.8)	3	(2.2)	0	(0.0)
無力症	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)
顎痛	2	(1.2)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.7)	0	(0.0)
低血圧	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
発熱	2	(1.2)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
味覚不全	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
体液貯留	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(0.6)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.8)	6	(4.3)	0	(0.0)
口内乾燥	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)

表 2.7.4-79 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群						プラセボ群					
	～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (134 例)[b]		不明[a] (163 例)		～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (138 例)[b]		不明[a] (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
肺炎	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(3.1)	6	(4.3)	0	(0.0)
腹痛	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.4)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.4)	1	(0.6)
右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	3	(2.2)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。
a：発現日が部分日付または不明な事象
b：治験薬の投与期間以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(1)および TAE042(1)より作成

表 2.7.4-80 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群						プラセボ群					
	～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (134 例)[b]		不明[a] (163 例)		～8 週 (163 例)[b]		8 週～ (138 例)[b]		不明[a] (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	81	(49.7)	5	(3.7)	7	(4.3)	66	(40.5)	11	(8.0)	3	(1.8)
頭痛	31	(19.0)	5	(3.7)	1	(0.6)	24	(14.7)	4	(2.9)	1	(0.6)
浮動性めまい	21	(12.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	9	(5.5)	5	(3.6)	0	(0.0)
下痢	14	(8.6)	2	(1.5)	1	(0.6)	12	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	15	(9.2)	1	(0.7)	0	(0.0)	17	(10.4)	2	(1.4)	0	(0.0)
疲労	10	(6.1)	2	(1.5)	0	(0.0)	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)
潮紅	6	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)
胸部不快感	2	(1.2)	2	(1.5)	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
分泌物分泌	4	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内乾燥	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(0.7)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(2.2)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。
a：発現日が部分日付または不明な事象
b：治験薬の投与期間以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(2)および TAE042(2)より作成

2.7.4.2.1.6.2.2.2 発現時の 1 回投与量別の分析

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-81 に、副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果を表 2.7.4-82 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、0～3 吸入、4～6 吸入、7～9 吸入および 10～12 吸入（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 41.1%（67/163 例）、38.6%（61/158 例）、49.3%（69/140 例）および 70.0%（63/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 29.4%（48/163 例）、31.0%（48/155 例）、39.3%（59/150 例）および 69.0%（78/113 例）であった。

全身性事象の副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 26.4%（43/163 例）、24.7%（39/158 例）、26.4%（37/140 例）および 24.4%（22/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 15.3%（25/163 例）、17.4%（27/155 例）、19.3%（29/150 例）および 27.4%（31/113 例）であり、MD-711 群では、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。また、いずれかの群で発現率が 10%以上の全身性事象の副作用（頭痛、浮動性めまい、下痢、悪心）の発現率は、頭痛が MD-711 群でそれぞれ 9.8%（16/163 例）、5.7%（9/158 例）、7.9%（11/140 例）および 4.4%（4/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 5.5%（9/163 例）、4.5%（7/155 例）、6.7%（10/150 例）および 3.5%（4/113 例）、浮動性めまいが MD-711 群でそれぞれ 4.9%（8/163 例）、5.7%（9/158 例）、2.1%（3/140 例）および 2.2%（2/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 1.2%（2/163 例）、1.9%（3/155 例）、1.3%（2/150 例）および 6.2%（7/113 例）、下痢が MD-711 群でそれぞれ 4.3%（7/163 例）、1.9%（3/158 例）、3.6%（5/140 例）および 3.3%（3/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 2.5%（4/163 例）、3.2%（5/155 例）、2.0%（3/150 例）および 0.0%（0/113 例）、悪心が MD-711 群でそれぞれ 3.7%（6/163 例）、3.2%（5/158 例）、2.9%（4/140 例）および 1.1%（1/90 例）、プラセボ群でそれぞれ 3.1%（5/163 例）、3.2%（5/155 例）、2.7%（4/150 例）および 4.4%（5/113 例）であり、MD-711 群では、いずれの事象についても、1 回投与量の増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-81　RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群										プラセボ群									
	0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (158 例)[b]		7-9 吸入 (140 例)[b]		10-12 吸入 (90 例)[b]		12 吸入超[a] (1 例)[b]		0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (155 例)[b]		7-9 吸入 (150 例)[b]		10-12 吸入 (113 例)[b]		12 吸入超[a] (2 例)[b]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	67	(41.1)	61	(38.6)	69	(49.3)	63	(70.0)	0	(0.0)	48	(29.4)	48	(31.0)	59	(39.3)	78	(69.0)	0	(0.0)
頭痛	18	(11.0)	11	(7.0)	13	(9.3)	5	(5.6)	0	(0.0)	9	(5.5)	8	(5.2)	13	(8.7)	4	(3.5)	0	(0.0)
浮動性めまい	8	(4.9)	12	(7.6)	4	(2.9)	6	(6.7)	0	(0.0)	3	(1.8)	4	(2.6)	7	(4.7)	8	(7.1)	0	(0.0)
悪心	9	(5.5)	6	(3.8)	6	(4.3)	3	(3.3)	0	(0.0)	5	(3.1)	6	(3.9)	6	(4.0)	7	(6.2)	0	(0.0)
疲労	8	(4.9)	6	(3.8)	5	(3.6)	4	(4.4)	0	(0.0)	3	(1.8)	4	(2.6)	5	(3.3)	11	(9.7)	0	(0.0)
下痢	8	(4.9)	5	(3.2)	5	(3.6)	5	(5.6)	0	(0.0)	5	(3.1)	5	(3.2)	6	(4.0)	3	(2.7)	0	(0.0)
胸痛	2	(1.2)	4	(2.5)	4	(2.9)	3	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.3)	2	(1.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(2.1)	7	(7.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(2.0)	4	(3.5)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.6)	3	(1.9)	2	(1.4)	5	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	4	(2.7)	4	(3.5)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	7	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(6.7)	0	(0.0)	4	(2.7)	9	(8.0)	0	(0.0)
関節痛	2	(1.2)	3	(1.9)	1	(0.7)	3	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	5	(4.4)	0	(0.0)
血液量増加症	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	3	(2.7)	0	(0.0)
胸部不快感	2	(1.2)	2	(1.3)	2	(1.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	3	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.8)	0	(0.0)
食欲減退	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(2.7)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.7)	4	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.7)	3	(2.7)	0	(0.0)
失神	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.3)	2	(1.3)	2	(1.8)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(5.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(3.5)	0	(0.0)
発疹	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	3	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.8)	0	(0.0)
潮紅	1	(0.6)	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
振戦	1	(0.6)	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
嘔吐	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.7)	4	(3.5)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.7)	2	(1.8)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.7)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.8)	0	(0.0)
分泌物分泌	2	(1.2)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	3	(1.9)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	5	(4.4)	0	(0.0)
便秘	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.7)	3	(2.7)	0	(0.0)

表 2.7.4-81 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群										プラセボ群									
	0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (158 例)[b]		7-9 吸入 (140 例)[b]		10-12 吸入 (90 例)[b]		12 吸入超[a] (1 例)[b]		0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (155 例)[b]		7-9 吸入 (150 例)[b]		10-12 吸入 (113 例)[b]		12 吸入超[a] (2 例)[b]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
失神寸前の状態	0	0.0	0	0.0	3	2.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	0.6	1	0.7	3	2.7	0	0.0
無力症	2	1.2	1	0.6	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.6	0	0.0	2	1.3	1	0.9	0	0.0
酸素飽和度低下	0	0.0	2	1.3	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	3	2.7	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.7	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.7	0	0.0
気管支炎	1	0.6	0	0.0	1	0.7	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.7	0	0.0
顎痛	0	0.0	1	0.6	1	0.7	2	2.2	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	2	1.8	0	0.0
体重減少	1	0.6	1	0.6	1	0.7	1	1.1	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	2	1.8	0	0.0
低血圧	0	0.0	1	0.6	2	1.4	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	0	0.0	1	0.7	2	2.2	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	2	1.2	2	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0
味覚不全	2	1.2	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0
体液貯留	2	1.2	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	0	0.0	2	1.3	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0
霧視	0	0.0	2	1.3	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.6	1	0.6	1	0.7	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	0	0.0	0	0.0	2	1.4	1	1.1	0	0.0	2	1.2	0	0.0	3	2.0	2	1.8	0	0.0
口内乾燥	1	0.6	1	0.6	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.6	3	1.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
肺炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	1	0.6	2	1.3	7	6.2	0	0.0
腹痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	0.6	1	0.6	0	0.0	1	0.9	0	0.0
末梢腫脹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	3	2.7	0	0.0
インフルエンザ	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0
右室不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	2	1.8	0	0.0
筋骨格系胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	3	2.0	1	0.9	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	2	1.8	0	0.0
片頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	1	0.6	0	0.0	2	1.8	0	0.0

発現時の 1 回投与量を特定できない有害事象および最終投与日よりも後に発現した有害事象を除く。
同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。
a：RIN-PH-201 試験で規定した最大 1 回投与量は 12 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当
b：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(1)および TAE043(1)より作成

表 2.7.4-82　RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用の発現時の 1 回投与量別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群										プラセボ群									
	0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (158 例)[b]		7-9 吸入 (140 例)[b]		10-12 吸入 (90 例)[b]		12 吸入超[a] (1 例)[b]		0-3 吸入 (163 例)[b]		4-6 吸入 (155 例)[b]		7-9 吸入 (150 例)[b]		10-12 吸入 (113 例)[b]		12 吸入超[a] (2 例)[b]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	43	(26.4)	39	(24.7)	37	(26.4)	22	(24.4)	0	(0.0)	25	(15.3)	27	(17.4)	29	(19.3)	31	(27.4)	0	(0.0)
頭痛	16	(9.8)	9	(5.7)	11	(7.9)	4	(4.4)	0	(0.0)	9	(5.5)	7	(4.5)	10	(6.7)	4	(3.5)	0	(0.0)
浮動性めまい	8	(4.9)	9	(5.7)	3	(2.1)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	3	(1.9)	2	(1.3)	7	(6.2)	0	(0.0)
下痢	7	(4.3)	3	(1.9)	5	(3.6)	3	(3.3)	0	(0.0)	4	(2.5)	5	(3.2)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	6	(3.7)	5	(3.2)	4	(2.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(3.1)	5	(3.2)	4	(2.7)	5	(4.4)	0	(0.0)
疲労	5	(3.1)	2	(1.3)	4	(2.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(2.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
潮紅	1	(0.6)	4	(2.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.7)	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
分泌物分泌	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.8)	0	(0.0)

発現時の 1 回投与量を特定できない副作用および最終投与日よりも後に発現した副作用を除く。

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、それぞれの区分で 1 例ずつカウントする。

a：RIN-PH-201 試験で規定した最大 1 回投与量は 12 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当

b：治験薬の最大 1 回投与量以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(2)および TAE043(2)より作成

2.7.4.2.1.6.2.2.3 治験薬の増量から発現までの日数別の分析

RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-83 に、副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果を表 2.7.4-84 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、初回増量前、増量 2 日目、増量 3 日目、増量 4 日目、増量 5 日目、増量 6 日目、増量 7 日目および増量 8 日目以降（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 35.0%（57/163 例）、18.4%（30/163 例）、14.1%（23/163 例）、8.6%（14/163 例）、8.0%（13/163 例）、5.5%（9/163 例）、8.6%（14/163 例）および 66.3%（108/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 26.4%（43/163 例）、21.5%（35/163 例）、15.3%（25/163 例）、6.1%（10/163 例）、5.5%（9/163 例）、2.5%（4/163 例）、1.2%（2/163 例）および 66.3%（108/163 例）であった。

全身性事象の副作用の発現率は MD-711 群でそれぞれ 23.3%（38/163 例）、10.4%（17/163 例）、8.0%（13/163 例）、5.5%（9/163 例）、3.1%（5/163 例）、1.8%（3/163 例）、2.5%（4/163 例）および 23.3%（38/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 13.5%（22/163 例）、10.4%（17/163 例）、6.1%（10/163 例）、1.2%（2/163 例）、2.5%（4/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）および 25.8%（42/163 例）であり、MD-711 群では、治験薬の増量と全身性事象の副作用の発現に一定の傾向は認められなかった。また、いずれかの群で発現率が 10%以上の全身性事象の副作用（頭痛、浮動性めまい、下痢、悪心）の発現率は、頭痛が MD-711 群でそれぞれ 9.2%（15/163 例）、1.8%（3/163 例）、0.6%（1/163 例）、1.2%（2/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.6%（1/163 例）および 6.1%（10/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 4.9%（8/163 例）、4.9%（8/163 例）、1.2%（2/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）および 3.7%（6/163 例）、浮動性めまいが MD-711 群でそれぞれ 4.3%（7/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.6%（1/163 例）、1.8%（3/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）および 1.8%（3/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 0.6%（1/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）および 5.5%（9/163 例）、下痢が MD-711 群でそれぞれ 3.1%（5/163 例）、2.5%（4/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）および 1.8%（3/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 2.5%（4/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、1.2%（2/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）および 0.6%（1/163 例）、悪心が MD-711 群でそれぞれ 3.1%（5/163 例）、1.2%（2/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、1.2%（2/163 例）および 1.8%（3/163 例）、プラセボ群でそれぞれ 3.1%（5/163 例）、1.2%（2/163 例）、1.2%（2/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.6%（1/163 例）、0.0%（0/163 例）、0.0%（0/163 例）および 3.1%（5/163 例）であり、MD-711 群では、治験薬の増量と頭痛、浮動性めまい、下痢および悪心の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-83 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群																			
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]																	
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降			
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)			
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)		
全体	57	(35.0)	43	(26.4)	30	(18.4)	23	(14.1)	14	(8.6)	13	(8.0)	9	(5.5)	14	(8.6)	108	(66.3)		
頭痛	18	(11.0)	7	(4.3)	4	(2.5)	2	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	13	(8.0)		
浮動性めまい	7	(4.3)	6	(3.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	9	(5.5)		
悪心	8	(4.9)	3	(1.8)	2	(1.2)	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.8)	4	(2.5)		
疲労	8	(4.9)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	8	(4.9)		
下痢	6	(3.7)	3	(1.8)	6	(3.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(3.7)		
胸痛	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(4.3)		
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(5.5)		
上気道感染	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	6	(3.7)		
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	7	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)		
関節痛	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)		
血液量増加症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.1)		
胸部不快感	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)		
転倒	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)		
食欲減退	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)		
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.1)		
失神	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)		
筋痙縮	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)		
背部痛	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)		
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(3.7)		
潮紅	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)		
振戦	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)		
不安	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)		
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.8)		
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)		
消化不良	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)		
副鼻腔炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)		

表 2.7.4-83 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群																	
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]															
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
分泌物分泌	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
顎痛	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
体重減少	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
腹部不快感	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
味覚不全	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)
霧視	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
口内乾燥	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
腹痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
右室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-83 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD-711 群															
	初回増量前	増量から発現までの日数 [a]														
		不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-83 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	プラセボ群																	
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]															
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	43	(26.4)	31	(19.0)	35	(21.5)	25	(15.3)	10	(6.1)	9	(5.5)	4	(2.5)	2	(1.2)	108	(66.3)
頭痛	8	(4.9)	6	(3.7)	8	(4.9)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(4.9)
浮動性めまい	2	(1.2)	4	(2.5)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(8.0)
悪心	5	(3.1)	5	(3.1)	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(6.1)
疲労	4	(2.5)	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	11	(6.7)
下痢	5	(3.1)	4	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.1)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(4.3)
上気道感染	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(4.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	12	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(8.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.1)
血液量増加症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
食欲減退	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
背部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
発疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
潮紅	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
消化不良	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)

表 2.7.4-83 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	プラセボ群																			
	初回増量前		増量から発現までの日数[a]																	
			不明[b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(4.3)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(3.7)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
無力症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
顎痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
味覚不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(4.3)
口内乾燥	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(4.9)
腹痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
インフルエンザ	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
右室不全	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)

表 2.7.4-83 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	プラセボ群															
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]													
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)
片頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)

増量から発現までの日数を特定できない有害事象を除く。
同一被験者が複数回増量している場合、有害事象発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：有害事象発現日 - 直前の増量日 + 1
b：増量日当日に発現しており、有害事象と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(1)および TAE044(1)より作成

表 2.7.4-84　RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群																			
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]																	
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降			
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)			
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)		
全体	38	(23.3)	27	(16.6)	17	(10.4)	13	(8.0)	9	(5.5)	5	(3.1)	3	(1.8)	4	(2.5)	38	(23.3)		
頭痛	15	(9.2)	7	(4.3)	3	(1.8)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	10	(6.1)		
浮動性めまい	7	(4.3)	5	(3.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)		
下痢	5	(3.1)	3	(1.8)	4	(2.5)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)		
悪心	5	(3.1)	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	3	(1.8)		
疲労	5	(3.1)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)		
潮紅	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)		
食欲減退	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)		
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)		
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)		
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)		
分泌物分泌	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
口内乾燥	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)		

表 2.7.4-84 RIN-PH-201 試験におけるいずれかの群で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用の治験薬の増量から発現までの日数別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	プラセボ群																	
	初回増量前		増量から発現までの日数 [a]															
			不明 [b]		2 日		3 日		4 日		5 日		6 日		7 日		8 日以降	
	(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)		(163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	22	(13.5)	20	(12.3)	17	(10.4)	10	(6.1)	2	(1.2)	4	(2.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	42	(25.8)
頭痛	8	(4.9)	5	(3.1)	8	(4.9)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(3.7)
浮動性めまい	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(5.5)
下痢	4	(2.5)	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	5	(3.1)	4	(2.5)	2	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.1)
疲労	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
潮紅	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.5)

増量から発現までの日数を特定できない副作用を除く。
同一被験者が複数回増量している場合、副作用発現直前の増量日(減量前の用量を超えない範囲での増量を除く)からの日数を算出する。
同一被験者に同一事象が複数件発現している場合、各日数で 1 例ずつカウントする。
a：副作用発現日 - 直前の増量日 + 1
b：増量日当日に発現しており、副作用と増量の前後関係が不明
Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE038(2)および TAE044(2)より作成

2.7.4.2.1.6.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象を表 2.7.4-85 に、副作用を表 2.7.4-86 に示した。また、重篤な全身性事象の有害事象を表 2.7.4-87 に、副作用を表 2.7.4-88 に、投与中止に至った全身性事象の有害事象を表 2.7.4-89 に、副作用を表 2.7.4-90 に、重度の全身性事象の有害事象を表 2.7.4-91 に、副作用を表 2.7.4-92 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 91.6%（109/119 例）および 88.4%（107/121 例）であった。いずれかの集団で発現率が 10%以上の全身性事象の有害事象は、下痢（16.8%［20/119 例］、14.0%［17/121 例］）、上気道感染（16.8%［20/119 例］、11.6%［14/121 例］）、浮動性めまい（15.1%［18/119 例］、14.9%［18/121 例］）、疲労、悪心（各 15.1%［18/119 例］、11.6%［14/121 例］）、背部痛（13.4%［16/119 例］、8.3%［10/121 例］）、副鼻腔炎（12.6%［15/119 例］、2.5%［3/121 例］）、肺炎（11.8%［14/119 例］、12.4%［15/121 例］）、胸痛（11.8%［14/119 例］、8.3%［10/121 例］）、関節痛（11.8%［14/119 例］、6.6%［8/121 例］）、上咽頭炎（11.8%［14/119 例］、5.0%［6/121 例］）、頭痛（10.1%［12/119 例］、27.3%［33/121 例］）、尿路感染（8.4%［10/119 例］、12.4%［15/121 例］）であった。

全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 37.0%（44/119 例）および 52.9%（64/121 例）であった。いずれかの集団で発現率が 10%以上の全身性事象の副作用は、頭痛（7.6%［9/119 例］、19.8%［24/121 例］）であった。

重篤な全身性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 44.5%（53/119 例）および 37.2%（45/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な全身性事象の有害事象は、肺炎（10 例、10 例）、急性腎障害（7 例、2 例）、右室不全（6 例、4 例）、血液量増加症（5 例、4 例）、敗血症（4 例、3 例）、うっ血性心不全（3 例、2 例）、胸痛（3 例、1 例）、失神（2 例、4 例）、低血圧（2 例、2 例）、硬膜下血腫、急性心不全、低ナトリウム血症（各 2 例、1 例）、貧血、関節炎、心肺停止、転倒、高カリウム血症、低カリウム血症（各 2 例、0 例）、心停止（1 例、6 例）、尿路感染（1 例、4 例）、脳血管発作、インフルエンザ、敗血症性ショック（各 1 例、2 例）であった。重篤な全身性事象の副作用の発現率は、それぞれ 5.9%（7/119 例）および 9.9%（12/121 例）であり、脳血管発作、低血圧、肺炎、硬膜下血腫（各 1 例、1 例）、気管支炎、慢性胃炎、脱水、高カリウム血症、低ナトリウム血症、食道潰瘍、非心臓性胸痛、高トランスアミナーゼ血症、急性腎障害（各 1 例、0 例）、血液量増加症（0 例、2 例）、心房細動、うっ血性心不全、死亡、インフルエンザ性肺炎、皮下気腫、失神、頻脈（各 0 例、1 例）が認められた。重篤な全身性事象の副作用の転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団のうっ血性心不全、死亡（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の脳血管発作、慢性胃炎、食道潰瘍（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の硬膜下血腫（1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の血液量増加症、頻脈（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。

投与中止に至った全身性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 9.2%（11/119 例）および 15.7%（19/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた投与中止に至った全身性事象の有害事象は、右室不全（2 例、3 例）、心停止、敗血症（各 1 例、2 例）、疲労、尿路感染（各 0 例、2 例）であった。投与中止に至った全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 1.7%（2/119 例）および 5.0%（6/121 例）であり、頭痛、悪心（各 1 例、1 例）、無力症、下痢、体重減少、食欲減退（各 1 例、0 例）、疲労（0 例、2 例）、胸部不快感、胸痛、潮紅、皮下気腫、尿路感染（各 0 例、1 例）が認められた。投与中止に至った全身性事象の副作用の転帰は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の無力症（1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の頭痛、悪心、体重減少、食欲減退（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の疲労（2 例）、胸痛、潮紅（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復または軽快であった。

重度の全身性事象の有害事象の発現率はそれぞれ 37.8%（45/119 例）および 34.7%（42/121 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた重度の全身性事象の有害事象は、肺炎（8 例、7 例）、右室不全、敗血症（各 5 例、3 例）、血液量増加症（4 例、3 例）、うっ血性心不全、急性腎障害（各 3 例、2 例）、転倒（3 例、0 例）、失神（2 例、4 例）、貧血、心肺停止、浮動性めまい、悪心（各 2 例、0 例）、心停止（1 例、6 例）、尿路感染（1 例、3 例）、脳血管発作、疲労、頭痛、低血圧、インフルエンザ、敗血症性ショック（各 1 例、2 例）であった。重度の全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 5.9%（7/119 例）および 11.6%（14/121 例）であり、浮動性めまい（2 例、0 例）、脳血管発作、疲労、硬膜下血腫（各 1 例、1 例）、転倒、頭痛、悪心、副鼻腔炎、非心臓性胸痛、4 分の 1 盲（各 1 例、0 例）、血液量増加症（0 例、2 例）、うっ血性心不全、死亡、低血圧、食道痛、肺炎、インフルエンザ性肺炎、皮下気腫、失神、頻脈、体重減少（各 0 例、1 例）が認められた。重度の全身性事象の副作用の転帰は、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団のうっ血性心不全、死亡（各 1 例）が死亡、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の脳血管発作（1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の硬膜下血腫（1 例）が回復したが後遺症あり、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の浮動性めまい（2 例）、疲労、頭痛、悪心、4 分の 1 盲（各 1 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の疲労、血液量増加症、頻脈（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。このほか、RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された 2 例のうち、1 例に重度の副作用（無力症）が認められた。無力症の転帰は回復であった。

表 2.7.4-85 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	109	(91.6)	107	(88.4)	218	(90.1)
下痢	20	(16.8)	17	(14.0)	37	(15.3)
上気道感染	20	(16.8)	14	(11.6)	34	(14.0)
浮動性めまい	18	(15.1)	18	(14.9)	36	(14.9)
疲労	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
悪心	18	(15.1)	14	(11.6)	32	(13.2)
背部痛	16	(13.4)	10	(8.3)	26	(10.7)
副鼻腔炎	15	(12.6)	3	(2.5)	18	(7.4)
肺炎	14	(11.8)	15	(12.4)	30	(12.4)
胸痛	14	(11.8)	10	(8.3)	24	(9.9)
関節痛	14	(11.8)	8	(6.6)	22	(9.1)
上咽頭炎	14	(11.8)	6	(5.0)	20	(8.3)
頭痛	12	(10.1)	33	(27.3)	45	(18.6)
急性腎障害	11	(9.2)	3	(2.5)	14	(5.8)
尿路感染	10	(8.4)	15	(12.4)	27	(11.2)
末梢性浮腫	9	(7.6)	11	(9.1)	20	(8.3)
転倒	9	(7.6)	4	(3.3)	13	(5.4)
血液量増加症	8	(6.7)	7	(5.8)	15	(6.2)
右室不全	8	(6.7)	6	(5.0)	14	(5.8)
嘔吐	8	(6.7)	5	(4.1)	13	(5.4)
筋痙縮	8	(6.7)	4	(3.3)	12	(5.0)
低血圧	8	(6.7)	3	(2.5)	11	(4.5)
気管支炎	7	(5.9)	8	(6.6)	15	(6.2)
四肢痛	7	(5.9)	7	(5.8)	14	(5.8)
貧血	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
失神	6	(5.0)	10	(8.3)	16	(6.6)
低カリウム血症	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
無力症	6	(5.0)	3	(2.5)	10	(4.1)
血中クレアチニン増加	6	(5.0)	3	(2.5)	9	(3.7)
悪寒	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.5)
不安	5	(4.2)	6	(5.0)	11	(4.5)
食欲減退	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.1)
敗血症	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
血中尿素増加	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
うっ血性心不全	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
高カリウム血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
低ナトリウム血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
胃食道逆流性疾患	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
ウイルス性胃腸炎	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
頻脈	5	(4.2)	2	(1.7)	7	(2.9)
脱水	5	(4.2)	1	(0.8)	6	(2.5)
鼓腸	5	(4.2)	0	(0.0)	5	(2.1)
インフルエンザ	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
腹部不快感	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
高血圧	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
頚部痛	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
発熱	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
坐骨神経痛	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)

表 2.7.4-85 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
白血球数増加	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
失神寸前の状態	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
季節性アレルギー	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
痛風	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
疼痛	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
記憶障害	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
便秘	3	(2.5)	8	(6.6)	11	(4.5)
腹痛	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
体重減少	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
徐脈	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
不眠症	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
嚥下障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
筋肉痛	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
霧視	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
白内障	3	(2.5)	1	(0.8)	5	(2.1)
白血球増加症	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
ウイルス性上気道感染	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
関節炎	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
過敏症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
変形性関節症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
そう痒症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
耳鳴	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
深部静脈血栓症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
高トランスアミナーゼ血症	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
胸部不快感	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
心房細動	2	(1.7)	4	(3.3)	7	(2.9)
上腹部痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
うつ病	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
顎痛	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
挫傷	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
末梢性ニューロパチー	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
鼻炎	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
筋骨格系胸痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
発疹	1	(0.8)	6	(5.0)	7	(2.9)
帯状疱疹	1	(0.8)	5	(4.1)	6	(2.5)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
蜂巣炎	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
心拍数増加	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
浮腫	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
靭帯捻挫	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
血小板数減少	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
筋肉疲労	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)
抜歯	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.2)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE138(1)を改変

表 2.7.4-86 RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	44	(37.0)	64	(52.9)	109	(45.0)
下痢	11	(9.2)	10	(8.3)	21	(8.7)
頭痛	9	(7.6)	24	(19.8)	33	(13.6)
浮動性めまい	8	(6.7)	10	(8.3)	18	(7.4)
疲労	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
悪心	5	(4.2)	7	(5.8)	12	(5.0)
胸痛	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
食欲減退	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)
低血圧	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
悪寒	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
鼓腸	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
潮紅	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
嘔吐	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
胸部不快感	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
顎痛	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
酸素飽和度低下	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
四肢痛	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE138(2)を改変

表 2.7.4-87 RIN-PH-202 試験における重篤な全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	53	(44.5)	45	(37.2)	100	(41.3)
肺炎	10	(8.4)	10	(8.3)	21	(8.7)
急性腎障害	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
右室不全	6	(5.0)	4	(3.3)	10	(4.1)
血液量増加症	5	(4.2)	4	(3.3)	9	(3.7)
敗血症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
うっ血性心不全	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
胸痛	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
失神	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
低血圧	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
硬膜下血腫	2	(1.7)	1	(0.8)	4	(1.7)
急性心不全	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
低ナトリウム血症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
貧血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
関節炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心肺停止	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
転倒	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
高カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
低カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
尿路感染	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
脳血管発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)

表 2.7.4-87 RIN-PH-202 試験における重篤な全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症性ショック	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
心房細動	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(1.2)
心房粗動	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
COVID-19 肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
上腹部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
背部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
徐脈	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
コクシジオイデス症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
便秘	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肺性心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脱水	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性腸憩室	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
塞栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
フルニエ壊疽	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痛風性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間擦疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
壊死性筋膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎結石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
失神寸前の状態	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺扁平上皮癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
子宮平滑筋腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腟出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嘔吐	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺敗血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.4-87 RIN-PH-202 試験における重篤な全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痔出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無脈性電気活動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ライノウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疾患進行	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非小細胞肺癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性左室不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嵌頓臍ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メタニューモウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染による気管支拡張症の増悪	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
洞結節機能不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝機能検査値上昇	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心耳閉鎖	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
濾胞性リンパ腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸間膜リンパ節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
軟骨肉腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
小細胞肺癌	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
下部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
栄養障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
免疫性血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
COVID-19	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE139(1)を改変

表 2.7.4-88　RIN-PH-202 試験における重篤な全身性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	7	(5.9)	12	(9.9)	19	(7.9)
脳血管発作	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
低血圧	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
気管支炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性胃炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
脱水	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高カリウム血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性腎障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失神	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE139(2)を改変

表 2.7.4-89 RIN-PH-202 試験における投与中止に至った全身性事象の有害事象
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(9.2)	19	(15.7)	30	(12.4)
右室不全	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
心停止	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
悪心	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
足関節部骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
うっ血性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性肺性心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
難聴	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痙攣発作	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
敗血症性ショック	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲減退	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疲労	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
尿路感染	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE141(1)を改変

表 2.7.4-90 RIN-PH-202 試験における投与中止に至った全身性事象の副作用
（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(1.7)	6	(5.0)	8	(3.3)
頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
悪心	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
無力症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重減少	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
食欲減退	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疲労	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE141(2)を改変

表 2.7.4-91 RIN-PH-202 試験における重度の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	45	(37.8)	42	(34.7)	89	(36.8)
肺炎	8	(6.7)	7	(5.8)	16	(6.6)
右室不全	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
敗血症	5	(4.2)	3	(2.5)	8	(3.3)
血液量増加症	4	(3.4)	3	(2.5)	7	(2.9)
うっ血性心不全	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
急性腎障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
転倒	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
失神	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
貧血	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心肺停止	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
浮動性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
悪心	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
心停止	1	(0.8)	6	(5.0)	8	(3.3)
尿路感染	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
脳血管発作	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
疲労	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
頭痛	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
低血圧	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
敗血症性ショック	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.2)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(1.2)
背部痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
徐脈	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
胸痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
高カリウム血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
体調不良	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
COVID-19 肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
心房細動	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
関節痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心房粗動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚動脈狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
白内障	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
憩室炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性腸憩室	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
塞栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
フルニエー壊疽	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
間擦疹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メレナ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
壊死性筋膜炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.4-91 RIN-PH-202 試験における重度の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
腎結石症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺扁平上皮癌	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血栓性脳卒中	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚椎骨折	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
深部静脈血栓症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺敗血症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性関節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
痔出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
無脈性電気活動	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
疾患進行	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嵌頓臍ヘルニア	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
メタニューモウイルス感染	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
洞結節機能不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心耳閉鎖	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸間膜リンパ節炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
軟骨肉腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
慢性骨髄性白血病	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
心突然死	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
平衡障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
下部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

表 2.7.4-91 RIN-PH-202 試験における重度の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
栄養障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失血性貧血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
免疫性血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
COVID-19	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE140(1)を改変

表 2.7.4-92 RIN-PH-202 試験における重度の全身性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	7	(5.9)	14	(11.6)	22	(9.1)
浮動性めまい	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
脳血管発作	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
疲労	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
硬膜下血腫	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
転倒	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
4 分の 1 盲	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血液量増加症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
食道痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮下気腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
失神	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE140(2)を改変

2.7.4.2.1.6.2.3.1 発現時期別の分析

RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-93 に、副作用の初発の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-94 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、投与 12 週以内、12 週超 24 週以内、24 週超 36 週以内、36 週超 48 週以内、48 週超 60 週以内、60 週超 72 週以内、72 週超 84 週以内、84 週超 96 週以内および 96 週超（以下同順）において、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 55.5%（66/119 例）、6.7%（7/105 例）、11.6%（11/95 例）、4.5%（4/88 例）、1.3%（1/80 例）、0.0%（0/72 例）、0.0%（0/68 例）、0.0%（0/52 例）および 0.0%（0/44 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 55.4%（67/121 例）、11.4%（10/88 例）、2.7%（2/74 例）、6.0%（4/67 例）、3.4%（2/58 例）、2.0%（1/51 例）、2.1%（1/47 例）、0.0%（0/40 例）および 0.0%（0/37 例）であった。

全身性事象の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 23.5%（28/119 例）、8.6%（9/105 例）、3.2%（3/95 例）、1.1%（1/88 例）、0.0%（0/80 例）、0.0%（0/72 例）、0.0%（0/68 例）、0.0%（0/52 例）および 0.0%（0/44 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 36.4%（44/121 例）、4.5%（4/88 例）、4.1%（3/74 例）、4.5%（3/67 例）、0.0%（0/58 例）、0.0%（0/51 例）、0.0%（0/47 例）、0.0%（0/40 例）および 0.0%（0/37 例）であり、投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。また、いずれかの集団で発現率が 10%以上の全身性事象の副作用（頭痛）の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 4.2%（5/119 例）、3.8%（4/105 例）、0.0%（0/95 例）、0.0%（0/88 例）、0.0%（0/80 例）、0.0%（0/72 例）、0.0%（0/68 例）、0.0%（0/52 例）および 0.0%（0/44 例）、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 15.7%（19/121 例）、2.3%（2/88 例）、0.0%（0/74 例）、3.0%（2/67 例）、0.0%（0/58 例）、0.0%（0/51 例）、0.0%（0/47 例）、0.0%（0/40 例）および 0.0%（0/37 例）であり、MD-711 の投与期間が長くなるほど発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	～12 週 (119 例)[b]		12～24 週 (105 例)[b]		24～36 週 (95 例)[b]		36～48 週 (88 例)[b]		48～60 週 (80 例)[b]		60～72 週 (72 例)[b]		72～84 週 (68 例)[b]		84～96 週 (52 例)[b]		96 週～ (44 例)[b]		不明[a] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	66	(55.5)	7	(6.7)	11	(11.6)	4	(4.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(16.8)
下痢	9	(7.6)	0	(0.0)	1	(1.1)	2	(2.3)	2	(2.5)	3	(4.2)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
上気道感染	4	(3.4)	5	(4.8)	5	(5.3)	1	(1.1)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
浮動性めまい	6	(5.0)	3	(2.9)	3	(3.2)	1	(1.1)	1	(1.3)	1	(1.4)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
疲労	8	(6.7)	6	(5.7)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	7	(5.9)	4	(3.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.5)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(0.8)
背部痛	5	(4.2)	4	(3.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
副鼻腔炎	8	(6.7)	0	(0.0)	4	(4.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	3	(2.5)	3	(2.9)	1	(1.1)	2	(2.3)	0	(0.0)	3	(4.2)	1	(1.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	3	(2.5)	3	(2.9)	4	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
関節痛	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	4	(5.0)	2	(2.8)	1	(1.5)	3	(5.8)	1	(2.3)	0	(0.0)
上咽頭炎	5	(4.2)	2	(1.9)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.5)	1	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	7	(5.9)	5	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎障害	3	(2.5)	1	(1.0)	1	(1.1)	2	(2.3)	1	(1.3)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	2	(1.7)	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	3	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
末梢性浮腫	6	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
転倒	2	(1.7)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
血液量増加症	2	(1.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
右室不全	1	(0.8)	3	(2.9)	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	3	(2.5)	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	3	(2.5)	0	(0.0)	2	(2.1)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
低血圧	5	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.8)	2	(1.9)	3	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	2	(1.7)	1	(1.0)	2	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	2	(1.7)	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	3	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)
無力症	3	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	3	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	～12 週 (119 例)[b]		12～24 週 (105 例)[b]		24～36 週 (95 例)[b]		36～48 週 (88 例)[b]		48～60 週 (80 例)[b]		60～72 週 (72 例)[b]		72～84 週 (68 例)[b]		84～96 週 (52 例)[b]		96 週～ (44 例)[b]		不明[a] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
不安	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	2	(1.7)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
敗血症	2	(1.7)	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高カリウム血症	3	(2.5)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(2.3)	1	(0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	4	(3.4)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	3	(2.5)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼓腸	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(0.8)	2	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	1	(0.8)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
坐骨神経痛	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	2	(1.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神寸前の状態	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
季節性アレルギー	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
記憶障害	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(0.8)
体重減少	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
徐脈	1	(0.8)	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	～12 週 (119 例)[b]		12～24 週 (105 例)[b]		24～36 週 (95 例)[b]		36～48 週 (88 例)[b]		48～60 週 (80 例)[b]		60～72 週 (72 例)[b]		72～84 週 (68 例)[b]		84～96 週 (52 例)[b]		96 週～ (44 例)[b]		不明[a] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
嚥下障害	2	(1.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
霧視	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
白内障	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
白血球増加症	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節炎	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
変形性関節症	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
そう痒症	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎痛	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
浮腫	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	～12 週 (119 例)[b]		12～24 週 (105 例)[b]		24～36 週 (95 例)[b]		36～48 週 (88 例)[b]		48～60 週 (80 例)[b]		60～72 週 (72 例)[b]		72～84 週 (68 例)[b]		84～96 週 (52 例)[b]		96 週～ (44 例)[b]		不明[a] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
靭帯捻挫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚有棘細胞癌	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋肉疲労	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
抜歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	～12 週 (121 例)[b]		12～24 週 (88 例)[b]		24～36 週 (74 例)[b]		36～48 週 (67 例)[b]		48～60 週 (58 例)[b]		60～72 週 (51 例)[b]		72～84 週 (47 例)[b]		84～96 週 (40 例)[b]		96 週～ (37 例)[b]		不明[a] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	67	(55.4)	10	(11.4)	2	(2.7)	4	(6.0)	2	(3.4)	1	(2.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(16.5)
下痢	6	(5.0)	0	(0.0)	3	(4.1)	1	(1.5)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
上気道感染	4	(3.3)	1	(1.1)	4	(5.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
浮動性めまい	10	(8.3)	4	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.5)	3	(5.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	3	(2.5)	3	(3.4)	4	(5.4)	2	(3.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
悪心	8	(6.6)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
背部痛	4	(3.3)	2	(2.3)	2	(2.7)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	5	(4.1)	3	(3.4)	1	(1.4)	2	(3.0)	0	(0.0)	3	(5.9)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	6	(5.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	4	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
上咽頭炎	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
頭痛	25	(20.7)	2	(2.3)	1	(1.4)	3	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
尿路感染	4	(3.3)	2	(2.3)	3	(4.1)	3	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(2.5)	1	(2.7)	0	(0.0)
末梢性浮腫	3	(2.5)	2	(2.3)	3	(4.1)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液量増加症	4	(3.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
右室不全	2	(1.7)	1	(1.1)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	3	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	3	(2.5)	3	(3.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	2	(1.7)	1	(1.1)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
貧血	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
失神	5	(4.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
無力症	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	～12 週 (121 例)[b]		12～24 週 (88 例)[b]		24～36 週 (74 例)[b]		36～48 週 (67 例)[b]		48～60 週 (58 例)[b]		60～72 週 (51 例)[b]		72～84 週 (47 例)[b]		84～96 週 (40 例)[b]		96 週～ (37 例)[b]		不明[a] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
不安	2	(1.7)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(0.8)
食欲減退	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.4)	0	(0.0)
敗血症	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.9)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(0.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	1	(0.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(0.8)
頚部痛	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	1	(0.8)	1	(1.1)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
坐骨神経痛	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(0.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神寸前の状態	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痛風	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.9)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腹痛	3	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
徐脈	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	～12 週 (121 例)[b]		12～24 週 (88 例)[b]		24～36 週 (74 例)[b]		36～48 週 (67 例)[b]		48～60 週 (58 例)[b]		60～72 週 (51 例)[b]		72～84 週 (47 例)[b]		84～96 週 (40 例)[b]		96 週～ (37 例)[b]		不明[a] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
嚥下障害	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.5	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	1	0.8	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
霧視	2	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過敏症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	3	2.5	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8
心房細動	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.3	0	0.0	0	0.0	1	0.8
上腹部痛	2	1.7	0	0.0	1	1.4	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.8	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8
潮紅	2	1.7	0	0.0	1	1.4	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顎痛	3	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.8	2	2.3	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.7	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心停止	0	0.0	2	2.3	1	1.4	2	3.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発疹	2	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.7
帯状疱疹	1	0.8	0	0.0	2	2.7	1	1.5	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
酸素飽和度低下	2	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.5	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	2.5	0	0.0	0	0.0
心拍数増加	2	1.7	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	0.8	0	0.0	1	1.4	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4-93　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	～12 週 (121 例)[b]		12～24 週 (88 例)[b]		24～36 週 (74 例)[b]		36～48 週 (67 例)[b]		48～60 週 (58 例)[b]		60～72 週 (51 例)[b]		72～84 週 (47 例)[b]		84～96 週 (40 例)[b]		96 週～ (37 例)[b]		不明[a] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.7)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.8)	1	(1.1)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
筋肉疲労	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
抜歯	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

a：発現日が部分日付または不明な事象

b：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE138(1)および TAE142(1)より作成

表 2.7.4-94　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	～12 週 (119 例)[b]		12～24 週 (105 例)[b]		24～36 週 (95 例)[b]		36～48 週 (88 例)[b]		48～60 週 (80 例)[b]		60～72 週 (72 例)[b]		72～84 週 (68 例)[b]		84～96 週 (52 例)[b]		96 週～ (44 例)[b]		不明[a] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	28	(23.5)	9	(8.6)	3	(3.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
下痢	8	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	5	(4.2)	4	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	3	(2.5)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
疲労	3	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	2	(1.7)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	2	(1.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血圧	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	2	(1.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼓腸	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎痛	1	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
四肢痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-94　RIN-PH-202 試験におけるいずれかの集団で発現率が 2%以上の全身性事象の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	～12 週 (121 例)[b]		12～24 週 (88 例)[b]		24～36 週 (74 例)[b]		36～48 週 (67 例)[b]		48～60 週 (58 例)[b]		60～72 週 (51 例)[b]		72～84 週 (47 例)[b]		84～96 週 (40 例)[b]		96 週～ (37 例)[b]		不明[a] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	44	(36.4)	4	(4.5)	3	(4.1)	3	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(8.3)
下痢	3	(2.5)	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(1.5)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
頭痛	19	(15.7)	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
浮動性めまい	8	(6.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	3	(2.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
悪心	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
胸痛	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.8)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎痛	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.8)	1	(1.1)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

a：発現日が部分日付または不明な事象

b：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE138(2)および TAE142(2)より作成

2.7.4.2.1.6.2.4 間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較

全身性事象のリスクについて、国内第II/III相試験（MD711201試験［主要期、評価期間：16週間］）と海外第II/III相試験（RIN-PH-201試験［評価期間：16週間］）の成績を比較し、検討した。MD711201試験またはRIN-PH-201試験のMD-711群のいずれかで発現率が2%以上の全身性事象の有害事象を表 2.7.4-95に、副作用を表 2.7.4-96に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、MD711201試験およびRIN-PH-201試験のMD-711群（以下同順）でそれぞれ80.0%（16/20例）および87.1%（142/163例）であった。

全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ45.0%（9/20例）および57.1%（93/163例）であった。MD711201試験で発現率が10%以上の全身性事象の副作用（血圧低下、倦怠感）の発現率は、血圧低下がそれぞれ10.0%（2/20例）および0.6%（1/163例）、倦怠感がそれぞれ10.0%（2/20例）および0.0%（0/163例）であり、RIN-PH-201試験のMD-711群と比較してMD711201試験で高値であった。ただし、MD711201試験で認められた血圧低下および倦怠感は、いずれも軽度、非重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。RIN-PH-201試験のMD-711群で発現率が10%以上の全身性副作用（頭痛、浮動性めまい、下痢）は、MD711201試験では認められなかった。

全身性事象の副作用のうち、重篤な全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ5.0%（1/20例）および4.9%（8/163例）であり、試験間で大きく異ならなかった。また、MD711201試験では重篤な全身性事象の副作用が1例（肺炎［医師記載名：薬剤性肺炎の疑い］）認められたものの、「薬剤性肺炎」の確定診断には至っていないことならびに海外における臨床試験および市販後の情報等から、肺炎（薬剤性肺炎）はMD-711による新たなリスクとなるとは考えなかった（2.7.4.2.1.4.1項参照）。

MD711201試験、RIN-PH-201試験ともに、MD-711の1回投与量の増加に伴って全身性事象の副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった。また、MD711201試験、RIN-PH-202試験ともに、MD-711の投与期間が長くなるほど全身性事象の副作用の初発の発現率が増加する傾向は認められなかった。

以上、発現頻度ならびに認められた事象の重篤性、発現時期および発現時における1回投与量の観点から、本邦の間質性肺疾患またはCPFEに伴う肺高血圧症患者におけるMD-711による全身性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

表 2.7.4-95 MD711201 試験または RIN-PH-201 試験の MD-711 群のいずれかで発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD711201 験(主要期) (20 例)				RIN-PH-201 試験 MD-711 群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	両側 95% 信頼区間 下限	両側 95% 信頼区間 上限	発現例数	発現率 (%)
全体	16	(80.0)	56.3	94.3	142	(87.1)
下痢	2	(10.0)	1.2	31.7	22	(13.5)
末梢性浮腫	2	(10.0)	1.2	31.7	13	(8.0)
上咽頭炎	2	(10.0)	1.2	31.7	4	(2.5)
浮腫	2	(10.0)	1.2	31.7	4	(2.5)
肺炎	2	(10.0)	1.2	31.7	2	(1.2)
血圧低下	2	(10.0)	1.2	31.7	1	(0.6)
倦怠感	2	(10.0)	1.2	31.7	0	(0.0)
細菌性肺炎	2	(10.0)	1.2	31.7	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	2	(10.0)	1.2	31.7	0	(0.0)
転倒	1	(5.0)	0.1	24.9	8	(4.9)
四肢痛	1	(5.0)	0.1	24.9	7	(4.3)
失神	1	(5.0)	0.1	24.9	7	(4.3)
背部痛	1	(5.0)	0.1	24.9	6	(3.7)
潮紅	1	(5.0)	0.1	24.9	6	(3.7)
発疹	1	(5.0)	0.1	24.9	6	(3.7)
消化不良	1	(5.0)	0.1	24.9	5	(3.1)
便秘	1	(5.0)	0.1	24.9	4	(2.5)
味覚不全	1	(5.0)	0.1	24.9	4	(2.5)
顎痛	1	(5.0)	0.1	24.9	4	(2.5)
急性心筋梗塞	1	(5.0)	0.1	24.9	1	(0.6)
糖尿病	1	(5.0)	0.1	24.9	1	(0.6)
筋肉痛	1	(5.0)	0.1	24.9	1	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
皮膚炎	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
免疫反応	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
注射部位疼痛	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
高眼圧症	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
歯痛	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
仙骨痛	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
便通不規則	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
尿潜血	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0.0	16.8	45	(27.6)
浮動性めまい	0	(0.0)	0.0	16.8	30	(18.4)
悪心	0	(0.0)	0.0	16.8	25	(15.3)
疲労	0	(0.0)	0.0	16.8	23	(14.1)
胸痛	0	(0.0)	0.0	16.8	14	(8.6)
上気道感染	0	(0.0)	0.0	16.8	11	(6.7)
関節痛	0	(0.0)	0.0	16.8	9	(5.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	0	(0.0)	0.0	16.8	9	(5.5)
胸部不快感	0	(0.0)	0.0	16.8	8	(4.9)

表 2.7.4-95 MD711201 試験または RIN-PH-201 試験の MD-711 群のいずれかで発現率が 2%以上の全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	MD711201 試験(主要期) (20 例)				RIN-PH-201 試験 MD-711 群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	両側 95% 信頼区間		発現例数	発現率 (%)
			下限	上限		
血液量増加症	0	(0.0)	0.0	16.8	8	(4.9)
食欲減退	0	(0.0)	0.0	16.8	7	(4.3)
筋痙縮	0	(0.0)	0.0	16.8	6	(3.7)
振戦	0	(0.0)	0.0	16.8	6	(3.7)
不安	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
尿路感染	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
嘔吐	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
分泌物分泌	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
腹部不快感	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
無力症	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
気管支炎	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
うつ病	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
体液貯留	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
低血圧	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
発熱	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
霧視	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
体重減少	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE202(1)を改変

表 2.7.4-96 MD711201 試験または RIN-PH-201 試験の MD-711 群のいずれかで発現率が 2%以上の全身性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD711201 試験(主要期) (20 例)				RIN-PH-201 試験 MD-711 群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	両側 95% 信頼区間		発現例数	発現率 (%)
			下限	上限		
全体	9	(45.0)	23.1	68.5	93	(57.1)
血圧低下	2	(10.0)	1.2	31.7	1	(0.6)
倦怠感	2	(10.0)	1.2	31.7	0	(0.0)
味覚不全	1	(5.0)	0.1	24.9	3	(1.8)
浮腫	1	(5.0)	0.1	24.9	2	(1.2)
顎痛	1	(5.0)	0.1	24.9	2	(1.2)
筋肉痛	1	(5.0)	0.1	24.9	1	(0.6)
異常感	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
肺炎	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	0.1	24.9	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0.0	16.8	37	(22.7)
浮動性めまい	0	(0.0)	0.0	16.8	22	(13.5)
下痢	0	(0.0)	0.0	16.8	17	(10.4)
悪心	0	(0.0)	0.0	16.8	16	(9.8)
疲労	0	(0.0)	0.0	16.8	12	(7.4)
潮紅	0	(0.0)	0.0	16.8	6	(3.7)
食欲減退	0	(0.0)	0.0	16.8	5	(3.1)
胸部不快感	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
胸痛	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)
分泌物分泌	0	(0.0)	0.0	16.8	4	(2.5)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE202(2)を改変

2.7.4.2.1.6.2.5 PAH 患者を対象とした試験との比較

全身性事象のリスクについて、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験（MD711201 試験［全体、評価期間：52 週間］）と PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験［全体、評価期間：52 週間］、PAH 申請時の CTD2.7.4.2.1.6.2.1 項参照）の成績を比較し、検討した。MD711201 試験および MD711102 試験における全身性事象の有害事象を表 2.7.4-97 に、副作用を表 2.7.4-98 に示した。

全身性事象の有害事象の発現率は、MD711201 試験および MD711102 試験（以下同順）でそれぞれ 90.0%（18/20 例）および 100.0%（17/17 例）であった。

全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 45.0%（9/20 例）および 94.1%（16/17 例）であり、MD711201 試験の発現率が MD711102 試験と比較して低値であった。また、MD711201 試験で発現率が 10%（2 例）以上の全身性事象の副作用（血圧低下、倦怠感）の発現率は、血圧低下がそれぞれ 10.0%（2/20 例）および 11.8%（2/17 例）、倦怠感がそれぞれ 10.0%（2/20 例）および 0.0%（0/17 例）であり、血圧低下については試験間で大きく異ならなかった一方、倦怠感については MD711102 試験と比較して MD711201 試験で高値であった。ただし、MD711201 試験で認められた倦怠感は、いずれも軽度、非重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。血圧低下を除く MD711102 試験で発現率が 10%（2 例）以上の全身性事象の副作用（頭痛、ほてり、悪心、頭部不快感、下痢、動悸、発熱、浮動性めまい）は、MD711201 試験では認められなかった。

全身性事象の副作用のうち、重篤な全身性事象の副作用の発現率はそれぞれ 5.0%（1/20 例）および 0.0%（0/17 例）であり、MD711201 試験、MD711102 試験ともに低頻度であった。また、MD711201 試験では重篤な全身性事象の副作用が 1 例（肺炎［医師記載名：薬剤性肺炎の疑い］）認められたものの、「薬剤性肺炎」の確定診断には至っていないことならびに海外における臨床試験および市販後の情報等から、肺炎（薬剤性肺炎）は MD-711 による新たなリスクとなるとは考えなかった（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

以上、発現頻度および認められた事象の重篤性の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による全身性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。

表 2.7.4-97 MD711201 試験および MD711102 試験における全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者		PAH 患者	
	MD711201 試験 全体 (20 例)		MD711102 試験 全体 (17 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	18	(90.0)	17	(100.0)
下痢	5	(25.0)	5	(29.4)
上咽頭炎	3	(15.0)	4	(23.5)
肺炎	3	(15.0)	1	(5.9)
細菌性肺炎	3	(15.0)	0	(0.0)
倦怠感	3	(15.0)	0	(0.0)
血圧低下	2	(10.0)	3	(17.6)
背部痛	2	(10.0)	1	(5.9)
便秘	2	(10.0)	1	(5.9)
四肢痛	2	(10.0)	1	(5.9)
急性心筋梗塞	2	(10.0)	0	(0.0)
浮腫	2	(10.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(10.0)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	2	(10.0)	0	(0.0)
消化不良	2	(10.0)	0	(0.0)
不眠症	2	(10.0)	0	(0.0)
右室不全	2	(10.0)	0	(0.0)
体重減少	2	(10.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(5.0)	10	(58.8)
胸痛	1	(5.0)	2	(11.8)
注射部位疼痛	1	(5.0)	2	(11.8)
鉄欠乏性貧血	1	(5.0)	2	(11.8)
筋肉痛	1	(5.0)	2	(11.8)
発疹	1	(5.0)	2	(11.8)
蕁麻疹	1	(5.0)	2	(11.8)
嘔吐	1	(5.0)	2	(11.8)
心房細動	1	(5.0)	1	(5.9)
潮紅	1	(5.0)	1	(5.9)
免疫反応	1	(5.0)	1	(5.9)
顎痛	1	(5.0)	1	(5.9)
挫傷	1	(5.0)	1	(5.9)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	1	(5.9)
気管支炎	1	(5.0)	1	(5.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(5.0)	0	(0.0)
白内障	1	(5.0)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(5.0)	0	(0.0)
糖尿病	1	(5.0)	0	(0.0)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)
好酸球数増加	1	(5.0)	0	(0.0)
紅斑	1	(5.0)	0	(0.0)
転倒	1	(5.0)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(5.0)	0	(0.0)
高眼圧症	1	(5.0)	0	(0.0)

表 2.7.4-97 MD711201 試験および MD711102 試験における全身性事象の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者		PAH 患者	
	MD711201 試験 全体 (20 例)		MD711102 試験 全体 (17 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
口腔カンジダ症	1	(5.0)	0	(0.0)
慢性中耳炎	1	(5.0)	0	(0.0)
失神	1	(5.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(5.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(5.0)	0	(0.0)
仙骨痛	1	(5.0)	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)
便通不規則	1	(5.0)	0	(0.0)
尿潜血	1	(5.0)	0	(0.0)
ワクチン接種後発熱	1	(5.0)	0	(0.0)
腹部不快感	1	(5.0)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)
貧血	1	(5.0)	0	(0.0)
アルツハイマー型認知症	1	(5.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(5.0)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(5.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(5.0)	0	(0.0)
低血圧	1	(5.0)	0	(0.0)
外耳炎	1	(5.0)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	1	(5.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(5.0)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(5.0)	0	(0.0)
歯牙破折	1	(5.0)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	6	(35.3)
ほてり	0	(0.0)	5	(29.4)
浮動性めまい	0	(0.0)	3	(17.6)
頭部不快感	0	(0.0)	3	(17.6)
悪心	0	(0.0)	3	(17.6)
動悸	0	(0.0)	3	(17.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	2	(11.8)
上気道感染	0	(0.0)	2	(11.8)
腹痛	0	(0.0)	1	(5.9)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(5.9)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(5.9)
関節痛	0	(0.0)	1	(5.9)
無力症	0	(0.0)	1	(5.9)
心不全	0	(0.0)	1	(5.9)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(5.9)
結膜炎	0	(0.0)	1	(5.9)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(5.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(5.9)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(5.9)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(5.9)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(5.9)
肥満	0	(0.0)	1	(5.9)
歯冠周囲炎	0	(0.0)	1	(5.9)

表 2.7.4-97　MD711201 試験および MD711102 試験における全身性事象の有害事象
（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者		PAH 患者	
	MD711201 試験 全体 (20 例)		MD711102 試験 全体 (17 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(5.9)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(5.9)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(5.9)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(5.9)
子宮ポリープ	0	(0.0)	1	(5.9)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(5.9)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(5.9)
尺骨突き上げ症候群	0	(0.0)	1	(5.9)
軟便	0	(0.0)	1	(5.9)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE204(1)より作成

表 2.7.4-98 MD711201 試験および MD711102 試験における全身性事象の副作用（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者		PAH 患者	
	MD711201 試験 全体 (20 例)		MD711102 試験 全体 (17 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	9	(45.0)	16	(94.1)
血圧低下	2	(10.0)	2	(11.8)
倦怠感	2	(10.0)	0	(0.0)
顎痛	1	(5.0)	1	(5.9)
味覚不全	1	(5.0)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)
浮腫	1	(5.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(5.0)	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	10	(58.8)
ほてり	0	(0.0)	4	(23.5)
頭部不快感	0	(0.0)	3	(17.6)
悪心	0	(0.0)	3	(17.6)
下痢	0	(0.0)	2	(11.8)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(11.8)
動悸	0	(0.0)	2	(11.8)
発熱	0	(0.0)	2	(11.8)
腹痛	0	(0.0)	1	(5.9)
関節痛	0	(0.0)	1	(5.9)
無力症	0	(0.0)	1	(5.9)
心不全	0	(0.0)	1	(5.9)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(5.9)
胸痛	0	(0.0)	1	(5.9)
潮紅	0	(0.0)	1	(5.9)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(5.9)
嘔吐	0	(0.0)	1	(5.9)
軟便	0	(0.0)	1	(5.9)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE204(2)より作成

2.7.4.2.1.6.2.6 全身性事象のまとめ

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で全身性事象の有害事象の発現率は 90.0%、副作用の発現率は 45.0%であった。重篤な全身性事象の有害事象の発現率は 40.0%であり、肺炎（3 例）、細菌性肺炎、急性心筋梗塞、右室不全（各 2 例）、白内障、うっ血性心不全、気管支炎（各 1 例）が認められた。重篤な全身性事象の副作用の発現率は 5.0%であり、肺炎（1 例）が認められた。肺炎は、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。投与中止に至った全身性事象の有害事象の発現率は 10.0%であり、肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。投与中止に至った全身性事象の副作用の発現率は 5.0%であり、肺炎（1 例、重篤な全身性事象の副作用と同一）が認められた。重度の全身性事象の有害事象の発現率は 10.0%であり、細菌性肺炎、うっ血性心不全（各 1 例）が認められた。重度の全身性事象の副作用は認められなかった。

間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験の国内外比較として、MD711201 試験（主要期、評価期間：16 週間）と RIN-PH-201 試験（評価期間：16 週間）の成績を比較した。発現頻度ならびに認められた事象の重篤性、発現時期および発現時における 1 回投与量の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による全身性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

また、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者を対象とした試験と PAH 患者を対象とした試験の比較として、MD711201 試験（全体、評価期間：52 週間）と MD711102 試験（全体、評価期間：52 週間）の成績を比較した。発現頻度および認められた事象の重篤性の観点から、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による全身性事象のリスクは PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。

全身性事象について、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起している事象（低血圧事象、失神、出血性事象、血小板減少性事象、好中球減少性事象、甲状腺機能亢進事象）を除き、「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等の項で特段の注意喚起は行っておらず [1)]、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対しても添付文書での新たな注意喚起は不要と考えた。

2.7.4.2.1.6.3 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。

2.7.4.2.1.6.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における低血圧事象の一覧を表 2.7.4-99 に示した。また、低血圧事象の副作用発現例の発現当日における収縮期血圧および拡張期血圧の推移を表 2.7.4-100 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で低血圧事象の有害事象の発現率は 15.0%（3/20 例）であり、血圧低下（2 例）、低血圧（1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で低血圧事象の副作用の発現率は 10.0%（2/20 例）であり、血圧低下（2 例）が認められた。いずれの血圧低下も治験薬投与 1 日目に発現し、軽度、非重篤で、投与中止には至らず、発現当日に回復した。

表 2.7.4-99 MD711201 試験における低血圧事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の 1 回投与量[a](吸入)	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	転帰
[redacted]	男性	7[redacted]	血圧低下(血圧低下)	3	1	1	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	男性	4[redacted]	血圧低下(血圧低下)	3	1	1	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	低血圧(低血圧)	12	201	82	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

a：発現日の途中で 1 回投与量が変更された場合、同日内の最大の 1 回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.8 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

表 2.7.4-100 MD711201 試験における低血圧事象の副作用発現例の
発現当日における収縮期血圧および拡張期血圧の推移（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	評価時期	収縮期血圧(mmHg)		拡張期血圧(mmHg)	
				測定値	変化量[a]	測定値	変化量[a]
[redacted]	男性	7	治験薬初回投与前 30 分以内	142	-	96	-
			治験薬初回投与後 10～30 分	98	-44	67	-29
			治験薬 2 回目投与前 30 分以内	80	-	61	-
			治験薬 2 回目投与後 10～30 分	95	15	59	-2
			治験薬 3 回目投与前 30 分以内	116	-	82	-
			治験薬 3 回目投与後 10～30 分	135	19	91	9
			治験薬 4 回目投与前 30 分以内	100	-	72	-
			治験薬 4 回目投与後 10～30 分	127	27	85	13
[redacted]	男性	4	治験薬初回投与前 30 分以内	115	-	80	-
			治験薬初回投与後 10～30 分	97	-18	74	-6
			治験薬 2 回目投与前 30 分以内	101	-	70	-
			治験薬 2 回目投与後 10～30 分	103	2	68	-2
			治験薬 3 回目投与前 30 分以内	103	-	76	-
			治験薬 3 回目投与後 10～30 分	108	5	78	2
			治験薬 4 回目投与前 30 分以内	107	-	78	-
			治験薬 4 回目投与後 10～30 分	98	-9	87	9

a：各治験薬投与後 10～30 分 － 各治験薬投与前 30 分以内
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-3

2.7.4.2.1.6.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における低血圧事象の一覧を表 2.7.4-101 に示した。

低血圧事象の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 3.1%（5/163 例）および 1.8%（3/163 例）であり、低血圧（4 例、2 例）、血圧低下（1 例、1 例）が認められた。

低血圧事象の副作用の発現率はそれぞれ 1.2%（2/163 例）および 1.2%（2/163 例）であり、低血圧、血圧低下（各 1 例、1 例）が認められた。低血圧事象の副作用は、いずれも軽度または中等度、非重篤で、投与中止には至らず、転帰は、MD-711 群の血圧低下（1 例）、プラセボ群の低血圧（1 例）が未回復、MD-711 群の低血圧（1 例）、プラセボ群の血圧低下（1 例）が回復であった。

表 2.7.4-101　RIN-PH-201 試験における低血圧事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	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	転帰
MD-711 群	[redacted]	男性	7	白人	血圧低下 (BLOOD PRESSURE DECREASE)	6	14	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	8	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	9	90	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	低血圧 (LOWER BLOOD PRESSURE IN EVENINGS)	6	25	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	低血圧 (HYPOTENSION)	-	24	2	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	女性	7	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	8	20	4	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	回復
プラセボ群	[redacted]	男性	7	白人	低血圧 (WORSENING HYPOTENSION)	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	-	56	2	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男性	8	白人	血圧低下 (LOWERED BP)	5	7	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE107 を改変

2.7.4.2.1.6.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における低血圧事象の一覧を表 2.7.4-102 に示した。

低血圧事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 7.6%（9/119 例）および 4.1%（5/121 例）であり、低血圧（8 例、3 例）、起立性低血圧（1 例、1 例）および収縮期血圧低下（0 例、1 例）が認められた。

低血圧事象の副作用の発現率はそれぞれ 2.5%（3/119 例）および 0.8%（1/121 例）であり、低血圧（3 例、1 例）が認められた。低血圧事象の副作用のうち、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の低血圧（1 例）が中等度、重篤、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の低血圧（1 例）が重度、重篤であった。重篤な低血圧事象の副作用は、いずれも投与中止には至らず、転帰は回復であった。その他の低血圧事象の副作用は、いずれも軽度または中等度で、投与中止には至らず、転帰は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の低血圧（1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。

表 2.7.4-102 RIN-PH-202 試験における低血圧事象の一覧（安全性解析対象集団）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	低血圧 (HYPOTENSION)	12	579	692	23	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	0	63	177	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	15	74	189	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	4	12	128	5	おそらく関連あり	中等度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	低血圧 (INTERMITTENT HYPOTENSION)	13	385	500	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7	白人	起立性低血圧 (ORTHOSTATIC HYPOTENSION)	8	376	488	3	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	15	480	588	21	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	2	黒人またはアフリカ系アメリカ人	低血圧 (HYPOTENSION)	15	65	174	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	低血圧 (HYPOTENSION)	9	76	188	10	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	12	146	258	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
プラセボ群	[redacted]	女性	7	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	9	101	101	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	9	447	447	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
					低血圧 (HYPOTENSION)	9	587	587	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	起立性低血圧 (ORTHOSTATIC HYPOTENSION)	6	21	21	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6	白人	低血圧 (HYPOTENSION)	15	543	543	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復

表 2.7.4-102 RIN-PH-202 試験における低血圧事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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
					低血圧 (HYPOTENSION)	15	551	551	10	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	収縮期血圧低下 (LOW SYSTOLIC BLOOD PRESSURE)	7	15	15	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1
c：(MD-711 群)有害事象発現日 – RIN-PH-201 試験における投与開始日 + 1
(プラセボ群)有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1
d：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 + 1
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE117 を改変

2.7.4.2.1.6.3.4 低血圧事象のまとめ

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で低血圧事象の有害事象の発現率は 15.0%、副作用の発現率は 10.0%であった。低血圧事象の副作用（血圧低下［2 例］）は、いずれも治験薬投与 1 日目に発現し、軽度、非重篤で、投与中止には至らず、発現当日に回復した。重篤な低血圧事象の有害事象、投与中止に至った低血圧事象の有害事象および重度の低血圧事象の有害事象は認められなかった。

MD711201 試験における低血圧事象の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群（1.2%）と比較して高値であった。一因として、以下に示す、治験薬投与 1 日目におけるバイタルサイン測定頻度の規定の相違による低血圧事象を検出する機会の相違が考えられた。

- MD711201 試験：
  各治験薬投与時（1 日 4 回）において、治験薬投与前 30 分以内および治験薬投与後 10～30 分の 2 時点ずつ
- RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験：
  規定なし

実際、MD711201 試験で認められた低血圧事象の副作用はいずれも治験薬投与 1 日目に発現し、自覚症状は有さなかった。一方、RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験では、治験薬投与 1 日目に低血圧事象の副作用は認められなかった。また、MD711201 試験では、重篤な低血圧事象の副作用、投与中止に至った低血圧事象の副作用および重度の低血圧事象の副作用は認められていないことからも、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による低血圧事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

低血圧事象は、MD-711 の薬理学的作用（血管拡張作用）から懸念される事象であり、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「重大な副作用」の項で血圧低下について注意喚起している [1)]。MD711201 試験における低血圧の副作用の発現率は、本邦の PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験、11.8%）と比較して大きく異ならなかったこと、MD711201 試験では重篤な低血圧事象の副作用が認められていないことを踏まえると、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による低血圧事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、低血圧事象（低血圧）に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.2.1.6.4 失神

失神は、MedDRA の PT（基本語）「失神」に該当する事象と定義した。

2.7.4.2.1.6.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における失神の一覧を表 2.7.4-103 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で失神の有害事象の発現率は 5.0%（1/20 例）であった。

全体（主要期、継続期 I）で失神の副作用は認められなかった。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な失神の有害事象、投与中止に至った失神の有害事象および重度の失神の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-103 MD711201 試験における失神の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の 1 回投与量[a](吸入)	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	転帰
[redacted]	男性	6[redacted]	失神(失神)	12	113	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

a：発現日の途中で 1 回投与量が変更された場合、同日内の最大の 1 回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.8 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

2.7.4.2.1.6.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における失神の一覧を表 2.7.4-104 に示した。

失神の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 4.3%（7/163 例）および 1.2%（2/163 例）であった。

失神の副作用の発現率はそれぞれ 1.2%（2/163 例）および 0.6%（1/163 例）であった。失神の副作用は、いずれも非重篤であった。失神の副作用のうち、MD-711 群の 1 例の失神は、重度で、投与中止に至り、転帰は未回復であった。その他の失神の副作用は、いずれも軽度または中等度で、投与中止には至らず、転帰は、プラセボ群の 1 例の失神が未回復、MD-711 群の 1 例の失神が回復であった。

表 2.7.4-104　RIN-PH-201 試験における失神の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	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	転帰
MD-711 群	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPE)	3	2	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	失神 (SYNCOPAL EVENT)	9	49	2	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPAL EPISODES)	9	97	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (ALTERED MENTAL STATUS/SYNCOPAE)	12	72	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8	白人	失神 (SYNCOPE)	7	3	-	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与中止 (再投与なし)	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (FAINTED)	3	115	1	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	8	白人	失神 (SYNCOPAL EPISODE)	5	10	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
プラセボ群	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPAL EPISODES)	12	50	-	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPE)	7	14	-	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	未回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE105 を改変

2.7.4.2.1.6.4.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における失神の一覧を表 2.7.4-105 に示した。

失神の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 5.0%（6/119 例）および 8.3%（10/121 例）であった。

失神の副作用の発現率はそれぞれ 0.0%（0/119 例）および 1.7%（2/121 例）であった。失神の副作用のうち、1 例の失神は、重度、重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。他の 1 例の失神は、軽度、非重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-105 RIN-PH-202 試験における失神の一覧（安全性解析対象集団）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	失神 (SYNCOPE)	12	559	672	13	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6	白人	失神 (FAINTED)	12	339	450	1	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPE)	10	275	394	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPE)	15	393	522	5	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	失神 (SYNCOPAL EVENT)	7	402	512	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神 (SYNCOPAL EVENT)	7	521	631	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	失神 (SYNCOPAL EPISODE)	15	277	395	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
プラセボ群	[redacted]	男性	5	白人	失神 (SYNCOPE)	11	114	114	209	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPE)	9	50	50	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	失神 (SYNCOPE)	9	447	447	4	関連あるかもしれない	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	失神 (SYNCOPE)	5	293	293	11	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6	白人	失神 (SYNCOPE)	10	41	41	9	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6	白人	失神 (SYNCOPE)	15	545	545	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	3	白人	失神 (SYNCOPE)	12	68	68	3	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					失神 (FAINTING)	15	133	133	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復

表 2.7.4-105 RIN-PH-202 試験における失神の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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(FAINTING)	15	406	406	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中断(一時休薬)	回復
					失神(SYNCOPE)	15	406	406	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	失神(SYCOPE)	12	72	72	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	失神(INTERMITTENT SYNCOPE)	12	297	297	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	失神(SYNCOPE SYMPTOMS)	12	78	78	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失神(SYNCOPE EPISODES)	12	106	106	60	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 +1
c：(MD-711 群)有害事象発現日 – RIN-PH-201 試験における投与開始日 +1
(プラセボ群)有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 +1
d：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 +1
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE115 を改変

2.7.4.2.1.6.4.4 失神のまとめ

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で失神の有害事象の発現率は 5.0%であり、副作用は認められなかった。重篤な失神の有害事象、投与中止に至った失神の有害事象および重度の失神の有害事象は認められなかった。

MD711201 試験における失神の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群（1.2%）と比較して低値であり、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による失神のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

失神は、MD-711 の薬理学的作用（血管拡張作用）から懸念される事象であり、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「重大な副作用」の項で注意喚起している [1)]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、失神の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による失神のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、失神に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.2.1.6.5 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。

2.7.4.2.1.6.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における出血性事象の一覧を表 2.7.4-106 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で出血性事象の有害事象の発現率は 20.0%（4/20 例）であり、鼻出血（2 例）、尿潜血、挫傷、便潜血陽性（各 1 例）が認められた。

全体（主要期、継続期 I）で出血性事象の副作用は認められなかった。

全体（主要期、継続期 I）で重篤な出血性事象の有害事象、投与中止に至った出血性事象の有害事象および重度の出血性事象の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-106 MD711201 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回までの投与量[a](吸入)	発現日数[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	転帰
[redacted]	男性	6[redacted]	鼻出血 (鼻出血)	12	137	164	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
[redacted]	男性	7[redacted]	挫傷 (顔面打撲)	12	128	30	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
[redacted]	男性	7[redacted]	鼻出血 (鼻出血)	12	186	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
			便潜血陽性 (便潜血陽性)	0	297	19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず (治験薬投与終了後)	未回復
[redacted]	女性	7[redacted]	尿潜血 (尿潜血)	9	52	71	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.8 および資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 より作成

2.7.4.2.1.6.5.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における出血性事象の一覧を表 2.7.4-107 に示した。

出血性事象の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 13.5%（22/163 例）および 8.6%（14/163 例）であり、鼻出血（9 例、7 例）、喀血（7 例、0 例）、挫傷（2 例、2 例）、点状出血（2 例、0 例）、血腫（1 例、3 例）、斑状出血、脳出血、直腸出血、吐血、重度月経出血（各 1 例、0 例）、血便排泄、血尿、出血性皮膚潰瘍（各 0 例、1 例）が認められた。

出血性事象の副作用の発現率はそれぞれ 8.0%（13/163 例）および 1.2%（2/163 例）であり、鼻出血（5 例、1 例）、喀血（5 例、0 例）、点状出血（2 例、0 例）、脳出血、直腸出血（各 1 例、0 例）、血便排泄（0 例、1 例）が認められた。出血性事象の副作用のうち、MD-711 群の喀血（1 例）は、中等度、重篤で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。MD-711 群の脳出血（1 例）は、重度、重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。プラセボ群の血便排泄（1 例）は、中等度、重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。その他の出血性事象の副作用は、いずれも軽度または中等度、非重篤で、投与中止には至らず、転帰は、MD-711 群の喀血、点状出血（各 2 例）、鼻出血、直腸出血（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。

表 2.7.4-107　RIN-PH-201 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	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	転帰
MD-711 群	[redacted]	男性	6	白人	喀血 (SCANT HEMOPTYSIS)	7	15	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	挫傷 (LEFT KNEE BRUISE)	3	2	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	斑状出血 (ECCHYMOSIS LOWER EXTREMITIES)	-	93	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	6	白人	鼻出血 (NOSE BLEED LEFT NOSTRIL)	8	36	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	脳出血 (INTRA-CRANIAL HEMORRHAGE)	12	107	7	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	6	アジア人	鼻出血 (EPISTAXIS)	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5	アジア人	喀血 (BLOOD TINGED SPUTUM)	3	4	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7	アジア人	喀血 (HEMOPTYSIS)	8	17	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	不明
	[redacted]	女性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	鼻出血 (NOSE BLEED)	12	27	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					喀血 (BLOOD IN COUGH)	12	40	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6	白人	直腸出血 ((INTERMITTENT) BRIGHT RED BLOOD PER RECTUM)	-	-	-	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	吐血 (BLOOD IN VOMIT)	11	37	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	4	白人	重度月経出血 (MENORRHAGIA)	12	71	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	喀血 (HEMOPTYSIS)	9	22	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	点状出血 (PETECHIAE)	12	85	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復

表 2.7.4-107 RIN-PH-201 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	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	転帰
					挫傷 (BRUISING BILATERAL LOWER EXTREMITIES)	10	100	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
					挫傷 (THELNAR BRUISING LEFT HAND)	10	100	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	点状出血 (PETECHAIE)	12	43	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	2[redacted]	白人	鼻出血 (EPISTAXIS)	11	37	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	鼻出血 (NOSE BLEED)	9	115	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	鼻出血 (EPISTAXIS)	8	18	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	鼻出血 (EPITAXIS)	4	35	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	鼻出血 (EPISTAXIS)	9	85	24	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	9	34	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	8[redacted]	白人	血腫 (HEMATOMA FORHEAD SECONDARY TO FALL)	-	27	3	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	7	16	6	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止 (再投与なし)	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	鼻出血 (NOSEBLEEDS)	3	2	88	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中断 (一時休薬)	回復
プラセボ群	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	鼻出血 (EPISTAXIS)	3	2	113	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	鼻出血 (NOSEBLEED)	12	40	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	血便排泄 (HEMATOCHEZIA)	9	27	45	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	回復

表 2.7.4-107 RIN-PH-201 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	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	転帰
	[redacted]	女性	7	白人	血腫 (SCALP HEMATOMA)	8	31	59	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	鼻出血 (NOSE BLEEDS)	9	40	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7	白人	挫傷 (LEFT SHOULDER CONTUSION)	12	36	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	7	白人	血腫 (RIGHT LOWER LEG AND ANKLE HEMATOMA)	-	113	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	女性	8	白人	鼻出血 (NOSE BLEED)	12	49	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8	白人	血尿 (MICROSCOPIC HEMATURIA)	9	73	7	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	出血性皮膚潰瘍 (BLEEDING ULCER OF RIGHT FOOT)	4	5	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	鼻出血 (NOSE BLEED)	9	22	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	血腫 (HEMATOMA OF LEFT HIP)	12	67	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
					挫傷 (BRUISING)	12	41	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	鼻出血 (NOSE BLEEDING)	0	26	20	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	鼻出血 (NASAL BLEEDING)	10	60	1	関連なし	軽度	重篤	不変	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE106 を改変

2.7.4.2.1.6.5.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における出血性事象の一覧を表 2.7.4-108 に示した。

出血性事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 16.0%（19/119 例）および 14.9%（18/121 例）であり、鼻出血（5 例、3 例）、喀血（5 例、2 例）、挫傷（2 例、4 例）、硬膜下血腫（2 例、1 例）、腟出血、痔出血（各 2 例、0 例）、眼出血（1 例、2 例）、尿中血陽性、出血性腸憩室、メレナ、血尿（各 1 例、0 例）、下部消化管出血、胃腸出血、免疫性血小板減少症、脳出血、眼挫傷、失血性貧血、出血性十二指腸潰瘍、血性下痢（各 0 例、1 例）が認められた。

出血性事象の副作用の発現率はそれぞれ 5.0%（6/119 例）および 0.8%（1/121 例）であり、鼻出血（3 例、0 例）、硬膜下血腫（1 例、1 例）、喀血、痔出血、眼出血（各 1 例、0 例）が認められた。出血性事象の副作用のうち、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の鼻出血（1 例）は、中等度、重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の硬膜下血腫（1 例）は、重度、重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復であった。RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団の硬膜下血腫（1 例）は、重度、重篤で、投与中止には至らず、転帰は回復したが後遺症ありであった。その他の出血性事象の副作用は、いずれも軽度、非重篤で、投与中止には至らず、転帰は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団の鼻出血、痔出血（各 1 例）が未回復、その他の事象が回復であった。

表 2.7.4-108 RIN-PH-202 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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	[redacted]	男性	8	白人	喀血 (HEMOPTYSIS)	9	140	252	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
	[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	腟出血 (VAGINAL BLEEDING)	6	629	742	79	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	鼻出血 (EPISTAXIS)	15	206	322	7	関連あるかもしれない	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	5	白人	喀血 (BLOOD STREAKED SPUTUM)	12	53	168	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	4	黒人またはアフリカ系アメリカ人	喀血 (HAEMOPTYPSIS)	7	403	515	2	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	5	白人	挫傷 (BRUISE IN LOWER BACK)	15	116	228	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	9	白人	痔出血 (BLEEDING HEMORRHOIDS)	12	334	446	8	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	女性	7	白人	鼻出血 (NOSE BLEED)	9	198	310	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7	白人	痔出血 (BLEEDING HEMORRHOID)	5	10	126	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	女性	7	白人	眼出血 (BROKEN BLOOD VESSEL IN EYE)	6	27	139	22	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					尿中血陽性 (BLOOD IN URINE)	12	141	253	40	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					硬膜下血腫 (BILATERAL SUBDURAL HEMATOMAS)	9	272	384	59	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復
	[redacted]	男性	7	白人	硬膜下血腫 (MULTIPLE SUBDURAL HEMATOMAS)	12	770	882	133	関連なし	中等度	重篤	不変	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	7	白人	挫傷 (BRUISE ON FOOT)	3	34	148	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6	白人	出血性腸憩室 (INTESTINAL DIVERTICULAR BLEEDING)	0	476	584	5	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

表 2.7.4-108 RIN-PH-202 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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
	[redacted]	男性	6	白人	メレナ (MELENA)	-	272	384	5	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男性	5	黒人またはアフリカ系アメリカ人	喀血 (HEMOPTYSIS)	4	168	280	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7	白人	鼻出血 (NOSE BLEED)	9	42	154	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (NOSE BLEED)	9	55	167	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (NOSE BLEED)	9	82	194	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (NOSE BLEED)	9	137	249	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (NOSE BLEED)	9	144	256	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (RECURRENT NOSE BLEEDS)	9	166	278	343	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	4	白人	鼻出血 (EPISTAXIS)	3	2	114	9	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					喀血 (HEMOPTYSIS)	3	2	114	9	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
					腟出血 (ABNORMAL VAGINAL BLEEDING)	15	210	322	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	血尿 (HEMATURIA)	12	764	876	1	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7	白人	鼻出血 (NASAL BLEEDING)	9	173	280	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
プラセボ群	[redacted]	女性	7	黒人またはアフリカ系アメリカ人	挫傷 (BRUISING)	5	20	20	402	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6	白人	下部消化管出血 (LOWER GASTROINTESTINAL BLEED)	0	59	59	7	関連なし	重度	重篤	不変	回復

表 2.7.4-108 RIN-PH-202 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	胃腸出血 (GASTROINTESTINAL BLEED)	-	-	-	-	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	挫傷 (CONTUSION LEFT HIP)	-	111	111	19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	免疫性血小板減少症 (GRADE IV IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA PURPURA)	9	309	309	-	関連なし	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	硬膜下血腫 (RIGHT SIDED CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA)	-	29	29	14	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与中断 (一時休薬)	回復したが後遺症あり
	[redacted]	女性	5[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	脳出血 (INTRACEREBRAL HAEMORRAGE)	7	146	146	10	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	白人	眼挫傷 (BLACK EYE RIGHT)	15	422	422	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					失血性貧血 (ACUTE BLOOD LOSS ANEMIA)	15	553	553	4	関連なし	重度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	眼出血 (RUPTURED BLOOD VESSEL RIGHT EYE)	10	36	36	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	出血性十二指腸潰瘍 (BLEEDING DUODENAL ULCER)	3	67	67	5	関連なし	重度	重篤	投与中止 (再投与なし)	死亡
	[redacted]	男性	8[redacted]	白人	鼻出血 (BLOOD IN NASAL MUCUS)	15	349	349	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	鼻出血 (EPITAXIS, SEVERE)	15	684	684	4	関連なし	重度	重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	血性下痢 (DIARRHEA W/BLOOD)	8	83	83	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
					鼻出血 (NOSE BLEED)	3	2	2	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	6[redacted]	白人	挫傷 (BRUISING LEFT EYE AREA)	12	153	153	23	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

表 2.7.4-108 RIN-PH-202 試験における出血性事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	挫傷 (BRUISED NOSE)	12	381	381	12	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	女性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	喀血 (HEMOPTYSIS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
					喀血 (OCCASIONAL HEMOPTYSIS)	-	-	-	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	4[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	喀血 (HEMOPTYSIS)	0	72	72	13	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	眼出血 (BLOOD IN RIGHT EYE)	6	444	444	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
その他[e]	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	硬膜下血腫 (RIGHT SIDED FRONTAL HEMATOMA (PREVIOUSLY REPORTED AS WEAKNESS)	0	13	76	24	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1
c：(MD-711 群)有害事象発現日 – RIN-PH-201 試験における投与開始日 + 1
(プラセボ群)有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1
d：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 + 1
e：RIN-PH-201 試験の解析対象集団から除外された被験者
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE116 を改変

2.7.4.2.1.6.5.4 出血性事象のまとめ

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で出血性事象の有害事象の発現率は 20.0%であり、副作用は認められなかった。重篤な出血性事象の有害事象、投与中止に至った出血性事象の有害事象および重度の出血性事象の有害事象は認められなかった。

MD711201 試験における出血性事象の副作用の発現率は、RIN-PH-201 試験の MD-711 群（8.0%）と比較して低値であった。発現頻度、重篤性等を踏まえ、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による出血性事象のリスクは、海外における発現状況を超えるものではないと考えた。

出血性事象は、MD-711 の薬理学的作用（血小板凝集抑制作用）から懸念される事象であり、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「重大な副作用」の項で注意喚起している [1)]。MD711201 試験における出血性事象の副作用の発現率は、本邦の PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験、5.9%）と比較して低値であったこと、MD711201 試験では重篤な出血性事象の副作用が認められていないことを踏まえると、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による出血性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、出血性事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.2.1.6.6 血小板減少性事象

血小板減少性事象は、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。

2.7.4.2.1.6.6.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

全体（主要期、継続期 I）で血小板減少性事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.6.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における血小板減少性事象の一覧を表 2.7.4-109 に示した。

血小板減少性事象の有害事象の発現率は、MD-711 群およびプラセボ群（以下同順）でそれぞれ 0.6%（1/163 例）および 1.8%（3/163 例）であり、血小板数減少（1 例、2 例）、血小板減少症（0 例、1 例）が認められた。

血小板減少性事象の副作用の発現率はそれぞれ 0.0%（0/163 例）および 0.6%（1/163 例）であり、血小板数減少（0 例、1 例）が認められた。血小板減少性事象の副作用は、軽度、非重篤で、投与中止に至らず、転帰は軽快であった。

表 2.7.4-109　RIN-PH-201 試験における血小板減少性事象の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	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	転帰
MD-711 群	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	血小板数減少 (DECREASED PLATELETS)	3	1	18	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
プラセボ群	[redacted]	女性	6[redacted]	黒人またはアフリカ系アメリカ人	血小板数減少 (LOW PLATELET)	12	113	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	血小板数減少 (LOW PLATELETS)	6	57	-	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	軽快
	[redacted]	男性	7[redacted]	白人	血小板減少症 (THROMBOCYTOPENIA)	9	21	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 − 投与開始日 ＋1
c：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE108 を改変

2.7.4.2.1.6.6.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における血小板減少性事象の一覧を表 2.7.4-110 に示した。

血小板減少性事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 0.8%（1/119 例）および 3.3%（4/121 例）であり、血小板減少症（1 例、0 例）、血小板数減少（0 例、4 例）が認められた。

血小板減少性事象の副作用の発現率はそれぞれ 0.0%（0/119 例）および 0.8%（1/121 例）であり、血小板数減少（0 例、1 例）が認められた。血小板減少性事象の副作用は、軽度、非重篤で、投与中止に至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-110 RIN-PH-202 試験における血小板減少性事象の一覧（安全性解析対象集団）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の1回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711投与期間[c]	持続期間[d](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	[redacted]	男性	8	白人	血小板減少症 (THROMBOCYTOPENIA)	-	463	575	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
プラセボ群	[redacted]	女性	6	黒人またはアフリカ系アメリカ人	血小板数減少 (LOW PLATELET COUNT)	9	28	28	59	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	不変	回復
	[redacted]	男性	8	白人	血小板数減少 (GRADE IV PLATELET DECREASE)	8	111	111	9	関連なし	重度	重篤	投与中断(一時休薬)	回復したが後遺症あり
	[redacted]	男性	7	白人	血小板数減少 (DECREASED PLATELETS)	12	683	683	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
	[redacted]	男性	8	白人	血小板数減少 (LOW PLATELET COUNT)	15	251	251	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復

a：発現日の途中で1回投与量が変更された場合、同日内の最大の1回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 ＋1
c：(MD-711 群)有害事象発現日 – RIN-PH-201 試験における投与開始日 ＋1
(プラセボ群)有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 ＋1
d：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 ＋1
-：不明または算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE118 を改変

2.7.4.2.1.6.6.4 血小板減少性事象のまとめ

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で血小板減少性事象は認められなかった。

また、RIN-PH-201 試験の MD-711 群においても、血小板減少性事象の副作用は認められなかった。

血小板減少性事象は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内臨床試験で重篤例が認められたことを理由に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「重大な副作用」の項で注意喚起していたこと [5]、血小板減少性事象が投与経路によらず認められる可能性が否定できないことから、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書でも「重大な副作用」の項で注意喚起している [1]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、血小板減少性事象の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による血小板減少性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、血小板減少性事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.2.1.6.7 好中球減少性事象

好中球減少性事象は、MedDRA の HLT（高位語）「好中球減少症」に該当する事象、または、PT（基本語）に「好中球」および「減少」を含む事象、もしくは「顆粒球」および「減少」を含む事象と定義した。

国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）において、全体（主要期、継続期 I）で好中球減少性事象は認められなかった。

海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）においても、好中球減少性事象は認められなかった。

好中球減少性事象は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の国内臨床試験で重篤例が認められたことを理由に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「重大な副作用」の項で注意喚起していたこと [5]、好中球減少性事象が投与経路によらず認められる可能性が否定できないことから、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書でも「重大な副作用」の項で注意喚起している [1]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、好中球減少性事象の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による好中球減少性事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、好中球減少性事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.2.1.6.8 甲状腺機能亢進事象

甲状腺機能亢進事象は、MedDRA の SMQ「甲状腺機能亢進症」に該当する事象と定義した。

2.7.4.2.1.6.8.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

全体（主要期、継続期 I）で甲状腺機能亢進事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.8.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

甲状腺機能亢進事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.8.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における甲状腺機能亢進事象の一覧を表 2.7.4-111 に示した。

甲状腺機能亢進事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）でそれぞれ 0.8%（1/119 例）および 0.0%（0/121 例）であり、甲状腺機能亢進症（1 例、0 例）が認められた。

甲状腺機能亢進事象の副作用は認められなかった。

表 2.7.4-111　RIN-PH-202 試験における甲状腺機能亢進事象の一覧（安全性解析対象集団）

RIN-PH-201 試験の投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	人種	PT(基本語)(医師記載名)	発現時の 1 回投与量[a](吸入)	発現までの日数(日) 試験期間[b]	発現までの日数(日) MD-711 投与期間[c]	持続期間[d](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	[redacted]	女性	7[redacted]	白人	甲状腺機能亢進症 (HYPERTHYROIDISM)	10	68	179	85	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

a：発現日の途中で 1 回投与量が変更された場合、同日内の最大の 1 回投与量を表示した。
b：有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1
c：(MD-711 群)有害事象発現日 – RIN-PH-201 試験における投与開始日 + 1
(プラセボ群)有害事象発現日 – RIN-PH-202 試験における投与開始日 + 1
d：有害事象回復日または転帰確認日 − 有害事象発現日 + 1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 LAE119 を改変

2.7.4.2.1.6.8.4 甲状腺機能亢進事象のまとめ

MD711201 試験において、全体（主要期、継続期 I）で甲状腺機能亢進事象は認められなかった。

また、RIN-PH-201 試験の MD-711 群においても、甲状腺機能亢進事象は認められなかった。RIN-PH-202 試験では、甲状腺機能亢進事象の有害事象の発現率は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 0.8%（1/119 例）および 0.0%（0/121 例）であり、副作用は認められなかった。

甲状腺機能亢進事象は、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の市販後の副作用報告で重篤例が集積されたことを理由に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「重大な副作用」の項で注意喚起していたこと [5]、甲状腺機能亢進事象が投与経路によらず認められる可能性が否定できないことから、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書でも「重大な副作用」の項で注意喚起している [1]。本邦では、MD711201 試験、PAH 患者を対象とした試験（MD711102 試験）ともに、甲状腺機能亢進事象の副作用は認められず、本邦の間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者における MD-711 による甲状腺機能亢進事象のリスクは、PAH 患者における発現状況を超えるものではないと考えた。以上より、甲状腺機能亢進事象に関する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.2.1.7 器官別または症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.7.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験における SOC（器官別大分類）別の有害事象を表 2.7.4-112 に、副作用を表 2.7.4-113 に示した。

全体（主要期、継続期 I）で発現率が 20%（4 例）以上の有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（60.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（50.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」（各 40.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」（各 30.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（25.0%）、「神経系障害」、「代謝および栄養障害」（各 20.0%）であった。

全体（主要期、継続期 I）で発現率が 20%（4 例）以上の副作用は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（55.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（20.0%）であった。

表 2.7.4-112 MD711201 試験における SOC（器官別大分類）別の有害事象
（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 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	(85.0)	14	(77.8)	20	(100.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(55.0)	4	(22.2)	12	(60.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(40.0)	3	(16.7)	10	(50.0)
筋骨格系および結合組織障害	6	(30.0)	2	(11.1)	8	(40.0)
感染症および寄生虫症	5	(25.0)	5	(27.8)	8	(40.0)
胃腸障害	4	(20.0)	6	(33.3)	8	(40.0)
傷害、中毒および処置合併症	4	(20.0)	3	(16.7)	6	(30.0)
臨床検査	3	(15.0)	3	(16.7)	6	(30.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(15.0)	3	(16.7)	5	(25.0)
神経系障害	2	(10.0)	2	(11.1)	4	(20.0)
代謝および栄養障害	2	(10.0)	2	(11.1)	4	(20.0)
心臓障害	1	(5.0)	2	(11.1)	3	(15.0)
眼障害	1	(5.0)	1	(5.6)	2	(10.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
精神障害	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)
血管障害	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(5.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.1(1)を改変

表 2.7.4-113　MD711201 試験における SOC（器官別大分類）別の副作用
（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類)	主要期 (20 例)		継続期 I (18 例)		全体 (20 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	(70.0)	1	(5.6)	14	(70.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(55.0)	1	(5.6)	11	(55.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(20.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(15.0)
臨床検査	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)
感染症および寄生虫症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)
神経系障害	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.1(2)を改変

2.7.4.2.1.7.2　海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における SOC（器官別大分類）別の有害事象を表 2.7.4-114 に、副作用を表 2.7.4-115 に示した。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（MD-711 群：75.5%、プラセボ群：62.0%、以下同順）、「神経系障害」（47.2%、37.4%）、「胃腸障害」（39.9%、38.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（38.7%、30.1%）、「感染症および寄生虫症」（28.2%、33.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」（22.7%、21.5%）、「臨床検査」（20.2%、27.0%）であった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の副作用は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（62.6%、41.7%）、「神経系障害」（35.0%、25.2%）、「胃腸障害」（25.8%、23.9%）であった。

表 2.7.4-114 RIN-PH-201 試験における SOC（器官別大分類）別の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	152	(93.3)	149	(91.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	123	(75.5)	101	(62.0)
神経系障害	77	(47.2)	61	(37.4)
胃腸障害	65	(39.9)	62	(38.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	63	(38.7)	49	(30.1)
感染症および寄生虫症	46	(28.2)	54	(33.1)
筋骨格系および結合組織障害	37	(22.7)	35	(21.5)
臨床検査	33	(20.2)	44	(27.0)
代謝および栄養障害	31	(19.0)	27	(16.6)
傷害、中毒および処置合併症	23	(14.1)	9	(5.5)
皮膚および皮下組織障害	21	(12.9)	17	(10.4)
心臓障害	15	(9.2)	22	(13.5)
血管障害	15	(9.2)	13	(8.0)
精神障害	13	(8.0)	10	(6.1)
眼障害	8	(4.9)	3	(1.8)
血液およびリンパ系障害	5	(3.1)	4	(2.5)
腎および尿路障害	4	(2.5)	6	(3.7)
耳および迷路障害	3	(1.8)	1	(0.6)
肝胆道系障害	2	(1.2)	1	(0.6)
免疫系障害	2	(1.2)	1	(0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2	(1.2)	1	(0.6)
外科および内科処置	1	(0.6)	3	(1.8)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	2	(1.2)
社会環境	1	(0.6)	2	(1.2)
内分泌障害	1	(0.6)	1	(0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.6)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.2 および資料番号 5.3.7.2.1 Listing 16.2.7.1 より作成

表 2.7.4-115 RIN-PH-201 試験における SOC（器官別大分類）別の副作用
（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類)	MD-711 群 (163 例)		プラセボ群 (163 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	125	(76.7)	103	(63.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	102	(62.6)	68	(41.7)
神経系障害	57	(35.0)	41	(25.2)
胃腸障害	42	(25.8)	39	(23.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(19.0)	17	(10.4)
臨床検査	10	(6.1)	13	(8.0)
筋骨格系および結合組織障害	10	(6.1)	9	(5.5)
代謝および栄養障害	8	(4.9)	5	(3.1)
血管障害	8	(4.9)	4	(2.5)
感染症および寄生虫症	6	(3.7)	5	(3.1)
皮膚および皮下組織障害	5	(3.1)	3	(1.8)
心臓障害	3	(1.8)	3	(1.8)
精神障害	2	(1.2)	2	(1.2)
眼障害	1	(0.6)	1	(0.6)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.6)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(1.2)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.7 より作成

2.7.4.2.1.7.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における SOC（器官別大分類）別の有害事象を表 2.7.4-116 に、副作用を表 2.7.4-117 に示した。

いずれかの集団で発現率が 20%以上の有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（RIN-PH-201 試験で MD-711 群：67.2%、RIN-PH-201 試験でプラセボ群：81.0%、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（53.8%、52.9%）、「胃腸障害」（42.0%、39.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（41.2%、27.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（38.7%、38.0%）、「神経系障害」（37.8%、41.3%）、「臨床検査」（28.6%、29.8%）、「代謝および栄養障害」（27.7%、20.7%）、「心臓障害」（26.1%、20.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（24.4%、14.9%）であった。

いずれかの集団で発現率が 20%以上の副作用は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（31.1%、52.9%）、「胃腸障害」（16.8%、20.7%）、「神経系障害」（15.1%、24.8%）であった。

表 2.7.4-116 RIN-PH-202 試験における SOC（器官別大分類）別の有害事象
（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	112	(94.1)	115	(95.0)	229	(94.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80	(67.2)	98	(81.0)	179	(74.0)
感染症および寄生虫症	64	(53.8)	64	(52.9)	130	(53.7)
胃腸障害	50	(42.0)	48	(39.7)	98	(40.5)
筋骨格系および結合組織障害	49	(41.2)	33	(27.3)	82	(33.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	46	(38.7)	46	(38.0)	93	(38.4)
神経系障害	45	(37.8)	50	(41.3)	96	(39.7)
臨床検査	34	(28.6)	36	(29.8)	70	(28.9)
代謝および栄養障害	33	(27.7)	25	(20.7)	58	(24.0)
心臓障害	31	(26.1)	25	(20.7)	58	(24.0)
傷害、中毒および処置合併症	29	(24.4)	18	(14.9)	48	(19.8)
血管障害	17	(14.3)	13	(10.7)	30	(12.4)
腎および尿路障害	17	(14.3)	6	(5.0)	23	(9.5)
皮膚および皮下組織障害	16	(13.4)	13	(10.7)	29	(12.0)
精神障害	13	(10.9)	12	(9.9)	25	(10.3)
血液およびリンパ系障害	12	(10.1)	7	(5.8)	19	(7.9)
眼障害	11	(9.2)	11	(9.1)	23	(9.5)
耳および迷路障害	9	(7.6)	4	(3.3)	13	(5.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	7	(5.9)	9	(7.4)	16	(6.6)
外科および内科処置	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.4)
免疫系障害	7	(5.9)	2	(1.7)	9	(3.7)
肝胆道系障害	6	(5.0)	3	(2.5)	9	(3.7)
生殖系および乳房障害	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
内分泌障害	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.2 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

表 2.7.4-117　RIN-PH-202 試験における SOC（器官別大分類）別の副作用
（安全性解析対象集団）

SOC(器官別大分類)	RIN-PH-201 試験の投与群				全体	
	MD-711 群 (119 例)		プラセボ群 (121 例)		(242 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	60	(50.4)	88	(72.7)	149	(61.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37	(31.1)	64	(52.9)	101	(41.7)
胃腸障害	20	(16.8)	25	(20.7)	45	(18.6)
神経系障害	18	(15.1)	30	(24.8)	48	(19.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(13.4)	13	(10.7)	30	(12.4)
筋骨格系および結合組織障害	8	(6.7)	9	(7.4)	17	(7.0)
感染症および寄生虫症	6	(5.0)	6	(5.0)	12	(5.0)
臨床検査	5	(4.2)	10	(8.3)	15	(6.2)
血管障害	4	(3.4)	5	(4.1)	9	(3.7)
代謝および栄養障害	4	(3.4)	4	(3.3)	8	(3.3)
眼障害	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
皮膚および皮下組織障害	3	(2.5)	2	(1.7)	5	(2.1)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
心臓障害	1	(0.8)	5	(4.1)	6	(2.5)
精神障害	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
血液およびリンパ系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
外科および内科処置	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.1.7 および資料番号 5.3.7.2.5 Listing 16.2.7 より作成

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

MD711201 試験における重篤な副作用の叙述は 2.7.4.2.1.4.1 項に記載した。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.2.3.4.2 項に示した。

RIN-PH-201 試験における重篤な副作用の叙述は付録 2.7.6.1-1 に添付した。

RIN-PH-202 試験における重篤な副作用の叙述は付録 2.7.6.3-1 に添付した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査は、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）で評価した（評価項目は表 2.7.4-3 参照）。臨床検査値に関連する有害事象は、MedDRA の SOC（器官別大分類）「臨床検査」に該当する事象から特定した。

2.7.4.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

2.7.4.3.1.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査）

血液学的検査、血液生化学的検査および血液凝固検査の要約統計量について、いずれかの評価時期で中央値が基準値下限を下回った項目は認められず、基準値上限を上回った項目は、白血球数、LDH、クレアチニン（女性）、総コレステロール、血糖、CRP、KL-6、SP-A および SP-D であった。これらの項目のうち、LDH、KL-6、SP-A および SP-D は、ベースラインでも中央値が基準値上限を上回り（LDH［中央値］: 230.5 U/L［基準値上限：222 U/L］、KL-6［中央値］:630.5 U/mL［基準値上限:500 U/mL］、SP-A［中央値］:72.85 ng/mL［基準値上限:43.8 ng/mL］、SP-D［中央値］: 217.50 ng/mL［基準値上限：110.0 ng/mL］）、投与後も大きな変動は認められなかった（LDH［中央値］: 208.5～236.5 U/L、KL-6［中央値］: 496.0～640.0 U/mL、SP-A［中央値］: 71.45～85.00 ng/mL、SP-D［中央値］: 151.50～231.50 ng/mL）。白血球数、総コレステロールおよび血糖は、ベースラインでは基準値範囲内であったものの基準値上限に近く（白血球数［中央値］: 8,200.0/μL［基準値上限 : 9,000/μL］、総コレステロール［中央値］: 208.0 mg/dL［基準値上限：219 mg/dL］、血糖［中央値］: 105.5 mg/dL［基準値上限：109 mg/dL］）、投与後も大きな変動は認められなかった（白血球数［中央値］: 7,800.0～9,100.0/μL、総コレステロール［中央値］: 208.0～227.5 mg/dL、血糖［中央値］: 99.5～112.5 mg/dL）。クレアチニン（女性）は、8 週時で基準値上限を上回ったものの（0.830 mg/dL［基準値上限：0.79 mg/dL］）、その他の評価時期では基準値範囲内で推移した（ベースライン：0.650 mg/dL、投与後：0.670～0.790 mg/dL）。CRP は、16 週時で基準値上限を上回ったものの（0.415 mg/dL［基準値上限：0.30 mg/dL］）、その他の評価時期では基準値範囲内で推移した（ベースライン：0.165 mg/dL、投与後：0.145～0.250 mg/dL）。

2.7.4.3.1.2 臨床検査値に関連する有害事象

全体（主要期、継続期 I）で臨床検査値に関連する有害事象は 3 例（尿潜血および血中乳酸脱水素酵素増加［1 例］、好酸球数増加［1 例］、白血球数増加および便潜血陽性［1 例］）に認められた。臨床検査値に関連する副作用は認められなかった（2.7.6.2.2.3.6.3 項参照）。

2.7.4.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

2.7.4.3.2.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査）

血液学的検査および血液生化学的検査の要約統計量について、各項目の中央値は、MD-711 群、プラセボ群ともに基準値範囲内で推移した。

2.7.4.3.2.2 臨床検査値に関連する有害事象

臨床検査値に関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。臨床検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

2.7.4.3.3.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査）

血液学的検査および血液生化学的検査の要約統計量について、各項目の中央値は、赤血球数およびヘモグロビンを除き、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに基準値範囲内で推移した。なお、性別・年齢別で基準値が異なる項目については、各基準値のうち、最も高い基準値下限～最も低い基準値上限の範囲内を「基準値範囲内」として評価した。赤血球数は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団において 36～108 週時の中央値（4.30～4.45×10^{12}/L）ならびに RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団において、48 週時および 72 週時の中央値（4.40～4.45×10^{12}/L）が、性別・年齢別の基準値のうち、最も高い基準値下限（4.5×10^{12}/L［12～59 歳、男性］）を下回ったものの、その程度はいずれも軽微であり、臨床検査値に関連する有害事象のうち、赤血球数減少に関連する事象は認められなかった。また、これらの評価時期における 59 歳以下の男性被験者の個々の検査値は、いずれも 12～59 歳、男性の基準値範囲内であった。ヘモグロビンは、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団において、108 週時の中央値（125 g/L）が性別・年齢別の基準値のうち、最も高い基準値下限（127 g/L［12～59 歳、男性］）を下回ったが、108 週時の検査値を有する 12～59 歳の男性被験者は 1 例のみであり、検査値は 122 g/L であった。

2.7.4.3.3.2 臨床検査値に関連する有害事象

臨床検査値に関連する重篤な有害事象は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 1 例（肝機能検査値上昇）および 1 例（血小板数減少）に認められた。臨床検査値に関連する重篤な副作用は認められなかった。

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインは、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）で評価した（評価項目は表 2.7.4-3 参照）。バイタルサインに関連する有害事象は、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」に該当する事象から特定した。

2.7.4.4.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

各評価時期において、安静時のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、SpO_2）のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.1 項、2.7.6.2.2.3.7.3 項参照）。

全体（主要期、継続期 I）で、バイタルサインに関連する有害事象は 3 例（血圧低下［2 例］、低血圧［1 例］）、副作用は 2 例（血圧低下）に認められた。血圧低下は、低血圧事象として 2.7.4.2.1.6.3.1 項に詳述した。

2.7.4.4.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SpO_2、呼吸数、体温）について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。バイタルサインに関連する重篤な有害事象は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 1 例（頻脈）および 2 例（徐脈、高血圧［各 1 例］）に認められた。バイタルサインに関連する重篤な副作用は認められなかった。

2.7.4.4.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SpO_2、呼吸数、体温）について、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する重篤な有害事象は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 5 例（低血圧［2 例］、徐脈、高血圧、起立性低血圧［各 1 例］）および 3 例（低血圧［2 例］、頻脈［1 例］）に認められた。バイタルサインに関連する重篤な副作用はそれぞれ 1 例（低血圧）および 2 例（低血圧、頻脈［各 1 例］）に認められた。低血圧は、低血圧事象として 2.7.4.2.1.6.3.3 項に詳述した。頻脈は、重度で、転帰は未回復であった。

2.7.4.4.2 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図は、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験）で評価した（評価項目は表 2.7.4-3 参照）。標準 12 誘導心電図に関連する有害事象は、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から特定した。

2.7.4.4.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

標準 12 誘導心電図の異常所見は、ベースラインで 10 例に認められた。このうち、16 週時および 52 週時でも異常所見が認められた被験者は、それぞれ 10 例および 7 例であった。また、16 週時および 52 週時で認められた異常所見は、1 例を除き、いずれもベースラインと同一であった。ベースラインと異なる異常所見が認められた 1 例は、異常所見として、ベースラインでは「V1-V2 R 波増高」、16 週時および 52 週時では「完全右脚ブロック」が認められたものの、原疾患（肺高血圧症）の悪化ではないと治験責任医師に判断された。ベースラインで異常所見が認められなかった 10 例では、16 週時でも異常所見は認められなかった。52 週時では 1 例に異常所見（「非特異的 ST 上昇、左房負荷の疑い」）が認められたものの、有害事象ではないと治験責任（分担）医師に判断された。なお、MD711201 試験では異常所見のみを収集し、心拍数、PR 間隔、QT 間隔および QRS 間隔は収集しなかった。

全体（主要期、継続期 I）で、標準 12 誘導心電図に関連する有害事象は 3 例（右室不全およびうっ血性心不全［1 例］、急性心筋梗塞、心房細動および右室不全［1 例］、急性心筋梗塞［1 例］）に認められた。標準 12 誘導心電図に関連する副作用は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.2 項参照）。

2.7.4.4.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

標準 12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、QT 間隔、QRS 間隔）について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して治験薬投与に関連した意味のある変動は認められなかった。なお、16 週時における Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 3.322 ± 25.388 msec および 5.613 ± 24.203 msec であり、MD-711 群では、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日、薬食審査発 1023 第 1 号）で「規制当局が関心をもつ基準値レベル」とされている 5 msec[6)]を超えなかった。

標準 12 誘導心電図に関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。標準 12 誘導心電図に関連する重篤な有害事象は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 8 例（うっ血性心不全、急性心筋梗塞、急性右室不全、不整脈、心肺不全、心停止、左室不全、右室不全［各 1 例］）および 13 例（うっ血性心不全、急性心筋梗塞、心停止、心不全、右室不全［各 2 例］、心房細動、急性心不全、心原性ショック、慢性右室不全［各 1 例］、心不全と心原性ショックは同一被験者）に認められた。標準 12 誘導心電図に関連する重

篤な副作用はそれぞれ 2 例（急性心筋梗塞、急性右室不全［各 1 例］）および 2 例（うっ血性心不全、心不全［各 1 例］）に認められた。標準 12 誘導心電図に関連する重篤な副作用はいずれも重度であった。転帰は、MD-711 群の急性心筋梗塞（1 例）が死亡、MD-711 群の急性右室不全（1 例）、プラセボ群のうっ血性心不全（1 例）が未回復、プラセボ群の心不全（1 例）が回復であった。

2.7.4.4.3 体重

体重は、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）で評価した。体重に関連する有害事象は、MedDRA の SOC（器官別大分類）「臨床検査」に該当する有害事象から特定した。

2.7.4.4.3.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

各評価時期において、体重のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.8 項参照）。

全体（主要期、継続期 I）で、体重に関連する有害事象は 2 例（体重減少［2 例］）に認められた。体重に関連する副作用は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.8 項参照）。

2.7.4.4.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

体重について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

体重に関連する有害事象の発現状況は、両群間で大きく異ならなかった（付表 2.7.6.1-9 参照）。体重に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.3.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

体重について、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった。

体重に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.4 呼吸機能検査

呼吸機能検査は、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験、RIN-PH-202 試験）で評価した（評価項目は表 2.7.4-3 参照）。

2.7.4.4.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

ベースラインの FVC の測定値（平均値 ± 標準偏差）は 2.045 ± 0.718 L であった。8 週時、16 週時、24 週時および 52 週時における FVC の測定値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 0.034 ± 0.152 L、0.099 ± 0.167 L、0.081 ± 0.163 L および 0.033 ± 0.310 L であった。

各評価時期において、その他の呼吸機能検査パラメータ（FEV_1、TLC、DL_{CO}、DL_{CO}/V_A）の測定値のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった。

2.7.4.4.4.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における FVC の要約統計量を表 2.7.4-118 に示した。

FVC（%予測値）について、16 週時におけるベースラインからの変化量の中央値は、MD-711 およびプラセボ群（以下同順）で、それぞれ 1.0%および−1.0%であり、プラセボ群と比較して MD-711 群で改善方向を示した。

その他の呼吸機能検査パラメータ（FEV_1、TLC、DL_{CO}）は、治験期間を通して両群間で大きく異ならなかった（2.7.6.1.2.3.8.2 項参照）。

表 2.7.4-118 RIN-PH-201 試験における FVC の要約統計量（安全性解析対象集団）

評価項目	変数	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
FVC(測定値)(L)	測定値	ベースライン	MD-711 群	162	2.204	0.951	0.63	2.010	5.03
			プラセボ群	161	2.303	0.800	0.75	2.230	4.45
		8 週時	MD-711 群	142	2.218	0.937	0.72	1.970	4.97
			プラセボ群	141	2.304	0.769	0.72	2.280	4.26
		16 週時	MD-711 群	130	2.241	0.974	0.77	1.935	5.42
			プラセボ群	126	2.275	0.819	0.77	2.220	4.58
	変化量	8 週時	MD-711 群	141	0.009	0.187	−1.17	0.000	0.69
			プラセボ群	140	−0.027	0.312	−1.47	−0.030	2.48
		16 週時	MD-711 群	129	0.011	0.229	−1.18	0.010	0.82
			プラセボ群	124	−0.027	0.352	−1.41	−0.050	2.48
FVC(%予測値)(%)	%予測値	ベースライン	MD-711 群	162	62.5	20.4	24	60.0	130
			プラセボ群	161	63.8	20.8	20	61.0	134
		8 週時	MD-711 群	142	63.6	20.3	24	62.0	131
			プラセボ群	141	63.6	20.2	22	60.0	133
		16 週時	MD-711 群	130	64.6	21.6	26	61.0	143
			プラセボ群	126	63.4	20.5	24	60.5	133
	変化量	8 週時	MD-711 群	141	0.8	5.6	−13	0.0	33
			プラセボ群	140	−1.1	6.6	−29	−1.0	29
		16 週時	MD-711 群	129	1.1	6.5	−18	1.0	20
			プラセボ群	124	−0.5	6.5	−19	−1.0	15

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.6 より作成

16 週時における FVC（%予測値）のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較して MD-711 群で改善方向を示したことから、ITT を対象に、8 週時および 16 週時における FVC（測定値、%予測値）のベースラインからの変化量について United Therapeutics（以下、UT）社が事後解析を実施した。

MMRM 解析に基づく RIN-PH-201 試験の 8 週時および 16 週時における FVC のベースラインからの変化量（全体、間質性肺疾患の臨床分類別、特発性間質性肺炎の臨床分類別）を表 2.7.4-119～表 2.7.4-121 に示した。

FVC（測定値）のベースラインからの変化量の MMRM 解析に基づく調整済み平均値は、8 週時がそれぞれ 5.49 mL および−22.98 mL、16 週時がそれぞれ 9.77 mL および−34.63 mL であった。調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 28.47 mL［−30.81, 87.74 mL］および 44.40 mL［−25.25, 114.05 mL］であった。FVC（%予測値）のベースラインからの変化量の MMRM 解析に基づく調整済み平均値は、8 週時がそれぞれ 0.77%および−1.02%、16 週時がそれぞれ 1.07%および−0.72%であった。調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 1.79%［0.37, 3.21%］および 1.80%［0.20, 3.39%］であり、いずれの評価時期においても、プラセボ群と比較して MD-711 群で増加した（MMRM 解析、p=0.0139 および p=0.0277）。

間質性肺疾患の臨床分類が特発性間質性肺炎の患者では、FVC（測定値）のベースラインからの変化量の MMRM 解析に基づく調整済み平均値は、8 週時がそれぞれ 9.27 mL および−37.21 mL、16 週時がそれぞれ 22.16 mL および−86.02 mL であった。調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 46.48 mL［−32.55, 125.51 mL］および 108.18 mL［15.25, 201.10 mL］であり、16 週時では、プラセボ群と比較して MD-711 群で増加した（MMRM 解析、p=0.0229）。FVC（%予測値）のベースラインからの変化量の MMRM 解析に基づく調整済み平均値は、8 週時がそれぞれ 0.92%および−1.03%、16 週時がそれぞれ 1.66%および−1.23%であった。調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 1.95%［0.12, 3.79%］および 2.88%［0.72, 5.05%］であり、いずれの評価時期においても、プラセボ群と比較して MD-711 群で増加した（MMRM 解析、p=0.0373 および p=0.0096）。

特発性間質性肺炎の臨床分類が特発性肺線維症の患者では、FVC（測定値）のベースラインからの変化量の MMRM 解析に基づく調整済み平均値は、8 週時がそれぞれ 41.69 mL および−42.83 mL、16 週時がそれぞれ 38.24 mL および−130.3 mL であった。調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 84.522 mL［−20.409, 189.454 mL］および 168.524 mL［40.078, 296.970 mL］であり、16 週時では、プラセボ群と比較して MD-711 群で増加した（MMRM 解析、p=0.0108）。FVC（%予測値）のベースラインからの変化量の MMRM 解析に基づく調整済み平均値は、8 週時がそれぞれ 1.60%および−0.94%、16 週時がそれぞれ 1.62%および−1.88%であった。調整済み平均値の両群間の差［両側 95%信頼区間］は、8 週時および 16 週時でそれぞれ 2.543%［0.145, 4.941%］および 3.504%［0.712, 6.295%］であり、い

ずれの評価時期においても、プラセボ群と比較して MD-711 群で増加した（MMRM 解析、p=0.0380 および p=0.0147）。

表 2.7.4-119　RIN-PH-201 試験の 8 週時および 16 週時における FVC のベースラインからの変化量（MMRM 解析）（ITT[a]）

評価項目	変数	評価時期	投与群	例数	調整済み平均値	調整済み平均値の両群間の差	両側 95% 信頼区間 下限	両側 95% 信頼区間 上限	検定 p 値
FVC(測定値) (mL)	変化量	8 週時	MD-711 群	142	5.49	28.47	−30.81	87.74	0.3453
			プラセボ群	141	−22.98				
		16 週時	MD-711 群	130	9.77	44.40	−25.25	114.05	0.2106
			プラセボ群	126	−34.63				
FVC(%予測値) (%)	変化量	8 週時	MD-711 群	142	0.77	1.79	0.37	3.21	0.0139
			プラセボ群	141	−1.02				
		16 週時	MD-711 群	130	1.07	1.80	0.20	3.39	0.0277
			プラセボ群	126	−0.72				

各評価時期における FVC のベースラインからの変化量を従属変数、投与群、評価時期および投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースラインの FVC(測定値または%予測値)を共変量とした。被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定した。

a：安全性解析対象集団と同一

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.9.1 および Table 14.2.9.4 より作成

表 2.7.4-120　RIN-PH-201 試験の 8 週時および 16 週時における
FVC のベースラインからの変化量（間質性肺疾患の臨床分類別）（MMRM 解析）（ITT[a]）

分類	評価項目	変数	評価時期	投与群	例数	調整済み平均値	調整済み平均値の両群間の差	両側 95% 信頼区間 下限	両側 95% 信頼区間 上限	検定 p 値
特発性間質性肺炎	FVC(測定値) (mL)	変化量	8 週時	MD-711 群	58	9.27	46.48	−32.55	125.51	0.2467
				プラセボ群	71	−37.21				
			16 週時	MD-711 群	52	22.16	108.18	15.25	201.10	0.0229
				プラセボ群	63	−86.02				
	FVC(%予測値) (%)	変化量	8 週時	MD-711 群	58	0.92	1.95	0.12	3.79	0.0373
				プラセボ群	71	−1.03				
			16 週時	MD-711 群	52	1.66	2.88	0.72	5.05	0.0096
				プラセボ群	63	−1.23				
CPFE	FVC(測定値) (mL)	変化量	8 週時	MD-711 群	35	−27.50	21.80	−79.00	122.59	0.6674
				プラセボ群	35	−49.30				
			16 週時	MD-711 群	33	41.19	16.24	−113.7	146.18	0.8036
				プラセボ群	30	24.95				
	FVC(%予測値) (%)	変化量	8 週時	MD-711 群	35	−0.87	0.32	−3.11	3.75	0.8532
				プラセボ群	35	−1.19				
			16 週時	MD-711 群	33	1.52	0.69	−2.76	4.14	0.6902
				プラセボ群	30	0.83				
膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患	FVC(測定値) (mL)	変化量	8 週時	MD-711 群	37	19.97	−86.90	−267.1	93.34	0.3388
				プラセボ群	26	106.87				
			16 週時	MD-711 群	34	−52.62	−153.9	−344.2	36.31	0.1109
				プラセボ群	25	101.32				
	FVC(%予測値) (%)	変化量	8 週時	MD-711 群	37	1.82	1.63	−1.63	4.88	0.3225
				プラセボ群	26	0.19				
			16 週時	MD-711 群	34	−0.75	−0.83	−4.41	2.76	0.6470
				プラセボ群	25	0.08				
その他	FVC(測定値) (mL)	変化量	8 週時	MD-711 群	12	24.12	210.77	42.95	378.60	0.0167
				プラセボ群	9	−186.7				
			16 週時	MD-711 群	11	27.00	274.47	66.10	482.85	0.0128
				プラセボ群	8	−247.5				
	FVC(%予測値) (%)	変化量	8 週時	MD-711 群	12	1.73	5.98	−0.03	11.99	0.0510
				プラセボ群	9	−4.25				
			16 週時	MD-711 群	11	2.91	8.79	1.02	16.56	0.0288
				プラセボ群	8	−5.88				

各評価時期における FVC のベースラインからの変化量を従属変数、投与群、評価時期および投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースラインの FVC(測定値または%予測値)を共変量とした。被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定した。

a：安全性解析対象集団と同一

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.9.2 および Table 14.2.9.5 より作成

表 2.7.4-121　RIN-PH-201 試験の 8 週時および 16 週時における FVC のベースラインからの変化量（特発性間質性肺炎の臨床分類別）（MMRM 解析）（ITT[a]）

分類	評価項目	変数	評価時期	投与群	例数	調整済み平均値	調整済み平均値の両群間の差	両側 95%信頼区間 下限	両側 95%信頼区間 上限	検定 p 値
特発性肺線維症	FVC(測定値)(mL)	変化量	8 週時	MD-711 群	31	41.69	84.522	−20.409	189.454	0.1128
				プラセボ群	47	−42.83				
			16 週時	MD-711 群	28	38.24	168.524	40.078	296.970	0.0108
				プラセボ群	42	−130.3				
	FVC(%予測値)(%)	変化量	8 週時	MD-711 群	31	1.60	2.543	0.145	4.941	0.0380
				プラセボ群	47	−0.94				
			16 週時	MD-711 群	28	1.62	3.504	0.712	6.295	0.0147
				プラセボ群	42	−1.88				
その他	FVC(測定値)(mL)	変化量	8 週時	MD-711 群	27	−26.99	−2.404	−129.169	124.361	0.9697
				プラセボ群	24	−24.59				
			16 週時	MD-711 群	24	5.22	4.688	−129.061	138.437	0.9441
				プラセボ群	21	0.53				
	FVC(%予測値)(%)	変化量	8 週時	MD-711 群	27	0.16	1.380	−1.664	4.424	0.3665
				プラセボ群	24	−1.22				
			16 週時	MD-711 群	24	1.74	1.721	−1.947	5.389	0.3499
				プラセボ群	21	0.02				

各評価時期における FVC のベースラインからの変化量を従属変数、投与群、評価時期および投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースラインの FVC(測定値または%予測値)を共変量とした。被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定した。
a：安全性解析対象集団と同一
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.9.3 および Table 14.2.9.6 より作成

2.7.4.4.4.3　海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

RIN-PH-202 試験における FVC の要約統計量を表 2.7.4-122 に示した。

FVC（%予測値）について、12 週時、48 週時および 108 週時におけるベースラインからの変化量（中央値）は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団でそれぞれ 0.0%、0.0%および −4.0%、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団でそれぞれ 0.5%、2.0%および 3.0%であり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団で改善方向を示した。

その他の呼吸機能検査パラメータ（FEV_1、TLC、DL_{CO}）について、治験期間を通して意味のある変動は認められなかった（2.7.6.3.2.3.8.3 項参照）。

表 2.7.4-122 RIN-PH-202 試験における FVC の要約統計量（安全性解析対象集団）

評価項目	変数	評価時期	集団		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
FVC(測定値)(L)	測定値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	115	2.262	1.010	0.77	1.980	5.42
				プラセボ群	118	2.276	0.799	0.85	2.205	4.58
			全体		235	2.279	0.919	0.77	2.130	5.42
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	2.218	0.975	0.71	2.010	5.23
				プラセボ群	98	2.343	0.830	0.81	2.255	4.63
			全体		199	2.279	0.904	0.71	2.150	5.23
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	2.121	0.925	0.61	1.970	5.06
				プラセボ群	46	2.373	0.865	0.97	2.185	4.36
			全体		114	2.221	0.902	0.61	2.045	5.06
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	36	1.997	0.889	0.92	1.940	5.23
				プラセボ群	28	2.258	0.794	0.99	2.185	4.37
			全体		65	2.109	0.846	0.92	1.990	5.23
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	96	−0.024	0.222	−1.15	0.000	0.48
				プラセボ群	96	0.009	0.356	−2.42	0.020	1.26
			全体		193	−0.007	0.295	−2.42	0.010	1.26
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	65	−0.026	0.237	−0.81	−0.040	1.09
				プラセボ群	45	0.044	0.474	−2.36	−0.010	1.24
			全体		111	0.001	0.352	−2.36	−0.020	1.24
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	35	−0.047	0.503	−1.21	−0.120	2.21
				プラセボ群	27	−0.053	0.224	−0.57	−0.050	0.31
			全体		63	−0.051	0.400	−1.21	−0.070	2.21
FVC(%予測値)(%)	%予測値	ベースライン	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	115	64.7	22.3	26	60.0	143
				プラセボ群	118	63.4	19.7	25	61.0	133
			全体		235	64.3	21.1	25	61.0	143
		12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	100	66.1	21.6	24	63.5	138
				プラセボ群	98	65.7	20.4	25	62.0	136
			全体		199	66.0	21.0	24	63.0	138
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	67	64.0	19.8	23	62.0	135
				プラセボ群	46	66.9	21.3	29	63.5	138
			全体		114	65.4	20.4	23	63.0	138
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	36	60.4	22.5	32	57.0	141
				プラセボ群	28	66.4	23.1	31	65.0	136
			全体		65	63.4	22.8	31	59.0	141
	変化量	12 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	96	0.3	5.7	−14	0.0	19
				プラセボ群	96	0.3	5.6	−16	0.5	23
			全体		193	0.3	5.6	−16	0.0	23
		48 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	65	0.2	8.2	−13	0.0	49
				プラセボ群	45	2.8	6.7	−10	2.0	21
			全体		111	1.2	7.7	−13	0.0	49
		108 週時	RIN-PH-201 試験の投与群	MD-711 群	35	−2.6	10.0	−27	−4.0	27
				プラセボ群	27	1.3	7.6	−13	3.0	13
			全体		63	−0.9	9.1	−27	−1.0	27

Source：資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.3.6 より作成

2.7.4.4.5 胸部 X 線検査、動脈血液ガス分析

胸部 X 線検査および動脈血液ガス分析は、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）で評価した（評価項目は表 2.7.4-3 参照）。

2.7.4.4.5.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

2.7.4.4.5.1.1 胸部 X 線検査

胸部 X 線検査の異常所見は、ベースラインおよび 16 週時で 20 例全例、52 週時で 18 例中 17 例に認められた。16 週時および 52 週時で認められた異常所見は、16 週時の 1 例を除き、いずれもベースラインと同一であった。ベースラインと異なる異常所見が認められた 1 例は、肺炎（医師記載名：薬剤性肺炎の疑い）（2.7.4.2.1.4.1 項参照）が発現した被験者であり、認められた異常所見は、ベースラインが「両側中下肺網状影」、16 週時（主要期中止時）が「両下肺網状影（薬剤性肺炎の疑いの残存が認められる）」であった。

2.7.4.4.5.1.2 動脈血液ガス分析

16 週時および 52 週時において、動脈血液ガス分析の各検査項目（SaO_2、PaO_2、$PaCO_2$）のベースラインからの変化量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.6 項参照）。

2.7.4.4.6 その他の観察項目

2.7.4.4.6.1 酸素投与量

2.7.4.4.6.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

安静時の酸素使用の有無は、ベースラインで「あり」が 13 例、「なし」が 7 例であった。「なし」の 7 例のうち、12 週時から 2 例、16 週時から 1 例、20 週時から 1 例が「あり」に変更されたものの、いずれも間質性肺疾患（CPFE を含む）もしくは肺高血圧症または肺炎の治療目的であった。

各評価時期における安静時の酸素投与量（平均値）について、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.2.2.3.7.4 項参照）。

2.7.4.4.6.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

酸素投与量について、MD-711 群、プラセボ群ともに、治験期間を通して治験薬投与に関連した意味のある変動は認められなかった。

2.7.4.4.6.1.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

酸素投与量について、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団ともに、治験期間を通して治験薬投与に関連した意味のある変動は認められなかった。

2.7.4.4.6.2 心肺症状悪化のための入院

2.7.4.4.6.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

心肺症状悪化のための入院は 7 例に認められた。入院理由は、肺炎、細菌性肺炎、急性心筋梗塞、右室不全または気管支炎治療のためであった（2.7.6.2.2.3.4.2 項参照）。

2.7.4.4.6.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

心肺症状悪化のための入院は、MD-711 群およびプラセボ群でそれぞれ 18 例および 24 例に認められ、MD-711 群の発現例数がプラセボ群と比較して少なかった（2.7.6.1.2.2.2.2 項参照）。

2.7.4.4.6.2.3 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-202 試験

心肺症状悪化のための入院は、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団および RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団（以下同順）で、それぞれ 39 例および 36 例に認められた。

心肺症状悪化のための入院までの時間（中央値）はそれぞれ 34.60 週および 15.10 週であり、RIN-PH-201 試験でプラセボ群だった集団と比較して、RIN-PH-201 試験で MD-711 群だった集団で延長方向を示した（資料番号 5.3.5.2.4 Table 14.3.4.6 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として、国内第 II/III 相試験（MD711201 試験［主要期］）および海外第 II/III 相試験（RIN-PH-201 試験）の成績に基づき、以下の部分集団別に部分集団解析を行った。なお、腎機能障害については MD-711 の PAH 申請時に、肝機能障害についてはトレプロスチニル注射剤の初回製造販売承認申請時にそれぞれ評価済みである。

- 性別（男性、女性）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 間質性肺疾患の臨床分類（特発性間質性肺炎、慢性過敏性肺炎 [a]、職業性肺疾患［環境性肺疾患］[b,c]、薬剤性間質性肺炎 [d]、放射線肺臓炎 [d]、膠原病［結合組織病］に伴う間質性肺疾患、気腫合併肺線維症［CPFE］[a]、その他 [b,e]）
- WHO 機能分類（クラス I[a]、クラス II[a]、クラス III、クラス IV[b]）

a：MD711201 試験では、例数が 1～2 例と少なかった。
b：MD711201 試験で該当なし。
c：RIN-PH-201 試験では、プラセボ群の例数が 1 例と少なかった。
d：MD711201 試験および RIN-PH-201 試験で該当なし。
e：RIN-PH-201 試験では、MD-711 群の例数が 1 例、プラセボ群の例数が 0 例と少なかった。

2.7.4.5.1.1 性別

2.7.4.5.1.1.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験（主要期）における性別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-123 に、全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象を表 2.7.4-124 に、副作用を表 2.7.4-125 に示した。

有害事象の発現率は、男性および女性（以下同順）でそれぞれ 84.6%（11/13 例）および 85.7%（6/7 例）であった。副作用の発現率はそれぞれ 61.5%（8/13 例）および 85.7%（6/7 例）であり、女性の発現率が、男性と比較して 10%以上高値であった。ただし、女性の発現例数が男性と比較して 2 例以上多い副作用は認められなかった。男性の発現例数が、女性と比較して 2 例以上多い副作用は、咳嗽（6 例、4 例）、血圧低下（2 例、0 例）であった。ただし、MD711201 試験（主要期）で認められた咳嗽および血圧低下は、いずれも非重篤であった。

重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 30.8%（4/13 例）および 14.3%（1/7 例）であった。重篤な副作用の発現率はそれぞれ 0.0%（0/13 例）および 14.3%（1/7 例）であり、女性でのみ認められた。重篤な副作用（肺炎）は、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象、副作用ともに、発現率はそれぞれ 0.0%（0/13 例）および 28.6%（2/7 例）であり、女性でのみ認められた。投与中止に至った副作用（咳嗽、肺炎［各 1 例］）のうち、肺炎は重篤な副作用であった。咳嗽は、軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

重度の有害事象の発現率はそれぞれ 7.7%（1/13 例）および 0.0%（0/7 例）であった。重度の副作用は、男性、女性ともに認められなかった。

表 2.7.4-123 MD711201 試験（主要期）における有害事象の簡潔な要約（性別）（安全性解析対象集団）

	男性 (13 例)		女性 (7 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	11	(84.6)	6	(85.7)
副作用	8	(61.5)	6	(85.7)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	4	(30.8)	1	(14.3)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(14.3)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	2	(28.6)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	2	(28.6)
重度の有害事象	1	(7.7)	0	(0.0)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.2.1 を改変

表 2.7.4-124 MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象（性別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	男性 (13 例)		女性 (7 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	11	(84.6)	6	(85.7)
咳嗽	6	(46.2)	4	(57.1)
血圧低下	2	(15.4)	0	(0.0)
下痢	2	(15.4)	0	(0.0)
倦怠感	1	(7.7)	1	(14.3)
上咽頭炎	2	(15.4)	0	(0.0)
浮腫	2	(15.4)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(7.7)	1	(14.3)
肺炎	1	(7.7)	1	(14.3)
細菌性肺炎	2	(15.4)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	1	(7.7)	1	(14.3)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE011(1)を改変

表 2.7.4-125 MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の副作用（性別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	男性 (13 例)		女性 (7 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	8	(61.5)	6	(85.7)
咳嗽	6	(46.2)	4	(57.1)
血圧低下	2	(15.4)	0	(0.0)
倦怠感	1	(7.7)	1	(14.3)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE011(2)を改変

2.7.4.5.1.1.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における性別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-126 に、全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.4-127 に、副作用を表 2.7.4-128 に示した。

有害事象の発現率は、男性および女性（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 94.9%（74/78 例）および 91.8%（78/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 90.5%（86/95 例）および 92.6%（63/68 例）であった。副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 78.2%（61/78 例）および 75.3%（64/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 66.3%（63/95 例）および 58.8%（40/68 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、集団間で大きく異ならなかった。MD-711 群において、男性または女性の発現率がもう一方の集団と比較して 10%以上高値の副作用は、頭痛（15.4%［12/78 例］、29.4%［25/85 例］）であった。ただし、RIN-PH-201 試験で認められた頭痛は、いずれも非重篤であった。

死亡に至った有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 10.3%（8/78 例）および 2.4%（2/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 7.4%（7/95 例）および 5.9%（4/68 例）であった。死亡に至った副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 5.1%（4/78 例）および 0.0%（0/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 0.0%（0/95 例）および 1.5%（1/68 例）であり、MD-711 群では男性でのみ認められた。ただし、MD-711 群で死亡に至った副作用が認められた 4 例の死因は、不明が 2 例、非 ST 上昇型心筋梗塞および原疾患悪化が各 1 例であり、一定の傾向は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 28.2%（22/78 例）および 18.8%（16/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 24.2%（23/95 例）および 27.9%（19/68 例）であった。重篤な副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 9.0%（7/78 例）および 7.1%（6/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 8.4%（8/95 例）および 2.9%（2/68 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、集団間で大きく異ならなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 20.5%（16/78 例）および 14.1%（12/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 20.0%（19/95 例）および 13.2%（9/68 例）であった。投与中止に至った副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 16.7%（13/78 例）および 11.8%（10/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 8.4%（8/95 例）および 5.9%（4/68 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、集団間で大きく異ならなかった。

重度の有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 26.9%（21/78 例）および 15.3%（13/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 24.2%（23/95 例）および 23.5%（16/68 例）であった。重度の副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 9.0%（7/78 例）および 7.1%（6/85 例）、プラセボ群でそれぞれ 6.3%（6/95 例）および 2.9%（2/68 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、集団間で大きく異ならなかった。

表 2.7.4-126 RIN-PH-201 試験における有害事象の簡潔な要約（性別）（安全性解析対象集団）

	MD-711 群				プラセボ群			
	男性 (78 例)		女性 (85 例)		男性 (95 例)		女性 (68 例)	
	発現例数	発現率 (%)	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	74	(94.9)	78	(91.8)	86	(90.5)	63	(92.6)
副作用	61	(78.2)	64	(75.3)	63	(66.3)	40	(58.8)
死亡に至った有害事象	8	(10.3)	2	(2.4)	7	(7.4)	4	(5.9)
死亡に至った副作用	4	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
重篤な有害事象	22	(28.2)	16	(18.8)	23	(24.2)	19	(27.9)
重篤な副作用	7	(9.0)	6	(7.1)	8	(8.4)	2	(2.9)
投与中止に至った有害事象	16	(20.5)	12	(14.1)	19	(20.0)	9	(13.2)
投与中止に至った副作用	13	(16.7)	10	(11.8)	8	(8.4)	4	(5.9)
重度の有害事象	21	(26.9)	13	(15.3)	23	(24.2)	16	(23.5)
重度の副作用	7	(9.0)	6	(7.1)	6	(6.3)	2	(2.9)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE001(1)を改変

表 2.7.4-127 RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（性別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群				プラセボ群			
	男性 (78 例)		女性 (85 例)		男性 (95 例)		女性 (68 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	74	(94.9)	78	(91.8)	86	(90.5)	63	(92.6)
咳嗽	33	(42.3)	38	(44.7)	28	(29.5)	26	(38.2)
頭痛	13	(16.7)	32	(37.6)	17	(17.9)	15	(22.1)
呼吸困難	21	(26.9)	20	(23.5)	25	(26.3)	26	(38.2)
浮動性めまい	14	(17.9)	16	(18.8)	12	(12.6)	11	(16.2)
悪心	9	(11.5)	16	(18.8)	10	(10.5)	16	(23.5)
疲労	11	(14.1)	12	(14.1)	8	(8.4)	15	(22.1)
下痢	9	(11.5)	13	(15.3)	11	(11.6)	8	(11.8)
咽喉刺激感	9	(11.5)	11	(12.9)	2	(2.1)	4	(5.9)
口腔咽頭痛	5	(6.4)	13	(15.3)	3	(3.2)	1	(1.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	5	(6.4)	4	(4.7)	16	(16.8)	9	(13.2)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE015(1)を改変

表 2.7.4-128 RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で
発現率が 10%以上の副作用（性別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群				プラセボ群			
	男性 (78 例)		女性 (85 例)		男性 (95 例)		女性 (68 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	61	(78.2)	64	(75.3)	63	(66.3)	40	(58.8)
咳嗽	30	(38.5)	37	(43.5)	25	(26.3)	20	(29.4)
頭痛	12	(15.4)	25	(29.4)	17	(17.9)	12	(17.6)
呼吸困難	15	(19.2)	12	(14.1)	15	(15.8)	11	(16.2)
浮動性めまい	10	(12.8)	12	(14.1)	7	(7.4)	7	(10.3)
咽喉刺激感	9	(11.5)	11	(12.9)	1	(1.1)	4	(5.9)
下痢	7	(9.0)	10	(11.8)	6	(6.3)	6	(8.8)
悪心	6	(7.7)	10	(11.8)	5	(5.3)	14	(20.6)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE015(2)を改変

2.7.4.5.1.2 年齢

2.7.4.5.1.2.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験（主要期）における年齢区分別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-129 に、全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象を表 2.7.4-130 に、副作用を表 2.7.4-131 に示した。

有害事象の発現率は、65 歳未満および 65 歳以上（以下同順）でそれぞれ 71.4%（5/7 例）および 92.3%（12/13 例）であった。副作用の発現率はそれぞれ 71.4%（5/7 例）および 69.2%（9/13 例）であり、集団間で大きく異ならなかった。65 歳未満または 65 歳以上の発現例数が、もう一方の集団と比較して 2 例以上多い副作用は、咳嗽（3 例、7 例）であった。ただし、MD711201 試験（主要期）で認められた咳嗽は、いずれも非重篤であった。

重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%（0/7 例）および 38.5%（5/13 例）であった。重篤な副作用の発現率はそれぞれ 0.0%（0/7 例）および 7.7%（1/13 例）であり、65 歳以上でのみ認められた。重篤な副作用（肺炎）は、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。なお、重篤な有害事象は 65 歳以上でのみ認められたものの、MD711201 試験（主要期）で認められた重篤な有害事象（細菌性肺炎、肺炎［各 2 例］、急性心筋梗塞［1 例］）はいずれも危険因子に年齢が挙げられる事象であった [7), 8)]。

投与中止に至った有害事象、副作用ともに、発現率はそれぞれ 0.0%（0/7 例）および 15.4%（2/13 例）であり、65 歳以上でのみ認められた。投与中止に至った副作用（咳嗽、肺炎［各 1 例］）のうち、肺炎は重篤な副作用であった。咳嗽は、軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

重度の有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%（0/7 例）および 7.7%（1/13 例）であった。重度の副作用は、65 歳未満、65 歳以上ともに認められなかった。

表 2.7.4-129 MD711201 試験（主要期）における有害事象の簡潔な要約（年齢区分別）（安全性解析対象集団）

	65 歳未満 (7 例)		65 歳以上 (13 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	5	(71.4)	12	(92.3)
副作用	5	(71.4)	9	(69.2)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	5	(38.5)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(7.7)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	2	(15.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	2	(15.4)
重度の有害事象	0	(0.0)	1	(7.7)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.2.1 を改変

表 2.7.4-130 MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象（年齢区分別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	65 歳未満 (7 例)		65 歳以上 (13 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(71.4)	12	(92.3)
咳嗽	3	(42.9)	7	(53.8)
血圧低下	1	(14.3)	1	(7.7)
下痢	0	(0.0)	2	(15.4)
倦怠感	1	(14.3)	1	(7.7)
上咽頭炎	1	(14.3)	1	(7.7)
浮腫	1	(14.3)	1	(7.7)
末梢性浮腫	0	(0.0)	2	(15.4)
肺炎	0	(0.0)	2	(15.4)
細菌性肺炎	0	(0.0)	2	(15.4)
ワクチン接種部位疼痛	1	(14.3)	1	(7.7)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE012(1)を改変

表 2.7.4-131 MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の副作用（年齢区分別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	65 歳未満 (7 例)		65 歳以上 (13 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(71.4)	9	(69.2)
咳嗽	3	(42.9)	7	(53.8)
血圧低下	1	(14.3)	1	(7.7)
倦怠感	1	(14.3)	1	(7.7)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE012(2)を改変

2.7.4.5.1.2.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における年齢区分別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-132 に、全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.4-133 に、副作用を表 2.7.4-134 に示した。

有害事象の発現率は、65 歳未満および 65 歳以上（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 93.8%（60/64 例）および 92.9%（92/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 93.8%（45/48 例）および 90.4%（104/115 例）であった。副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 73.4%（47/64 例）および 78.8%（78/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 62.5%（30/48 例）および 63.5%（73/115 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、集団間で大きく異ならなかった。MD-711 群において、65 歳未満または 65 歳以上の発現率がもう一方の集団と比較して 10%以上高値の副作用は、咳嗽（48.4%［31/64 例］、36.4%［36/99 例］）であった。ただし、RIN-PH-201 試験で認められた咳嗽は、いずれも非重篤であった。

死亡に至った有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 3.1%（2/64 例）および 8.1%（8/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 8.3%（4/48 例）および 6.1%（7/115 例）であった。死亡に至った副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 1.6%（1/64 例）および 3.0%（3/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 2.1%（1/48 例）および 0.0%（0/115 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、集団間で大きく異ならなかった。

重篤な有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 18.8%（12/64 例）および 26.3%（26/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 33.3%（16/48 例）および 22.6%（26/115 例）であった。重篤な副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 4.7%（3/64 例）および 10.1%（10/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 10.4%（5/48 例）および 4.3%（5/115 例）であり、MD-711 群では、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高値であったものの、大きく異なるものではなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 10.9%（7/64 例）および 21.2%（21/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 22.9%（11/48 例）および 14.8%（17/115 例）であった。投与中止に至った副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 9.4%（6/64 例）および 17.2%（17/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 10.4%（5/48 例）および 6.1%（7/115 例）であり、MD-711 群では、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高値であったものの、大きく異なるものではなかった。

重度の有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 18.8%（12/64 例）および 22.2%（22/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 29.2%（14/48 例）および 21.7%（25/115 例）であった。重度の副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 4.7%（3/64 例）および 10.1%（10/99 例）、プラセボ群でそれぞれ 6.3%（3/48 例）および 4.3%（5/115 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、集団間で大きく異ならなかった。

表 2.7.4-132 RIN-PH-201 試験における有害事象の簡潔な要約（年齢区分別）
（安全性解析対象集団）

	MD-711 群				プラセボ群			
	65 歳未満 (64 例)		65 歳以上 (99 例)		65 歳未満 (48 例)		65 歳以上 (115 例)	
	発現例数	発現率 (%)	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	60	(93.8)	92	(92.9)	45	(93.8)	104	(90.4)
副作用	47	(73.4)	78	(78.8)	30	(62.5)	73	(63.5)
死亡に至った有害事象	2	(3.1)	8	(8.1)	4	(8.3)	7	(6.1)
死亡に至った副作用	1	(1.6)	3	(3.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	12	(18.8)	26	(26.3)	16	(33.3)	26	(22.6)
重篤な副作用	3	(4.7)	10	(10.1)	5	(10.4)	5	(4.3)
投与中止に至った有害事象	7	(10.9)	21	(21.2)	11	(22.9)	17	(14.8)
投与中止に至った副作用	6	(9.4)	17	(17.2)	5	(10.4)	7	(6.1)
重度の有害事象	12	(18.8)	22	(22.2)	14	(29.2)	25	(21.7)
重度の副作用	3	(4.7)	10	(10.1)	3	(6.3)	5	(4.3)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE001(2)を改変

表 2.7.4-133 RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で
発現率が 10%以上の有害事象（年齢区分別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群				プラセボ群			
	65 歳未満 (64 例)		65 歳以上 (99 例)		65 歳未満 (48 例)		65 歳以上 (115 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	60	(93.8)	92	(92.9)	45	(93.8)	104	(90.4)
咳嗽	33	(51.6)	38	(38.4)	18	(37.5)	36	(31.3)
頭痛	19	(29.7)	26	(26.3)	10	(20.8)	22	(19.1)
呼吸困難	14	(21.9)	27	(27.3)	15	(31.3)	36	(31.3)
浮動性めまい	12	(18.8)	18	(18.2)	6	(12.5)	17	(14.8)
悪心	8	(12.5)	17	(17.2)	8	(16.7)	18	(15.7)
疲労	11	(17.2)	12	(12.1)	5	(10.4)	18	(15.7)
下痢	8	(12.5)	14	(14.1)	3	(6.3)	16	(13.9)
咽喉刺激感	7	(10.9)	13	(13.1)	1	(2.1)	5	(4.3)
口腔咽頭痛	7	(10.9)	11	(11.1)	0	(0.0)	4	(3.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(3.1)	7	(7.1)	9	(18.8)	16	(13.9)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE016(1)を改変

表 2.7.4-134　RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で
発現率が 10%以上の副作用（年齢区分別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群				プラセボ群			
	65 歳未満 (64 例)		65 歳以上 (99 例)		65 歳未満 (48 例)		65 歳以上 (115 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	47	(73.4)	78	(78.8)	30	(62.5)	73	(63.5)
咳嗽	31	(48.4)	36	(36.4)	16	(33.3)	29	(25.2)
頭痛	17	(26.6)	20	(20.2)	10	(20.8)	19	(16.5)
呼吸困難	10	(15.6)	17	(17.2)	7	(14.6)	19	(16.5)
浮動性めまい	10	(15.6)	12	(12.1)	4	(8.3)	10	(8.7)
咽喉刺激感	7	(10.9)	13	(13.1)	1	(2.1)	4	(3.5)
下痢	5	(7.8)	12	(12.1)	2	(4.2)	10	(8.7)
悪心	5	(7.8)	11	(11.1)	6	(12.5)	13	(11.3)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE016(2)を改変

2.7.4.5.1.3　間質性肺疾患の臨床分類

2.7.4.5.1.3.1　国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験（主要期）における間質性肺疾患の臨床分類別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-135 に、全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象を表 2.7.4-136 に、副作用を表 2.7.4-137 に示した。なお、慢性過敏性肺炎の例数が 1 例、気腫合併肺線維症（CPFE）の例数が 2 例と少なかったことから、比較は、特発性間質性肺炎と膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患の集団間でのみ行った。

特発性間質性肺炎、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患

有害事象の発現率は、特発性間質性肺炎および膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患（以下同順）でそれぞれ 83.3%（10/12 例）および 100.0%（5/5 例）であった。副作用の発現率はそれぞれ 75.0%（9/12 例）および 80.0%（4/5 例）であり、集団間で大きく異ならなかった。特発性間質性肺炎または膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患の発現例数が、もう一方の集団と比較して 2 例以上多い副作用は、咳嗽（7 例、2 例）、倦怠感（2 例、0 例）であった。ただし、MD711201 試験（主要期）で認められた咳嗽および倦怠感は、いずれも非重篤であった。

重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 16.7%（2/12 例）および 40.0%（2/5 例）であった。重篤な副作用の発現率はそれぞれ 0.0%（0/12 例）および 20.0%（1/5 例）であり、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患でのみ認められた。重篤な副作用（肺炎）は、中等度で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象、副作用ともに、発現率はそれぞれ 0.0%（0/12 例）および 40.0%（2/5 例）であり、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患でのみ認められた。投与中止に至った副作用（咳嗽、肺炎［各 1 例］）のうち、肺炎は重篤な副作用であった。咳嗽は、軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

重度の有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%（0/12 例）および 20.0%（1/5 例）であった。重度の副作用は、いずれの集団においても認められなかった。

慢性過敏性肺炎、気腫合併肺線維症（CPFE）

慢性過敏性肺炎の 1 例では、有害事象（転倒）が認められたものの、副作用ならびに死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

気腫合併肺線維症（CPFE）の 2 例では、1 例に有害事象（咳嗽、背部痛、末梢性浮腫、細菌性肺炎、味覚不全、注射部位疼痛）および副作用（咳嗽、味覚不全）が認められた。咳嗽および味覚不全は、軽度、非重篤で、投与中止に至らず、転帰は回復であった。また、重篤な有害事象（細菌性肺炎）は認められたものの、投与中止には至らず、転帰は回復であった。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-135 MD711201 試験（主要期）における有害事象の簡潔な要約（間質性肺疾患の臨床分類別）（安全性解析対象集団）

	特発性間質性肺炎 (12 例)		慢性過敏性肺炎 (1 例)		膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患 (5 例)		気腫合併肺線維症 (2 例)	
	発現例数	発現率 (%)	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	10	(83.3)	1	(100.0)	5	(100.0)	1	(50.0)
副作用	9	(75.0)	0	(0.0)	4	(80.0)	1	(50.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	2	(16.7)	0	(0.0)	2	(40.0)	1	(50.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(40.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(40.0)	0	(0.0)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.2.1 を改変

表 2.7.4-136　MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象（間質性肺疾患の臨床分類別）

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	特発性間質性肺炎 (12 例)		慢性過敏性肺炎 (1 例)		膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患 (5 例)		気腫合併肺線維症 (2 例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	10	(83.3)	1	(100.0)	5	(100.0)	1	(50.0)
咳嗽	7	(58.3)	0	(0.0)	2	(40.0)	1	(50.0)
血圧低下	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
下痢	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
浮腫	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(50.0)
肺炎	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
細菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(50.0)
ワクチン接種部位疼痛	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE013(1)を改変

表 2.7.4-137　MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の副作用（間質性肺疾患の臨床分類別）

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	特発性間質性肺炎 (12 例)		慢性過敏性肺炎 (1 例)		膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患 (5 例)		気腫合併肺線維症 (2 例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	9	(75.0)	0	(0.0)	4	(80.0)	1	(50.0)
咳嗽	7	(58.3)	0	(0.0)	2	(40.0)	1	(50.0)
血圧低下	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)
倦怠感	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE013(2)を改変

2.7.4.5.1.3.2 海外第 II/III 相試験：RIN-PH-201 試験

RIN-PH-201 試験における間質性肺疾患の臨床分類別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-138 に、全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.4-139 に、副作用を表 2.7.4-140 に示した。なお、MD-711 群における「その他」の 1 例の間質性肺疾患の臨床分類は剥離性間質性肺炎であり、本集団で有害事象は認められなかった。

有害事象の発現率は、特発性間質性肺炎、慢性過敏性肺炎、職業性肺疾患（環境性肺疾患）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患および気腫合併肺線維症（CPFE）（以下同順）において、MD-711 群でそれぞれ 96.9%（63/65 例）、90.0%（9/10 例）、80.0%（4/5 例）、87.5%（35/40 例）および 97.6%（41/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 93.8%（76/81 例）、100.0%（9/9 例）、100.%（1/1 例）、90.6%（29/32 例）および 85.0%（34/40 例）であった。副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 76.9%（50/65 例）、60.0%（6/10 例）、80.0%（4/5 例）、67.5%（27/40 例）および 90.5%（38/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 70.4%（57/81 例）、77.8%（7/9 例）、0.0%（0/1 例）、53.1%（17/32 例）および 55.0%（22/40 例）であり、MD-711 群では、気腫合併肺線維症（CPFE）の発現率が、その他すべての集団と比較して 10%以上高値であった。また、MD-711 群において、気腫合併肺線維症（CPFE）の発現率がその他すべての集団と比較して 10%以上高値の副作用は、咳嗽（40.0%［26/65 例］、40.0%［4/10 例］、20.0%［1/5 例］、37.5%［15/40 例］、50.0%［21/42 例］）、頭痛（20.0%［13/65 例］、20.0%［2/10 例］、0.0%［0/5 例］、20.0%［8/40 例］、33.3%［14/42 例］）であった。ただし、RIN-PH-201 試験で認められた咳嗽および頭痛は、いずれも非重篤であった。MD-711 群において、特発性間質性肺炎、慢性過敏性肺炎または職業性肺疾患（環境性肺疾患）のいずれかの発現率がその他すべての集団と比較して 10%以上高値の副作用は認められなかった。

死亡に至った有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 6.2%（5/65 例）、0.0%（0/10 例）、0.0%（0/5 例）、5.0%（2/40 例）および 9.5%（4/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 6.2%（4/81 例）、0.0%（0/9 例）、0.0%（0/1 例）、6.3%（2/32 例）および 10.0%（4/40 例）であった。死亡に至った副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 3.1%（2/65 例）、0.0%（0/10 例）、0.0%（0/5 例）、0.0%（0/40 例）および 4.8%（2/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 0.0%（0/81 例）、0.0%（0/9 例）、0.0%（0/1 例）、3.1%（1/32 例）および 0.0%（0/40 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、その他すべての集団と比較して、発現率が 10%以上高値の間質性肺疾患の臨床分類は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 21.5%（14/65 例）、20.0%（2/10 例）、40.0%（2/5 例）、15.0%（6/40 例）および 33.3%（14/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 28.4%（23/81 例）、22.2%（2/9 例）、0.0%（0/1 例）、21.9%（7/32 例）および 25.0%（10/40 例）であった。重篤な副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 6.2%（4/65 例）、10.0%（1/10 例）、0.0%（0/5 例）、2.5%（1/40 例）および 16.7%（7/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 6.2%（5/81 例）、0.0%（0/9 例）、0.0%（0/1 例）、6.3%（2/32 例）および 7.5%（3/40 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、その他すべての集団と比較して、発現率が 10%以上高値の間質性肺疾患の臨床分類は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 15.4%（10/65 例）、30.0%（3/10 例）、40.0%（2/5 例）、12.5%（5/40 例）および 19.0%（8/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 16.0%（13/81 例）、11.1%（1/9 例）、0.0%（0/1 例）、15.6%（5/32 例）および 22.5%（9/40 例）であった。投与中止に至った副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 10.8%（7/65 例）、30.0%（3/10 例）、40.0%（2/5 例）、7.5%（3/40 例）および 19.0%（8/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 4.9%（4/81 例）、0.0%（0/9 例）、0.0%（0/1 例）、9.4%（3/32 例）および 12.5%（5/40 例）であり、MD-711 群では、職業性肺疾患（環境性肺疾患）の発現率が、その他すべての集団と比較して 10%以上高値であった。MD-711 群において、職業性肺疾患（環境性肺疾患）で認められた投与中止に至った副作用（咳嗽、気管支拡張症［各 1 例］）は、いずれも中等度、非重篤で、転帰は回復であった。

重度の有害事象の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 13.8%（9/65 例）、20.0%（2/10 例）、40.0%（2/5 例）、15.0%（6/40 例）および 35.7%（15/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 27.2%（22/81 例）、22.2%（2/9 例）、0.0%（0/1 例）、18.8%（6/32 例）および 22.5%（9/40 例）であった。重度の副作用の発現率は、MD-711 群でそれぞれ 6.2%（4/65 例）、10.0%（1/10 例）、0.0%（0/5 例）、2.5%（1/40 例）および 16.7%（7/42 例）、プラセボ群でそれぞれ 3.7%（3/81 例）、0.0%（0/9 例）、0.0%（0/1 例）、3.1%（1/32 例）および 10.0%（4/40 例）であり、MD-711 群、プラセボ群ともに、その他すべての集団と比較して、発現率が 10%以上高値の間質性肺疾患の臨床分類は認められなかった。

表 2.7.4-138　RIN-PH-201 試験における有害事象の簡潔な要約（間質性肺疾患の臨床分類別）（安全性解析対象集団）

	MD-711 群											
	特発性間質性肺炎 (65 例)		慢性過敏性肺炎 (10 例)		職業性肺疾患 (環境性肺疾患) (5 例)		膠原病(結合組織病) に伴う間質性肺疾患 (40 例)		気腫合併肺線維症 (42 例)		その他 (1 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	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	63	(96.9)	9	(90.0)	4	(80.0)	35	(87.5)	41	(97.6)	0	(0.0)
副作用	50	(76.9)	6	(60.0)	4	(80.0)	27	(67.5)	38	(90.5)	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	4	(6.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	4	(9.5)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)	0	(0.0)
重篤な有害事象	14	(21.5)	2	(20.0)	2	(40.0)	6	(15.0)	14	(33.3)	0	(0.0)
重篤な副作用	4	(6.2)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	7	(16.7)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	10	(15.4)	3	(30.0)	2	(40.0)	5	(12.5)	8	(19.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	7	(10.8)	3	(30.0)	2	(40.0)	3	(7.5)	8	(19.0)	0	(0.0)
重度の有害事象	9	(13.8)	2	(20.0)	2	(40.0)	6	(15.0)	15	(35.7)	0	(0.0)
重度の副作用	4	(6.2)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	7	(16.7)	0	(0.0)

表 2.7.4-138　RIN-PH-201 試験における有害事象の簡潔な要約（間質性肺疾患の臨床分類別）（安全性解析対象集団）（続き）

	プラセボ群											
	特発性間質性肺炎 (81 例)		慢性過敏性肺炎 (9 例)		職業性肺疾患 (環境性肺疾患) (1 例)		膠原病(結合組織病) に伴う間質性肺疾患 (32 例)		気腫合併肺線維症 (40 例)		その他 (0 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	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	76	(93.8)	9	(100.0)	1	(100.0)	29	(90.6)	34	(85.0)	-	-
副作用	57	(70.4)	7	(77.8)	0	(0.0)	17	(53.1)	22	(55.0)	-	-
死亡に至った有害事象	5	(6.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	4	(10.0)	-	-
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	-	-
重篤な有害事象	23	(28.4)	2	(22.2)	0	(0.0)	7	(21.9)	10	(25.0)	-	-
重篤な副作用	5	(6.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	3	(7.5)	-	-
投与中止に至った有害事象	13	(16.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	5	(15.6)	9	(22.5)	-	-
投与中止に至った副作用	4	(4.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(9.4)	5	(12.5)	-	-
重度の有害事象	22	(27.2)	2	(22.2)	0	(0.0)	6	(18.8)	9	(22.5)	-	-
重度の副作用	3	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	4	(10.0)	-	-

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE001(3)を改変

表 2.7.4-139　RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（間質性肺疾患の臨床分類別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群											
	特発性間質性肺炎 (65 例)		慢性過敏性肺炎 (10 例)		職業性肺疾患 (環境性肺疾患) (5 例)		膠原病(結合組織病) に伴う間質性肺疾患 (40 例)		気腫合併肺線維症 (42 例)		その他 (1 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	63	(96.9)	9	(90.0)	4	(80.0)	35	(87.5)	41	(97.6)	0	(0.0)
咳嗽	27	(41.5)	4	(40.0)	2	(40.0)	16	(40.0)	22	(52.4)	0	(0.0)
頭痛	17	(26.2)	4	(40.0)	1	(20.0)	8	(20.0)	15	(35.7)	0	(0.0)
呼吸困難	19	(29.2)	3	(30.0)	0	(0.0)	6	(15.0)	13	(31.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	13	(20.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)	11	(26.2)	0	(0.0)
悪心	14	(21.5)	0	(0.0)	1	(20.0)	4	(10.0)	6	(14.3)	0	(0.0)
疲労	8	(12.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(15.0)	9	(21.4)	0	(0.0)
下痢	13	(20.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	3	(7.5)	4	(9.5)	0	(0.0)
咽喉刺激感	7	(10.8)	1	(10.0)	0	(0.0)	4	(10.0)	8	(19.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	10	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.5)	5	(11.9)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	(3.1)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	3	(7.1)	0	(0.0)

表 2.7.4-139　RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（間質性肺疾患の臨床分類別）（安全性解析対象集団）

（続き）

PT(基本語)	プラセボ群											
	特発性間質性肺炎 (81 例)		慢性過敏性肺炎 (9 例)		職業性肺疾患 (環境性肺疾患) (1 例)		膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患 (32 例)		気腫合併肺線維症 (40 例)		その他 (0 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	76	(93.8)	9	(100.0)	1	(100.0)	29	(90.6)	34	(85.0)	-	-
咳嗽	28	(34.6)	2	(22.2)	0	(0.0)	14	(43.8)	10	(25.0)	-	-
頭痛	18	(22.2)	1	(11.1)	0	(0.0)	6	(18.8)	7	(17.5)	-	-
呼吸困難	24	(29.6)	3	(33.3)	0	(0.0)	11	(34.4)	13	(32.5)	-	-
浮動性めまい	16	(19.8)	2	(22.2)	0	(0.0)	1	(3.1)	4	(10.0)	-	-
悪心	14	(17.3)	2	(22.2)	0	(0.0)	5	(15.6)	5	(12.5)	-	-
疲労	12	(14.8)	2	(22.2)	0	(0.0)	5	(15.6)	4	(10.0)	-	-
下痢	10	(12.3)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(6.3)	5	(12.5)	-	-
咽喉刺激感	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	2	(5.0)	-	-
口腔咽頭痛	1	(1.2)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	-	-
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	16	(19.8)	2	(22.2)	0	(0.0)	4	(12.5)	3	(7.5)	-	-

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE017(1)を改変

表 2.7.4-140　RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の副作用（間質性肺疾患の臨床分類別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	MD-711 群											
	特発性間質性肺炎 (65 例)		慢性過敏性肺炎 (10 例)		職業性肺疾患 (環境性肺疾患) (5 例)		膠原病(結合組織病)に伴う間質性肺疾患 (40 例)		気腫合併肺線維症 (42 例)		その他 (1 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	50	(76.9)	6	(60.0)	4	(80.0)	27	(67.5)	38	(90.5)	0	(0.0)
咳嗽	26	(40.0)	4	(40.0)	1	(20.0)	15	(37.5)	21	(50.0)	0	(0.0)
頭痛	13	(20.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	8	(20.0)	14	(33.3)	0	(0.0)
呼吸困難	13	(20.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)	8	(19.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	8	(12.3)	2	(20.0)	0	(0.0)	3	(7.5)	9	(21.4)	0	(0.0)
咽喉刺激感	7	(10.8)	1	(10.0)	0	(0.0)	4	(10.0)	8	(19.0)	0	(0.0)
下痢	9	(13.8)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	4	(9.5)	0	(0.0)
悪心	8	(12.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.5)	5	(11.9)	0	(0.0)

表 2.7.4-140　RIN-PH-201 試験における全体集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の副作用（間質性肺疾患の臨床分類別）（安全性解析対象集団）

（続き）

PT(基本語)	プラセボ群											
	特発性間質性肺炎 (81 例)		慢性過敏性肺炎 (9 例)		職業性肺疾患 (環境性肺疾患) (1 例)		膠原病(結合組織病) に伴う間質性肺疾患 (32 例)		気腫合併肺線維症 (40 例)		その他 (0 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	57	(70.4)	7	(77.8)	0	(0.0)	17	(53.1)	22	(55.0)	-	-
咳嗽	23	(28.4)	2	(22.2)	0	(0.0)	11	(34.4)	9	(22.5)	-	-
頭痛	15	(18.5)	1	(11.1)	0	(0.0)	6	(18.8)	7	(17.5)	-	-
呼吸困難	13	(16.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	5	(15.6)	7	(17.5)	-	-
浮動性めまい	10	(12.3)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.1)	2	(5.0)	-	-
咽喉刺激感	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	1	(2.5)	-	-
下痢	5	(6.2)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(6.3)	3	(7.5)	-	-
悪心	10	(12.3)	1	(11.1)	0	(0.0)	4	(12.5)	4	(10.0)	-	-

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE017(2)を改変

2.7.4.5.1.4 WHO 機能分類

2.7.4.5.1.4.1 国内第 II/III 相試験：MD711201 試験

MD711201 試験（主要期）における WHO 機能分類別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-141 に、全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象を表 2.7.4-142 に、副作用を表 2.7.4-143 に示した。なお、クラス I の例数が 1 例、クラス II の例数が 2 例と少なく、集団間の比較は困難であった。

クラス I の 1 例では、有害事象（転倒）が認められたものの、副作用ならびに死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

クラス II の 2 例では、1 例に有害事象（呼吸困難、咳嗽）および副作用（咳嗽）が認められた。咳嗽は、軽度、非重篤で、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-141 MD711201 試験（主要期）における有害事象の簡潔な要約（WHO 機能分類別）（安全性解析対象集団）

	クラス I (1 例)		クラス II (2 例)		クラス III (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	1	(100.0)	1	(50.0)	15	(88.2)
副作用	0	(0.0)	1	(50.0)	13	(76.5)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(29.4)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(5.9)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(5.9)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.2.1 を改変

表 2.7.4-142　MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の有害事象（WHO 機能分類別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	クラス I (1 例)		クラス II (2 例)		クラス III (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	1	(100.0)	1	(50.0)	15	(88.2)
咳嗽	0	(0.0)	1	(50.0)	9	(52.9)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
上咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
細菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
ワクチン接種部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE014(1)を改変

表 2.7.4-143　MD711201 試験（主要期）における全体集団で発現率が 10%（2 例）以上の副作用（WHO 機能分類別）（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	クラス I (1 例)		クラス II (2 例)		クラス III (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	0	(0.0)	1	(50.0)	13	(76.5)
咳嗽	0	(0.0)	1	(50.0)	9	(52.9)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 TAE014(2)を改変

2.7.4.5.2 薬物相互作用

薬物相互作用については、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の初回製造販売承認申請時に評価済みである。トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.3 妊娠および授乳時の使用

MD-711 の安全性評価に用いた試験において、妊娠は報告されなかった。

国内外で妊婦および授乳婦に対する安全性は確立していないため、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で、妊婦（または妊娠している可能性のある女性）に対して「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」、授乳婦に対して「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と注意喚起している [1)]。

MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていないことから、妊婦および授乳婦に対する注意喚起については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.5.4 過量投与

MD-711 の安全性評価に用いた試験では、過量投与は報告されなかった。

PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、「過量投与」の項で、「過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する」と注意喚起している [1)]。

MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていないことから、過量投与については、添付文書の改訂は不要と考え、引き続き「過量投与」の項で注意喚起することとする。

2.7.4.5.5 薬物乱用

MD-711 の薬物依存性を検討した非臨床試験は実施されていない。MD-711 の安全性評価に用いた試験において、MD-711 の乱用の可能性は認められていない。MD-711 は薬理学的にも構造上も、薬物乱用の可能性は低いと考えられる。また、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.6 離脱症状および反跳現象

MD-711 の使用に関連する離脱症状または反跳現象は知られておらず、MD-711 の安全性評価に用いた試験において、離脱症状および反跳現象に関する調査は行わなかった。

反跳現象は、プロスタサイクリン経路を標的とした薬剤の持続投与で知られており、エポプロステノールナトリウム（静注用フローラン 0.5mg、1.5mg）、トレプロスチニル注射剤（トレプロスト注射液 20mg、50mg、100mg、200mg）ともに、国内添付文書で突然の投与中止や急激な減量に関して注意喚起されている[5), 9)]。一方、PAH を効能又は効果とした MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の国内添付文書では、MD-711 は間歇投与であり、血漿中トレプロスチニル濃度が検出下限未満の時点においても血行動態パラメータの反跳を示すデータは得られていないこと、PAH 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（MD711102 試験）および海外第 III 相試験（LRX-TRIUMPH 001 試験およびその非盲検長期継続投与試験）において反跳を示唆する安全性上の報告はなかったこと、MD-711 の米国添付文書では反跳現象について特段の注意喚起は行われていないことを踏まえ（PAH 申請時の CTD2.7.4.5.7 項参照）、特段の注意喚起は行っていない[1)]。

国内第 II/III 相試験（MD711201 試験）においても、MD711102 試験と同様に、血漿中トレプロスチニル濃度が投与後 4 時間でほぼ消失することが示されている（2.7.2.2.1.1 項参照）。また、MD711201 試験において、16 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）における肺血管抵抗係数のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差［両側 95%信頼区間］）は−5.46 ± 25.24%［−17.27, 6.36%］で、両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した+7%を下回り（2.7.3.2.1.3.1.1.1 項参照）、血行動態パラメータの反跳を示すデータは得られていない。また、投与中止後の有害事象を収集した MD711201 試験では、治験中止した 2 例において、投与中止後に新たな副作用は認められなかった。

以上より、間質性肺疾患または CPFE に伴う肺高血圧症患者に対しても、添付文書での反跳現象に関する特段の注意喚起は不要と考えた。

2.7.4.5.7 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する MD-711 の影響に関する試験は実施していない。また、MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、本申請時点までの期間において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

MD-711 は、本邦において、PAH を効能又は効果として 2022 年に製造販売承認を取得し、2023 年 5 月 16 日に発売した（販売名：トレプロスト吸入液 1.74mg）。また、海外では、2023 年 7 月時点において、PAH を適応症として米国（2009 年）、イスラエル [a]（2010 年）、アルゼンチン（2015 年）およびコロンビア [a]（2023 年）、間質性肺疾患 [b] に伴う肺高血圧症を適応症として米国（2021 年）、イスラエル（2022 年）およびアルゼンチン（2023 年）で承認されている（販売名：Tyvaso）。

a：NYHA 心機能分類 III 度に限定
b：CPFE を含む。

UT 社が作成した最新の PBRER（5.3.6.1 参照）において、トレプロスチニルの国際誕生日（2002 年 5 月 21 日）から本 PBRER のデータロック時点（2023 年 5 月 21 日）までの期間において、MD-711 の累積推定曝露は 38,904 患者年であった。

本 PBRER のデータロック時点（2023 年 5 月 21 日）までの期間に報告された、MD-711 の市販後における重篤な副作用を付表 2.7.4-4 に示した。自発的な情報源（文献を含む）から報告された重篤な副作用はのべ 13,434 件、非介入市販後試験・非自発的情報源から報告された重篤な副作用はのべ 2,699 件であった。最も多く報告された SOC（器官別大分類）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（自発報告・文献：2,873 件、非介入市販後試験・非自発的情報源：459 件）であった。

MD-711（トレプロスト吸入液 1.74mg）の製造販売承認以降、重要な安全性情報は新たに得られておらず、本 PBRER においても、ベネフィット・リスクのバランスは良好であり、ベネフィット・リスク情報に変更はないと記載されている。

2.7.4.7 付録

付表 2.7.4-1 MD711201 試験における MD-711 の評価時期別の投与量の分布

（安全性解析対象集団）

項目		分類	全体 (20 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)			
投与開始時			
	例数		20
	平均値		3.0
	標準偏差		0.0
	最小値		3
	中央値		3.0
	最大値		3
	例数(%)	0-3 吸入	20(100.0)
2 週時			
	例数		20
	平均値		5.1
	標準偏差		0.9
	最小値		4
	中央値		5.0
	最大値		7
	例数(%)	4-6 吸入	19(95.0)
		7-9 吸入	1(5.0)
		12 吸入到達	0(0.0)
		9 吸入到達	0(0.0)
4 週時			
	例数		20
	平均値		6.7
	標準偏差		2.1
	最小値		0
	中央値		7.0
	最大値		11
	例数(%)	0-3 吸入	1(5.0)
		4-6 吸入	6(30.0)
		7-9 吸入	11(55.0)
		10-12 吸入	2(10.0)
		12 吸入到達	0(0.0)
		9 吸入到達	2(10.0)
8 週時			
	例数		20
	平均値		9.5
	標準偏差		2.8
	最小値		0
	中央値		10.0
	最大値		12
	例数(%)	0-3 吸入	1(5.0)
		7-9 吸入	8(40.0)
		10-12 吸入	11(55.0)
		12 吸入到達	4(20.0)
		9 吸入到達	15(75.0)

付表 2.7.4-1 MD711201 試験における MD-711 の評価時期別の投与量の分布
（安全性解析対象集団）（続き）

項目		分類	全体 (20 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)			
12 週時			
	例数		19
	平均値		10.5
	標準偏差		2.9
	最小値		0
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	0-3 吸入	1(5.3)
		7-9 吸入	3(15.8)
		10-12 吸入	15(78.9)
		12 吸入到達	12(63.2)
		9 吸入到達	18(94.7)
16 週時			
	例数		18
	平均値		11.4
	標準偏差		1.4
	最小値		7
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	7-9 吸入	2(11.1)
		10-12 吸入	16(88.9)
		12 吸入到達	15(83.3)
		9 吸入到達	17(94.4)
24 週時			
	例数		18
	平均値		11.5
	標準偏差		1.2
	最小値		8
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	7-9 吸入	2(11.1)
		10-12 吸入	16(88.9)
		12 吸入到達	15(83.3)
		9 吸入到達	17(94.4)
32 週時			
	例数		18
	平均値		11.5
	標準偏差		1.2
	最小値		8
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	7-9 吸入	2(11.1)
		10-12 吸入	16(88.9)
		12 吸入到達	15(83.3)
		9 吸入到達	17(94.4)

付表 2.7.4-1　MD711201 試験における MD-711 の評価時期別の投与量の分布
（安全性解析対象集団）（続き）

項目		分類	全体 (20 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)			
40 週時			
	例数		18
	平均値		10.8
	標準偏差		2.9
	最小値		0
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	0-3 吸入	1(5.6)
		7-9 吸入	2(11.1)
		10-12 吸入	15(83.3)
		12 吸入到達	15(83.3)
		9 吸入到達	17(94.4)
52 週時			
	例数		16
	平均値		11.4
	標準偏差		1.3
	最小値		8
	中央値		12.0
	最大値		12
	例数(%)	7-9 吸入	2(12.5)
		10-12 吸入	14(87.5)
		12 吸入到達	13(81.3)
		9 吸入到達	15(93.8)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.3.1.4 を改変

付表 2.7.4-2 RIN-PH-201 試験における MD-711 またはプラセボの評価時期別の投与量の分布（安全性解析対象集団）

項目		分類	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)				
投与開始時				
	例数		163	163
	平均値		3.0	3.0
	標準偏差		0.1	0.1
	最小値		2	2
	中央値		3.0	3.0
	最大値		4	4
	例数(%)	0-3 吸入	162(99.4)	162(99.4)
		4-6 吸入	1(0.6)	1(0.6)
4 週時				
	例数		143	153
	平均値		8.1	8.7
	標準偏差		2.7	2.8
	最小値		2	3
	中央値		8.0	9.0
	最大値		12	12
	例数(%)	0-3 吸入	3(2.1)	9(5.9)
		4-6 吸入	45(31.5)	31(20.3)
		7-9 吸入	58(40.6)	53(34.6)
		10-12 吸入	37(25.9)	60(39.2)
8 週時				
	例数		132	137
	平均値		9.5	10.2
	標準偏差		2.6	2.3
	最小値		3	1
	中央値		10.0	11.0
	最大値		12	12
	例数(%)	0-3 吸入	5(3.8)	3(2.2)
		4-6 吸入	16(12.1)	9(6.6)
		7-9 吸入	44(33.3)	39(28.5)
		10-12 吸入	67(50.8)	86(62.8)
12 週時				
	例数		121	129
	平均値		9.9	10.6
	標準偏差		2.6	2.0
	最小値		3	3
	中央値		11.0	12.0
	最大値		12	12
	例数(%)	0-3 吸入	5(4.1)	2(1.6)
		4-6 吸入	10(8.3)	6(4.7)
		7-9 吸入	37(30.6)	29(22.5)
		10-12 吸入	69(57.0)	92(71.3)

付表 2.7.4-2 RIN-PH-201 試験における MD-711 またはプラセボの評価時期別の投与量の分布（安全性解析対象集団）（続き）

項目		分類	MD-711 群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)				
15 週時				
	例数		119	123
	平均値		10.0	10.7
	標準偏差		2.6	2.1
	最小値		3	3
	中央値		12.0	12.0
	最大値		14	13
	例数(%)	0-3 吸入	5(4.2)	2(1.6)
		4-6 吸入	9(7.6)	7(5.7)
		7-9 吸入	36(30.3)	27(22.0)
		10-12 吸入	68(57.1)	86(69.9)
		12 吸入超 [a]	1(0.8)	1(0.8)
16 週時				
	例数		116	121
	平均値		10.0	10.7
	標準偏差		2.6	2.1
	最小値		3	3
	中央値		12.0	12.0
	最大値		12	13
	例数(%)	0-3 吸入	6(5.2)	2(1.7)
		4-6 吸入	8(6.9)	7(5.8)
		7-9 吸入	35(30.2)	28(23.1)
		10-12 吸入	67(57.8)	83(68.6)
		12 吸入超 [a]	0	1(0.8)

a：RIN-PH-201 試験で規定した最大 1 回投与量は 12 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当

Source：資料番号：5.3.5.1.1 Table 12-1 より作成

付表 2.7.4-3 RIN-PH-202 試験における MD-711 の評価時期別の投与量の分布

（安全性解析対象集団）

項目		分類	RIN-PH-201 試験の投与群		全体
			MD-711 群 (119 例)	プラセボ群 (121 例)	(242 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)					
投与開始時					
	例数		119	121	242
	平均値		3.1	3.1	3.2
	標準偏差		1.1	0.6	1.1
	最小値		3	3	3
	中央値		3.0	3.0	3.0
	最大値		15	9	15
	例数(%)	0-3 吸入	117(98.3)	118(97.5)	235(97.1)
		4-6 吸入	1(0.8)	2(1.7)	3(1.2)
		7-9 吸入	0	1(0.8)	2(0.8)
		10-12 吸入	0	0	1(0.4)
		13-15 吸入	1(0.8)	0	1(0.4)
4 週時					
	例数		110	109	221
	平均値		8.9	8.1	8.5
	標準偏差		3.0	3.1	3.1
	最小値		0	2	0
	中央値		9.0	9.0	9.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	0-3 吸入	5(4.5)	9(8.3)	15(6.8)
		4-6 吸入	20(18.2)	33(30.3)	53(24.0)
		7-9 吸入	39(35.5)	33(30.3)	72(32.6)
		10-12 吸入	40(36.4)	32(29.4)	73(33.0)
		13-15 吸入	6(5.5)	2(1.8)	8(3.6)
12 週時					
	例数		100	87	189
	平均値		10.7	10.3	10.4
	標準偏差		3.2	3.7	3.5
	最小値		3	3	0
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	0-3 吸入	1(1.0)	4(4.6)	6(3.2)
		4-6 吸入	11(11.0)	15(17.2)	26(13.8)
		7-9 吸入	28(28.0)	17(19.5)	45(23.8)
		10-12 吸入	39(39.0)	31(35.6)	71(37.6)
		13-15 吸入	21(21.0)	20(23.0)	41(21.7)
24 週時					
	例数		84	65	150
	平均値		10.9	11.0	10.9
	標準偏差		3.3	4.1	3.6
	最小値		0	2	0
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	20	20
	例数(%)	0-3 吸入	3(3.6)	3(4.6)	6(4.0)
		4-6 吸入	4(4.8)	7(10.8)	11(7.3)
		7-9 吸入	25(29.8)	17(26.2)	42(28.0)
		10-12 吸入	34(40.5)	14(21.5)	49(32.7)
		13-15 吸入	18(21.4)	23(35.4)	41(27.3)
		15 吸入超 [a]	0	1(1.5)	1(0.7)

付表 2.7.4-3 RIN-PH-202 試験における MD-711 の評価時期別の投与量の分布（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類		RIN-PH-201 試験の投与群		全体
			MD-711 群 (119 例)	プラセボ群 (121 例)	(242 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)					
36 週時					
	例数		74	59	134
	平均値		10.6	11.0	10.8
	標準偏差		3.4	3.8	3.5
	最小値		0	4	0
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	0-3 吸入	3(4.1)	0	3(2.2)
		4-6 吸入	7(9.5)	10(16.9)	17(12.7)
		7-9 吸入	19(25.7)	13(22.0)	32(23.9)
		10-12 吸入	31(41.9)	15(25.4)	47(35.1)
		13-15 吸入	14(18.9)	21(35.6)	35(26.1)
48 週時					
	例数		70	47	118
	平均値		10.7	11.4	11.0
	標準偏差		3.4	3.6	3.5
	最小値		0	3	0
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	18	18
	例数(%)	0-3 吸入	2(2.9)	1(2.1)	3(2.5)
		4-6 吸入	6(8.6)	4(8.5)	10(8.5)
		7-9 吸入	19(27.1)	10(21.3)	29(24.6)
		10-12 吸入	28(40.0)	15(31.9)	44(37.3)
		13-15 吸入	15(21.4)	16(34.0)	31(26.3)
		15 吸入超 [a]	0	1(2.1)	1(0.8)
60 週時					
	例数		62	45	108
	平均値		11.1	11.4	11.2
	標準偏差		3.2	3.5	3.3
	最小値		0	4	0
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	0-3 吸入	2(3.2)	0	2(1.9)
		4-6 吸入	2(3.2)	5(11.1)	7(6.5)
		7-9 吸入	17(27.4)	11(24.4)	28(25.9)
		10-12 吸入	26(41.9)	12(26.7)	39(36.1)
		13-15 吸入	15(24.2)	17(37.8)	32(29.6)
72 週時					
	例数		55	39	95
	平均値		11.2	11.5	11.4
	標準偏差		2.8	3.3	3.0
	最小値		3	4	3
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	0-3 吸入	1(1.8)	0	1(1.1)
		4-6 吸入	3(5.5)	3(7.7)	6(6.3)
		7-9 吸入	13(23.6)	10(25.6)	23(24.2)
		10-12 吸入	26(47.3)	12(30.8)	39(41.1)
		13-15 吸入	12(21.8)	14(35.9)	26(27.4)

付表 2.7.4-3 RIN-PH-202 試験における MD-711 の評価時期別の投与量の分布（安全性解析対象集団）（続き）

項目		分類	RIN-PH-201 試験の投与群		全体
			MD-711 群 (119 例)	プラセボ群 (121 例)	(242 例)
治験薬の 1 回投与量(吸入)					
84 週時					
	例数		38	24	63
	平均値		11.5	11.2	11.4
	標準偏差		2.8	3.0	2.8
	最小値		5	6	5
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	4-6 吸入	3(7.9)	2(8.3)	5(7.9)
		7-9 吸入	9(23.7)	6(25.0)	15(23.8)
		10-12 吸入	15(39.5)	10(41.7)	26(41.3)
		13-15 吸入	11(28.9)	6(25.0)	17(27.0)
96 週時					
	例数		34	25	60
	平均値		11.6	10.6	11.2
	標準偏差		2.6	3.3	2.9
	最小値		5	4	4
	中央値		12.0	12.0	12.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	4-6 吸入	2(5.9)	3(12.0)	5(8.3)
		7-9 吸入	8(23.5)	8(32.0)	16(26.7)
		10-12 吸入	15(44.1)	8(32.0)	24(40.0)
		13-15 吸入	9(26.5)	6(24.0)	15(25.0)
108 週時					
	例数		33	27	61
	平均値		11.2	10.8	11.0
	標準偏差		3.4	2.9	3.1
	最小値		2	6	2
	中央値		12.0	11.0	12.0
	最大値		15	15	15
	例数(%)	0-3 吸入	2(6.1)	0	2(3.3)
		4-6 吸入	1(3.0)	3(11.1)	4(6.6)
		7-9 吸入	8(24.2)	9(33.3)	17(27.9)
		10-12 吸入	13(39.4)	8(29.6)	22(36.1)
		13-15 吸入	9(27.3)	7(25.9)	16(26.2)

a：RIN-PH-202 試験で規定した最大 1 回投与量は 15 吸入であり、治験実施計画書からの逸脱に該当

Source：資料番号：5.3.5.2.4 Table 14.1.9 より作成

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
全体	13434	2699
血液およびリンパ系障害	126	26
腹部リンパ節腫脹	1	0
貧血	83	21
慢性疾患の貧血	1	0
自己免疫性溶血性貧血	1	0
血液障害	3	1
失血性貧血	1	0
骨髄障害	2	0
凝血異常	1	2
溶血	1	0
出血性素因	0	1
免疫性血小板減少症	1	0
内出血発生の増加傾向	1	0
鉄欠乏性貧血	5	0
白血球減少症	1	0
リンパ節症	2	1
好中球減少症	1	0
汎血球減少症	1	0
鎌状赤血球貧血クリーゼ	8	0
脾腫	3	0
血小板減少症	9	0
心臓障害	1030	41
急性冠動脈症候群	1	0
急性心筋梗塞	7	0
急性右室不全	5	0
狭心症	6	0
不安定狭心症	1	0
大動脈弁疾患	1	0
大動脈弁閉鎖不全症	2	0
不整脈	20	0
上室性不整脈	2	0
冠動脈硬化症	2	0
心房細動	128	3
心房粗動	8	0
房室ブロック	3	0
完全房室ブロック	3	0
徐脈	11	4
右脚ブロック	2	0
心停止	36	4
心障害	85	1
心機能障害	4	0
心不全	140	3
急性心不全	9	0
慢性心不全	3	0
うっ血性心不全	163	9
高拍出性心不全	0	1
心粗動	8	0
心臓弁膜疾患	5	0
心室障害	1	0
心肺停止	13	4
心原性ショック	1	0
心拡大	7	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
心筋症	5	0
心肺不全	3	0
心血管障害	1	0
心炎	1	0
肺性心	4	0
急性肺性心	1	0
慢性肺性心	1	0
冠動脈疾患	3	0
冠動脈閉塞	6	0
冠動脈狭窄	3	0
心室拡張	1	0
心臓弁閉鎖不全	3	0
心臓弁狭窄	1	0
心臓内血栓	1	0
左室機能不全	2	0
左室不全	5	1
僧帽弁疾患	2	0
僧帽弁閉鎖不全症	3	0
僧帽弁狭窄症	1	0
心筋梗塞	93	0
結節性不整脈	1	0
動悸	23	5
心嚢液貯留	54	1
心膜炎	5	0
肺動脈弁閉鎖不全症	1	0
無脈性電気活動	1	1
右房拡大	1	0
右室拡張	3	0
右室機能不全	6	0
右室拡大	2	0
右室不全	75	1
洞結節機能不全	2	0
洞性頻脈	2	0
上室性頻脈	7	0
頻脈	17	2
三尖弁閉鎖不全症	5	0
三尖弁狭窄	1	0
心室性期外収縮	0	1
心室性頻脈	7	0
先天性、家族性および遺伝性障害	31	2
動静脈奇形	1	0
心房中隔欠損症	3	0
心中隔欠損	6	0
先天性横隔膜ヘルニア	1	0
嚢胞性線維症	1	0
胃腸管動静脈奇形	1	0
出血性動静脈奇形	1	2
遺伝性出血性毛細血管拡張症	2	0
神経線維腫症	2	0
右左心短絡	1	0
鎌状赤血球貧血	5	0
鎌状赤血球症	5	0
血管奇形	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
心室中隔欠損症	1	0
耳および迷路障害	24	0
難聴	10	0
片耳難聴	3	0
聴力低下	4	0
回転性めまい	7	0
内分泌障害	7	0
副腎障害	1	0
副腎機能不全	1	0
副腎腫瘤	1	0
甲状腺機能低下症	2	0
甲状腺障害	2	0
眼障害	83	8
失明	5	0
片側失明	2	0
白内障	25	0
複視	1	0
異常 3 色覚	0	1
眼の障害	2	0
眼出血	6	2
眼運動障害	3	0
眼球浮腫	0	1
眼痛	1	0
眼そう痒症	1	1
眼部腫脹	0	2
緑内障	2	0
眼の知覚低下	1	0
黄斑変性	7	0
黄斑円孔	1	0
散瞳	1	0
眼部不快感	1	0
視神経乳頭浮腫	1	0
羞明	1	0
網膜剥離	2	0
網膜浮腫	1	0
網膜血管閉塞	1	0
網膜血管血栓症	1	0
霧視	5	0
視力障害	11	1
硝子体剥離	1	0
胃腸障害	729	288
腹部癒着	1	0
腹部不快感	11	1
腹部膨満	9	1
腹部腫瘤	1	0
腹痛	25	5
上腹部痛	19	2
腹部硬直	0	1
肛門失禁	2	0
肛門直腸腫脹	0	1
虫垂障害	1	0
腹水	31	3
セリアック病	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
大腸炎	8	0
潰瘍性大腸炎	5	0
便秘	15	3
クローン病	3	0
下痢	67	44
血性下痢	5	4
変色吐物	1	0
出血性腸憩室	2	0
口内乾燥	1	0
十二指腸潰瘍	2	0
出血性十二指腸潰瘍	1	0
排便困難	1	0
消化不良	4	0
嚥下障害	6	0
糞塊	2	0
変色便	5	0
鼓腸	2	0
食中毒	2	0
機能性胃腸障害	1	0
胃障害	7	0
胃出血	11	3
胃ポリープ	2	0
胃潰瘍	1	0
出血性胃潰瘍	0	3
胃炎	4	0
胃腸血管拡張症	1	0
胃腸障害	24	1
胃腸異形成	1	0
胃腸出血	55	46
胃腸の炎症	1	0
胃腸虚血	1	0
消化器痛	1	0
胃腸ポリープ出血	2	0
胃食道逆流性疾患	6	0
歯肉浮腫	1	0
歯肉痛	1	0
舌炎	1	0
舌痛	0	1
吐血	26	14
血便排泄	23	21
痔出血	6	3
痔核	3	1
裂孔ヘルニア	1	0
口の感覚鈍麻	0	1
イレウス	2	0
胃排出不全	6	0
腸管うっ血	1	0
腸出血	7	2
腸管腫瘤	1	0
腸管粘膜裂傷	1	0
腸閉塞	35	1
腸管穿孔	3	0
腸管ポリープ	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
腸絞扼	1	0
腹腔内液貯留	2	0
腹腔内出血	0	2
過敏性腸症候群	2	0
大腸出血	1	2
大腸閉塞	2	0
大腸ポリープ	2	0
口腔白斑症	1	0
口唇浮腫	0	1
口唇腫脹	0	1
下部消化管出血	3	0
メレナ	4	2
口腔内出血	4	4
口腔腫脹	1	0
悪心	69	35
口腔浮腫	1	0
食道障害	1	0
食道出血	3	1
食道痙攣	1	0
食道狭窄	1	0
食道潰瘍	1	0
食道静脈瘤出血	2	0
食道炎	1	0
口腔粘膜水疱形成	1	1
口腔内痛	1	0
膵臓障害	2	0
膵腫瘤	1	0
膵炎	8	1
急性膵炎	1	0
消化性潰瘍	1	0
直腸分泌物	1	0
直腸出血	34	20
レッチング	2	2
後腹膜血腫	1	0
小腸出血	1	2
小腸閉塞	12	0
胃腫瘤	1	0
口内炎	1	0
舌腫脹	2	0
舌紅斑	0	1
舌浮腫	2	0
舌潰瘍	1	0
歯の障害	1	0
埋伏歯	1	0
歯痛	1	0
上部消化管出血	5	4
食道静脈瘤	2	0
嘔吐	73	47
一般・全身障害および投与部位の状態	2121	838
医薬品副作用	5	3
有害事象	3	0
仮死	1	0
無力症	84	14

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
脳死	1	0
カテーテル留置部位出血	0	1
胸部不快感	39	17
胸痛	157	24
悪寒	5	3
医療機器関連合併症	4	0
状態悪化	27	1
重篤疾患	1	0
嚢胞	3	0
死亡	1090	685
活動性低下	2	0
分泌	2	0
不快感	2	0
疾患進行	34	1
薬効欠如	10	8
薬物相互作用	2	1
薬物不耐性	5	0
薬剤離脱症候群	1	0
異形成	1	0
運動耐性低下	6	1
顔面浮腫	4	0
顔面痛	1	1
疲労	56	12
異常感	5	4
熱感	1	0
線維症	3	0
歩行障害	12	1
歩行不能	10	2
全身健康状態悪化	75	2
全身性浮腫	3	1
ヘルニア	10	0
閉塞性ヘルニア	1	0
低体温	2	0
不明確な障害	1	0
疾患	16	1
治癒不良	1	0
埋込み部位壊死	1	0
炎症	2	0
インフルエンザ様疾患	6	0
注入部位発疹	1	0
注射部位出血	1	0
注射部位疼痛	0	1
限局性浮腫	6	2
足のもつれ	2	0
倦怠感	27	6
腫瘤	4	0
多臓器障害	1	0
多疾病罹患	1	0
多臓器機能不全症候群	3	0
有害事象なし	3	3
小結節	2	0
非心臓性胸痛	0	1
浮腫	76	9

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
末梢性浮腫	83	3
臓器不全	4	0
疼痛	29	7
末梢腫脹	61	2
体調不良	2	0
ポリープ	2	0
発熱	47	4
分泌物分泌	0	1
絞扼性ヘルニア	2	0
突然死	3	1
腫脹	18	3
顔面腫脹	10	1
終末期状態	9	0
治療ノンレスポンダー	1	1
治療非遵守	9	1
潰瘍	5	1
潰瘍性出血	10	6
評価不能の事象	2	1
血管ステント狭窄	1	0
血管穿刺部位出血	0	1
離脱症候群	1	0
肝胆道系障害	95	1
自己免疫性肝炎	1	0
胆管結石	1	0
胆管炎	1	0
胆嚢炎	2	0
急性胆嚢炎	3	0
胆石症	15	0
慢性肝不全	2	0
うっ血性肝障害	2	0
胆嚢障害	4	0
肝硬変	9	1
肝嚢胞	1	0
肝不全	8	0
肝機能異常	2	0
肝出血	3	0
肝炎	2	0
肝腫大	3	0
虚血性肝炎	1	0
黄疸	4	0
肝障害	27	0
肝圧痛	1	0
黄疸眼	1	0
門脈圧亢進症	1	0
原発性胆汁性胆管炎	1	0
免疫系障害	58	10
アナフィラキシー反応	2	0
アナフィラキシーショック	1	0
自己免疫障害	7	0
薬物過敏症	21	8
移植片対宿主病	1	0
過敏症	11	1
免疫系障害	2	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
免疫不全症	2	0
腎移植拒絶反応	1	0
サルコイドーシス	9	1
季節性アレルギー	1	0
感染症および寄生虫症	1598	210
腹部膿瘍	1	0
腹部感染	4	0
膿瘍	3	0
四肢膿瘍	2	0
虫垂炎	3	0
感染性関節炎	3	0
アスペルギルス感染	1	0
菌血症	7	0
細菌性大腸炎	1	0
細菌性下痢	1	0
細菌感染	6	0
細菌性敗血症	2	0
骨結核	1	0
脳膿瘍	1	0
乳房蜂巣炎	1	0
細気管支炎	2	0
気管支炎	59	11
COVID-19	78	0
COVID-19 肺炎	27	0
カンジダ感染	2	0
心臓弁疣贅	1	0
蜂巣炎	53	0
感染性胆嚢炎	6	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	25	0
コクシジオイデス症	1	0
結腸壊疽	1	0
結腸膿瘍	1	0
コロナウイルス感染	1	0
感染性クループ	1	0
膀胱炎	15	0
医療機器関連感染	6	0
医療機器関連敗血症	3	0
感染性下痢	1	0
憩室炎	19	0
出血性腸憩室炎	2	1
赤痢	1	0
耳感染	2	0
腸球菌性敗血症	1	0
精巣上体炎	1	0
大腸菌感染	4	0
大腸菌性尿路感染	2	0
眼感染	2	0
真菌性咽頭炎	1	0
せつ	1	0
壊疽	4	0
胃感染	4	0
胃腸炎	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
大腸菌性胃腸炎	1	0
ノロウイルス性胃腸炎	2	0
ウイルス性胃腸炎	5	0
細菌性消化管感染	3	0
消化管感染	7	0
ウイルス性消化管感染	1	0
移植片感染	1	0
鼠径部膿瘍	1	0
鼠径部感染	1	0
ヘモフィルス感染	1	0
肝感染	3	0
C 型肝炎	3	0
ヘルペス眼感染	1	0
単純ヘルペス	1	0
帯状疱疹	9	0
埋込み部位感染	1	0
感染性瘻孔	2	0
感染性皮膚潰瘍	1	0
感染	42	1
感染性胸水	1	0
インフルエンザ	55	1
注入部位感染	1	0
腎感染	15	0
迷路炎	1	0
肝膿瘍	1	0
限局性感染	20	0
下気道感染	6	1
ウイルス性下気道感染	1	0
肺膿瘍	1	0
ライム病	2	0
髄膜炎	4	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1	0
上咽頭炎	16	0
食道カンジダ症	1	0
膵炎	1	0
口腔カンジダ症	1	0
口腔ヘルペス	2	0
骨髄炎	9	0
卵巣膿瘍	1	0
パラインフルエンザウイルス感染	1	0
腹膜炎	3	0
百日咳	2	0
咽頭膿瘍	1	0
咽頭炎	0	1
レンサ球菌性咽頭炎	4	0
肺炎	645	185
誤嚥性肺炎	2	1
細菌性肺炎	7	0
真菌性肺炎	1	0
インフルエンザ性肺炎	5	0
クレブシエラ菌性肺炎	1	0
壊死性肺炎	1	0
肺炎球菌性肺炎	2	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
シュードモナス性肺炎	1	0
RS ウイルス肺炎	3	0
ブドウ球菌性肺炎	1	0
レンサ球菌性肺炎	0	1
ウイルス性肺炎	7	0
処置後感染	2	0
処置後敗血症	1	0
術後創感染	1	0
シュードモナス感染	4	0
腎盂腎炎	3	0
RS ウイルス感染	13	0
気道感染	7	2
ウイルス性気道感染	2	0
鼻炎	1	0
ライノウイルス感染	9	0
サルモネラ症	1	0
敗血症	64	2
敗血症性塞栓	1	0
敗血症性ショック	9	0
セラチア感染	1	0
シャント感染	1	0
唾液腺炎	2	0
副鼻腔炎	15	0
皮膚カンジダ	1	0
皮膚感染	2	0
小腸壊疽	1	0
脊髄感染	1	0
ブドウ球菌感染	13	0
ブドウ球菌性敗血症	1	0
レンサ球菌感染	2	0
レンサ球菌性敗血症	1	0
COVID-19 の疑い	1	0
歯膿瘍	1	0
歯感染	1	0
中毒性ショック症候群	1	0
気管炎	1	0
気管気管支炎	1	0
結核	3	0
上気道感染	19	1
尿路感染	82	2
尿路性敗血症	5	0
腟感染	1	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	0
血管デバイス感染	7	0
ウイルス感染	24	0
ウイルス性脊髄炎	1	0
ウイルス性上気道感染	3	0
ウエストナイルウイルス感染	1	0
創傷感染	4	0
シュードモナス性創感染	1	0
ブドウ球菌性創感染	1	0
傷害、中毒および処置合併症	655	10
事故	2	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
偶発的過量投与	2	0
動物の攻撃	1	0
足関節部骨折	8	0
動静脈瘻部位出血	1	0
節足動物咬傷	1	0
背部損傷	3	0
脳挫傷	1	0
脳ヘルニア	1	0
口腔熱傷	3	0
第 2 度熱傷	1	0
一酸化炭素中毒	2	0
心臓処置合併症	2	0
頚椎骨折	2	0
胸部損傷	3	0
鎖骨骨折	4	0
移植肺の合併症	1	0
圧迫骨折	2	0
脳振盪	1	0
挫傷	9	1
頭蓋脳損傷	1	0
医療機器使用法過誤	1	0
透析関連合併症	3	0
眼挫傷	1	0
顔面損傷	3	0
顔面骨骨折	3	0
転倒	244	3
大腿骨骨折	13	0
足骨折	5	0
消化管内異物	2	0
咽頭異物	1	0
骨折	7	0
尾骨骨折	2	0
仙骨骨折	1	0
血液透析合併症	1	0
手骨折	5	0
頭部損傷	28	1
熱中症	1	0
熱射病	1	0
股関節部骨折	40	0
上腕骨骨折	1	0
免疫反応	1	0
切開部位出血	1	0
誤用量投与	2	0
注入に伴う反応	1	0
損傷	4	0
椎間板損傷	1	0
顎の骨折	1	0
関節脱臼	3	0
関節損傷	5	0
靭帯断裂	3	0
四肢損傷	13	0
四肢外傷性切断	1	0
下肢骨折	18	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
腰椎骨折	6	0
投薬過誤	1	0
多発骨折	1	0
筋損傷	1	0
肉離れ	1	0
頚部損傷	1	0
神経損傷	1	0
適応外使用	1	0
過量投与	3	0
骨盤骨折	7	0
末梢神経損傷	1	0
人工関節周囲骨折	1	0
じん肺症	1	0
処置後合併症	15	0
処置後発熱	1	0
処置後出血	4	0
処置合併症	7	0
処置による出血	1	0
処置による腸管穿孔	1	0
処置による疼痛	1	0
製品適用過誤	2	0
製品投与の欠落の問題	2	1
放射線肺臓炎	1	0
橈骨骨折	1	0
肋骨骨折	15	0
交通事故	17	0
坐骨神経損傷	1	0
肩骨折	4	0
シャント狭窄	1	0
珪肺症	1	0
骨格損傷	1	0
皮膚擦過傷	1	0
皮膚裂傷	6	0
頭蓋骨骨折	2	0
脊椎圧迫骨折	3	0
脊髄損傷	1	0
脊椎骨折	19	0
ストーマ部ヘルニア	1	0
ストレス骨折	1	0
硬膜下血腫	6	1
硬膜下出血	1	1
縫合部離開	1	0
腱断裂	1	0
熱傷	2	0
脛骨骨折	1	0
歯牙損傷	1	0
各種物質毒性	4	0
外傷性出血	1	0
外傷性頭蓋内出血	3	0
上肢骨折	9	0
血管損傷	0	1
血管処置合併症	1	0
創傷	11	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
創合併症	2	0
創傷出血	0	1
手首関節骨折	7	0
臨床検査	919	108
アンモニア異常	3	0
アンモニア増加	15	0
抗凝固薬濃度治療量以上	1	1
抗凝固薬濃度減少	1	0
胸腔吸引	2	0
心房圧上昇	1	0
血中カルシウム減少	2	0
血中カルシウム増加	1	0
血中一酸化炭素増加	1	0
血中クレアチニン増加	9	0
血液培養陽性	2	0
血中電解質異常	3	0
血中電解質減少	1	0
血中ブドウ糖異常	4	0
血中ブドウ糖減少	12	1
血中ブドウ糖変動	1	0
血中ブドウ糖増加	17	1
血中免疫グロブリン G 減少	1	0
血中鉄減少	5	1
血中乳酸増加	1	0
血中マグネシウム異常	1	0
血中マグネシウム減少	5	0
血液 pH 上昇	1	0
血中カリウム異常	1	0
血中カリウム減少	30	2
血中カリウム増加	11	0
血圧異常	9	3
血圧低下	52	27
拡張期血圧低下	1	1
血圧測定不能	1	0
血圧上昇	15	2
収縮期血圧低下	3	1
血中ナトリウム減少	18	0
血中ナトリウム増加	1	0
血液検査異常	2	0
尿中血陽性	2	0
体温低下	1	0
体温上昇	1	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	1	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0
呼吸音異常	1	0
二酸化炭素増加	21	1
心拍出量低下	1	0
心臓負荷試験異常	1	0
心カテーテル検査	4	1
心カテーテル検査異常	4	0
クロストリジウム検査陽性	1	0
凝固時間延長	1	0
薬物濃度治療量以上	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
薬物濃度増加	1	0
心エコー図	1	0
心エコー図異常	1	0
駆出率減少	2	0
心電図 QT 延長	0	1
心電図 ST 部分上昇	1	0
心電図異常	1	0
心電図変化	1	0
酵素濃度減少	1	0
全血球数異常	13	1
全血球数減少	8	0
全身健康状態異常	1	0
握力低下	1	0
ヘマトクリット減少	1	0
ヘモグロビン異常	1	0
ヘモグロビン減少	55	5
心拍数異常	4	0
心拍数減少	6	0
心拍数増加	60	6
心拍数不整	22	2
肝酵素上昇	1	0
国際標準比異常	3	0
国際標準比減少	2	0
国際標準比増加	8	4
心内圧上昇	2	0
眼圧上昇	2	0
臨床検査異常	3	0
肝機能検査異常	1	0
肝機能検査値上昇	3	1
代謝機能検査異常	1	0
結核菌群検査陽性	1	0
心筋壊死マーカー上昇	7	0
酸素消費量減少	2	1
酸素消費量増加	11	1
酸素飽和度異常	12	1
酸素飽和度低下	277	21
酸素飽和度上昇	1	0
膵酵素増加	2	0
血小板数減少	13	8
尿蛋白	1	0
プロトロンビン量異常	1	0
プロトロンビン時間延長	0	1
肺動脈圧異常	3	0
肺動脈圧低下	2	0
肺動脈圧上昇	14	1
赤血球数減少	5	1
赤血球数増加	1	0
RS ウイルス検査陽性	1	0
右室収縮期圧上昇	1	0
SARS-CoV-2 検査陽性	1	0
ブドウ球菌検査陽性	1	0
負荷心エコー図異常	1	0
甲状腺ホルモン増加	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
総肺気量減少	1	0
トロポニン増加	2	0
尿量減少	2	0
肺血管抵抗減少	1	0
循環血液量低下	3	0
歩行距離テスト異常	1	0
体重異常	1	0
体重減少	20	4
体重増加	38	5
白血球数減少	7	2
白血球数増加	2	0
代謝および栄養障害	752	47
食欲減退	12	4
脱水	86	8
糖尿病	14	1
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0
電解質失調	2	0
発育不全	3	0
栄養補給障害	1	0
体液貯留	371	29
痛風	16	0
異化亢進	1	0
高血糖	5	0
高カリウム血症	8	0
高ナトリウム血症	2	0
血液量増加症	205	4
低血糖	5	0
低カリウム血症	3	0
低マグネシウム血症	1	0
低ナトリウム血症	7	1
過小食	1	0
血液量減少症	2	0
鉄欠乏	1	0
ケトアシドーシス	1	0
栄養障害	2	0
代謝障害	1	0
体重変動	1	0
筋骨格系および結合組織障害	236	14
関節痛	11	1
関節炎	2	0
関節障害	4	0
背部障害	5	0
背部痛	30	0
骨障害	1	0
クレスト症候群	2	0
軟骨石灰化症	1	0
結合組織障害	1	0
外骨腫	2	0
顔面非対称	1	0
線維筋痛	1	0
瘻孔	3	0
側腹部痛	4	0
出血性関節症	1	1

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
筋肉内血腫	0	1
椎間板圧迫	1	0
椎間板突出	3	0
関節滲出液	1	0
関節腫脹	7	0
四肢不快感	6	0
運動性低下	5	0
筋固縮	1	0
筋痙縮	9	2
筋緊張	1	1
筋力低下	13	0
筋骨格系胸痛	2	0
筋骨格不快感	2	0
筋骨格障害	1	0
筋肉痛	1	2
頚部腫瘤	1	0
頚部痛	4	0
骨粗鬆症	1	0
四肢痛	29	3
顎痛	4	2
横紋筋融解症	1	0
関節リウマチ	6	0
肩回旋筋腱板症候群	1	0
強皮症	35	0
側弯症	1	0
シェーグレン症候群	4	0
脊椎障害	1	0
変形性脊椎症	1	0
脊椎痛	1	0
脊柱管狭窄症	1	0
全身性エリテマトーデス	20	1
全身性強皮症	1	0
顎関節症候群	1	0
体重支持困難	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	174	0
腹部新生物	1	0
副腎癌	1	0
基底細胞癌	2	0
膀胱癌	4	0
膀胱新生物	1	0
骨癌	1	0
脳新生物	3	0
乳癌	6	0
癌疼痛	1	0
中枢神経系リンパ腫	1	0
結腸癌	4	0
遠隔転移を伴う結腸癌	2	0
結腸癌第 4 期	1	0
遠隔転移を伴う子宮内膜癌	1	0
胆嚢癌	1	0
胃癌	4	0
血液学的悪性疾患	2	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
肝癌	12	0
肝新生物	1	0
白血病	6	0
白血病再発	1	0
L 鎖病	1	0
口唇および口腔内癌	1	0
口唇の悪性新生物、病期不明	2	0
遠隔転移を伴う肺癌	4	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	4	0
肺新生物	1	0
肺の悪性新生物	25	0
リンパ腫	3	0
悪性黒色腫	1	0
腸間膜新生物	1	0
骨転移	2	0
肝転移	1	0
肺転移	1	0
転移	1	0
遠隔転移を伴う新生物	2	0
骨髄線維症	1	0
新生物	1	0
悪性新生物	26	0
皮膚の新生物	1	0
非ホジキンリンパ腫	1	0
食道癌	3	0
形質細胞性骨髄腫	3	0
再発形質細胞性骨髄腫	2	0
前立腺癌	4	0
直腸癌	2	0
腎癌	1	0
肉腫	2	0
皮膚癌	5	0
小細胞肺癌	1	0
扁平上皮癌	2	0
肺扁平上皮癌	1	0
皮膚有棘細胞癌	1	0
咽喉癌	3	0
甲状腺癌	1	0
気管癌	2	0
子宮平滑筋腫	4	0
血管新生物	1	0
神経系障害	798	340
意識変容状態	1	1
健忘	16	0
失語症	1	0
平衡障害	8	1
ベル麻痺	1	0
脳圧迫	1	0
ブレインフォグ	1	0
脳損傷	2	0
脳浮腫	1	0
脳幹出血	0	1
灼熱感	1	1

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
頚動脈疾患	1	0
頚動脈閉塞	1	0
頚動脈狭窄	1	0
脳血腫	1	0
脳出血	9	4
脳血管発作	49	4
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	0
脳コロイド嚢胞	1	0
昏睡	5	1
複合性局所疼痛症候群	1	0
認知症	7	0
アルツハイマー型認知症	2	0
意識レベルの低下	3	0
両麻痺	1	0
浮動性めまい	83	70
体位性めまい	1	1
よだれ	1	0
構語障害	4	0
ジスキネジア	3	0
起立障害	4	0
塞栓性脳梗塞	1	0
脳症	10	0
てんかん	2	0
顔面麻痺	2	0
顔面不全麻痺	1	0
全身性強直性間代性発作	1	0
頭蓋内出血	2	0
出血性卒中	0	1
頭痛	53	43
不全片麻痺	2	0
片麻痺	1	0
肝性脳症	1	0
過眠症	2	0
筋緊張亢進	1	0
感覚鈍麻	11	0
運動低下	0	1
思考散乱	3	0
頭蓋内腫瘤	1	0
頭蓋内圧上昇	1	0
嗜眠	10	1
意識消失	157	33
記憶障害	11	0
精神的機能障害	4	0
片頭痛	4	3
多発性硬化症	2	0
脊髄症	1	0
ナルコレプシー	1	0
神経圧迫	1	0
神経系障害	1	0
神経痛	2	0
神経変性障害	1	0
神経学的症状	1	0
末梢性ニューロパチー	19	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
錯感覚	0	1
対麻痺	1	0
腓骨神経麻痺	1	0
失神寸前の状態	13	3
下肢静止不能症候群	1	1
坐骨神経痛	1	0
痙攣発作	33	6
発作様現象	2	0
単純部分発作	1	0
刺激反応遅滞	1	0
傾眠	3	0
会話障害	3	0
脊髄圧迫	1	0
脊髄浮腫	1	0
くも膜下出血	2	0
失神	161	156
味覚障害	1	0
視床梗塞	1	0
一過性脳虚血発作	6	1
振戦	14	3
トンネル状視野	1	0
刺激無反応	26	2
声帯麻痺	2	1
妊娠、産褥および周産期の状態	12	1
流産	1	0
稽留流産	1	0
胎児死亡	1	0
胎児ジストレス症候群	0	1
胎児発育不全	1	0
妊娠糖尿病	1	0
低出生体重児	1	0
子癇前症	1	0
早産児	3	0
早産	2	0
製品の問題	20	16
医療機器位置異常	2	0
医療機器の問題	3	0
医療機器リーク	1	0
医療機器のゆるみ	8	12
医療機器機能不良	3	1
医療機器閉塞	1	0
医療機器物理的性状の問題	1	0
医療機器動力源問題	1	2
製品の微生物汚染	0	1
精神障害	130	9
激越	1	0
アルコール乱用	1	0
不安	13	2
双極性障害	1	0
コミュニケーション障害	1	0
錯乱状態	23	2
譫妄	2	0
妄想	2	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
抑うつ気分	4	0
うつ病	13	1
希死念慮を有するうつ病	1	0
失見当識	3	0
薬物乱用	1	0
情動障害	1	0
幻覚	10	0
幻聴	1	0
不眠症	4	1
精神障害	4	1
精神状態変化	18	0
臨死体験	2	0
神経過敏	1	0
悪夢	1	0
パニック発作	3	1
パニック反応	1	0
精神病性障害	2	0
統合失調症	2	0
自傷念慮	0	1
ストレス	4	0
自殺念慮	6	0
自殺企図	3	0
思考異常	1	0
腎および尿路障害	267	8
急性腎障害	25	1
無尿	2	0
膀胱拡大	1	0
膀胱障害	5	0
膀胱痛	2	0
膀胱結石	1	0
慢性腎臓病	5	0
排尿困難	3	0
末期腎疾患	9	0
ヘマチン尿	0	1
血尿	1	1
失禁	2	0
腎線維症	1	0
腎結石症	19	1
腎症	3	0
乏尿	1	0
頻尿	1	0
多尿	3	0
蛋白尿	1	0
腎障害	42	0
腎不全	89	3
腎機能障害	31	1
腎損傷	3	0
腎腫瘤	2	0
腎臓痛	1	0
腎尿細管萎縮	1	0
腎尿細管壊死	1	0
尿細管間質性腎炎	1	0
尿道出血	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
膀胱出血	1	0
排尿躊躇	1	0
尿閉	7	0
尿路障害	1	0
生殖系および乳房障害	22	4
乳房痛	1	0
乳房潰瘍形成	1	0
重度月経出血	2	1
卵巣嚢胞	1	0
卵巣嚢胞破裂	3	0
卵巣腫瘤	2	0
精巣出血	0	1
精巣痛	1	0
子宮嚢胞	1	0
子宮出血	3	1
子宮痛	1	0
腟出血	6	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2873	459
急性胸部症候群	1	0
急性間質性肺臓炎	1	1
急性肺損傷	1	0
急性肺水腫	1	0
急性呼吸窮迫症候群	10	0
急性呼吸不全	29	1
失声症	2	0
誤嚥	3	0
喘息	22	5
無気肺	2	1
前屈呼吸困難	1	0
気管支障害	0	1
気管支分泌物貯留	1	0
気管支拡張症	2	0
気管支痙攣	8	6
息詰まり	18	9
息詰まり感	1	1
慢性閉塞性肺疾患	97	1
慢性呼吸不全	7	0
気腫合併肺線維症	2	0
咳嗽	60	67
咽喉乾燥	1	0
発声障害	1	0
呼吸困難	959	112
安静時呼吸困難	10	0
労作性呼吸困難	19	1
肺気腫	6	0
鼻出血	32	63
喀血	103	86
血胸	1	0
胸水症	1	0
高炭酸ガス血症	9	1
過敏性肺臓炎	1	0
過換気	2	0
減呼吸	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
低酸素症	107	8
特発性肺線維症	7	0
間質性肺疾患	25	1
喉頭浮腫	0	1
喉頭ポリープ	1	0
肺障害	75	5
肺浸潤	1	0
口呼吸	1	0
鼻閉	4	0
鼻茸	1	0
鼻中隔弯曲	1	0
非心原性肺水腫	0	1
閉塞性気道障害	2	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	2	0
器質化肺炎	1	0
口腔咽頭痛	7	6
起坐呼吸	1	1
咽頭出血	1	0
咽頭ポリープ	1	0
咽頭腫脹	7	3
胸水	71	1
胸膜炎	1	1
肺臓炎	6	2
気胸	18	1
自然気胸	3	0
門脈肺高血圧症	2	0
湿性咳嗽	9	3
肺胞出血	2	0
肺動脈性肺高血圧症	336	7
肺動脈瘤	1	0
肺動脈閉塞	2	0
肺動脈狭窄	1	0
肺毛細血管腫症	1	0
肺うっ血	9	1
肺塞栓症	39	0
肺線維症	44	3
肺癆	1	0
肺出血	15	4
肺高血圧症	179	9
肺高血圧クリーゼ	0	1
肺低灌流	1	0
肺梗塞	1	0
肺腫瘤	12	0
肺水腫	147	13
肺痛	2	0
肺サルコイドーシス	2	0
肺血栓症	17	0
肺毒性	1	0
肺血管障害	1	0
肺静脈閉塞性疾患	5	1
ラ音	2	0
呼吸異常	37	0
呼吸停止	8	2

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
呼吸抑制	1	0
呼吸障害	18	3
呼吸窮迫	49	5
呼吸不全	128	5
呼吸筋疲労	1	0
気道うっ血	10	0
気道出血	1	1
気道の炎症	0	1
気道刺激症状	0	1
拘束性肺疾患	1	0
副鼻腔うっ血	1	0
副鼻腔障害	4	0
くしゃみ	1	0
変色痰	1	0
上気道性喘鳴	1	0
咽喉刺激感	2	6
咽喉絞扼感	5	3
扁桃出血	1	0
扁桃肥大	1	0
上気道うっ血	1	0
換気血流不均等	4	0
声帯機能障害	1	0
声帯ポリープ	1	0
喘鳴	4	3
皮膚および皮下組織障害	45	12
血管浮腫	3	4
水疱	3	1
褥瘡性潰瘍	1	0
糖尿病性足病変	1	0
紅斑	3	0
皮下出血	1	0
毛髪障害	1	0
多汗症	4	1
過角化	1	0
粘液水腫性苔癬	1	0
脂肪織炎	1	0
そう痒症	5	1
紫斑	0	1
発疹	7	2
皮膚変色	1	0
皮膚障害	1	0
皮膚剥脱	1	0
皮膚出血	0	1
皮膚病変	2	0
皮膚潰瘍	4	0
皮膚滲出液	1	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0
全身性エリテマトーデス皮疹	2	0
蕁麻疹	0	1
社会環境	16	2
アルコール中毒者	1	0
寝たきり	2	0
障害者	1	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
運動不能	3	0
日常活動における個人の自立の喪失	7	2
非協力的な患者	1	0
歩行障害者	1	0
外科および内科処置	192	35
血管形成	1	0
抗生物質療法	1	0
大動脈弁置換	2	0
動脈ステント挿入	1	0
動静脈瘻手術	1	0
胆道カテーテル挿入	1	0
膀胱手術	1	0
骨髄移植	2	0
脳手術	1	0
心臓アブレーション	2	0
心臓手術	6	0
心臓ペースメーカー挿入	5	1
心臓ペースメーカー置換	1	0
白内障手術	2	0
化学療法	2	0
胆嚢切除	0	1
結腸手術	1	0
結腸瘻造設	1	0
透析	4	0
利尿療法	2	0
肘手術	1	0
動脈内膜剥離術	2	0
気管支内バルブ植込み	1	0
気管内挿管	2	1
眼部手術	1	0
足部手術	3	0
胆嚢手術	2	0
血液透析	1	0
心肺移植	1	0
心臓弁置換	1	0
股関節形成	5	1
股関節手術	1	0
ホスピスケア	1	0
入院	21	27
子宮摘出	5	0
植込み型除細動器挿入	1	0
植込み型除細動器置換	1	0
腸管移植	1	0
膝関節形成	1	0
膝手術	1	1
下肢切断	2	0
病変部切除	2	0
生命維持	1	0
肝臓手術	1	0
肝移植	5	2
肺手術	2	0
肺移植	12	0
機械的換気	6	0

付表 2.7.4-4 MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
鼻手術	1	0
酸素療法	1	0
理学療法	1	0
ポリープ切除	1	0
前立腺手術	1	0
直腸脱修復	1	0
肩関節形成	1	0
植皮	1	0
脊椎手術	4	0
ステント留置	9	0
外科手術	11	0
治療手技	1	0
治療中止	6	0
治療中断	5	0
甲状腺手術	1	0
足指切断	1	0
抜歯	2	0
気管切開	3	0
輸血	13	1
移植	2	0
臍ヘルニア修復	3	0
子宮頚管拡張および子宮内掻爬	1	0
血管グラフト	1	0
血管障害	421	210
血管障害	2	0
大動脈瘤	1	0
大動脈閉塞	1	0
大動脈狭窄	3	1
動脈閉塞性疾患	3	0
動脈破裂	1	0
動脈狭窄	1	0
動脈硬化症	2	0
動静脈瘻	1	0
血圧変動	4	2
循環虚脱	5	0
チアノーゼ	13	2
深部静脈血栓症	4	1
透析低血圧	2	0
塞栓症	2	0
潮紅	3	2
血腫	6	6
血行動態不安定	3	0
出血	48	47
ほてり	2	0
高血圧	44	4
低血圧	165	132
内出血	20	11
リンパ浮腫	2	0
起立性低血圧	4	2
蒼白	1	0
末梢動脈閉塞性疾患	2	0
末梢動脈閉塞	1	0
末梢血管障害	2	0

付表 2.7.4-4　MD-711 の市販後における重篤な副作用（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	自発報告・文献	非介入市販後試験 非自発的情報源
末梢静脈疾患	2	0
静脈炎	1	0
末梢循環不良	3	0
静脈穿刺不良	1	0
レイノー現象	1	0
再潅流障害	1	0
ショック	5	0
出血性ショック	1	0
血栓症	46	0
静脈瘤	1	0
血管閉塞	4	0
血管痛	1	0
血管破裂	2	0
静脈障害	1	0
静脈閉塞性疾患	1	0
静脈出血	1	0
静脈閉塞	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.0

付表 2.7.4-5 MD711201 試験における有害事象の発現時期別の集計結果

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	全期間 (20 例)		～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	20	(100.0)	16	(80.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(11.1)	0	(0.0)
咳嗽	10	(50.0)	10	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	5	(25.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.6)	3	(16.7)	0	(0.0)
上咽頭炎	3	(15.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	3	(15.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
細菌性肺炎	3	(15.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
倦怠感	3	(15.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
背部痛	2	(10.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
血圧低下	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
呼吸困難	2	(10.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
鼻出血	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
浮腫	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	2	(10.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	2	(10.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
不眠症	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.6)	0	(0.0)
右室不全	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)
体重減少	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	0	(0.0)
心房細動	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
白内障	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
胸痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚不全	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球数増加	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
紅斑	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
転倒	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫反応	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位疼痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高眼圧症	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
慢性中耳炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
口内炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

付表 2.7.4-5 MD711201 試験における有害事象の発現時期別の集計結果

（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	全期間 (20 例)		～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
歯痛	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
仙骨痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便通不規則	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿潜血	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種後発熱	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
外耳炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
貧血	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
食欲減退	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルツハイマー型認知症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
低血圧	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
腹部不快感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
歯牙破折	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

a：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-2 および 14.3.1.6.1(1)より作成

付表 2.7.4-6 MD711201 試験における副作用の発現時期別の集計結果

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	全期間 (20 例)		～8 週 (20 例)[a]		8～16 週 (19 例)[a]		16～24 週 (18 例)[a]		24～52 週 (18 例)[a]		52 週～ (8 例)[a]	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	14	(70.0)	13	(65.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	10	(50.0)	10	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧低下	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚不全	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
異常感	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉刺激感	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異物感	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

a：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-3 および 14.3.1.6.1(2)より作成

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																							
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a]																			
					～12 週 (119 例)[c]		12～24 週 (105 例)[c]		24～36 週 (95 例)[c]		36～48 週 (88 例)[c]		48～60 週 (80 例)[c]		60～72 週 (72 例)[c]		72～84 週 (68 例)[c]		84～96 週 (52 例)[c]		96 週～ (44 例)[c]		不明[b] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	161	(98.8)	152	(93.3)	4	(3.4)	3	(2.9)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
咳嗽	85	(52.1)	71	(43.6)	10	(8.4)	2	(1.9)	1	(1.1)	0		0		0		1	(1.5)	0		0		0	
呼吸困難	67	(41.1)	41	(25.2)	9	(7.6)	6	(5.7)	1	(1.1)	3	(3.4)	2	(2.5)	1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		3	(2.5)
頭痛	52	(31.9)	45	(27.6)	4	(3.4)	3	(2.9)	0		0		0		0		0		0		0		0	
浮動性めまい	42	(25.8)	30	(18.4)	4	(3.4)	2	(1.9)	3	(3.2)	0		1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		0	
悪心	39	(23.9)	25	(15.3)	6	(5.0)	3	(2.9)	1	(1.1)	0		0		2	(2.8)	0		0		1	(2.3)	1	(0.8)
疲労	39	(23.9)	23	(14.1)	8	(6.7)	4	(3.8)	1	(1.1)	0		1	(1.3)	0		1	(1.5)	1	(1.9)	0		0	
下痢	39	(23.9)	22	(13.5)	6	(5.0)	0		1	(1.1)	2	(2.3)	2	(2.5)	3	(4.2)	1	(1.5)	0		0		2	(1.7)
上気道感染	28	(17.2)	11	(6.7)	2	(1.7)	5	(4.8)	4	(4.2)	1	(1.1)	1	(1.3)	1	(1.4)	0		2	(3.8)	0		1	(0.8)
口腔咽頭痛	26	(16.0)	18	(11.0)	3	(2.5)	2	(1.9)	0		0		1	(1.3)	1	(1.4)	0		1	(1.9)	0		0	
胸痛	26	(16.0)	14	(8.6)	3	(2.5)	3	(2.9)	3	(3.2)	0		0		0		1	(1.5)	0		0		2	(1.7)
咽喉刺激感	22	(13.5)	20	(12.3)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
背部痛	22	(13.5)	6	(3.7)	5	(4.2)	4	(3.8)	1	(1.1)	0		1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.9)	0		2	(1.7)
末梢性浮腫	21	(12.9)	13	(8.0)	5	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.4)	0		1	(1.9)	0		1	(0.8)
関節痛	21	(12.9)	9	(5.5)	1	(0.8)	1	(1.0)	0		0		4	(5.0)	2	(2.8)	1	(1.5)	2	(3.8)	1	(2.3)	0	
急性呼吸不全	20	(12.3)	5	(3.1)	3	(2.5)	3	(2.9)	2	(2.1)	0		3	(3.8)	1	(1.4)	2	(2.9)	1	(1.9)	0		0	
副鼻腔炎	20	(12.3)	5	(3.1)	8	(6.7)	0		4	(4.2)	1	(1.1)	0		1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		0	
低酸素症	18	(11.0)	6	(3.7)	6	(5.0)	1	(1.0)	4	(4.2)	0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
上咽頭炎	17	(10.4)	4	(2.5)	4	(3.4)	2	(1.9)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.5)	1	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.9)	0		0	
肺炎	16	(9.8)	2	(1.2)	3	(2.5)	3	(2.9)	1	(1.1)	2	(2.3)	0		3	(4.2)	1	(1.5)	1	(1.9)	0		0	
転倒	16	(9.8)	8	(4.9)	2	(1.7)	2	(1.9)	0		0		0		0		3	(4.4)	0		0		1	(0.8)
湿性咳嗽	15	(9.2)	7	(4.3)	5	(4.2)	0		0		1	(1.1)	0		0		1	(1.5)	0		0		1	(0.8)
血液量増加症	15	(9.2)	8	(4.9)	2	(1.7)	0		0		0		1	(1.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	2	(3.8)	0		0	
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	14	(8.6)	9	(5.5)	2	(1.7)	0		2	(2.1)	0		1	(1.3)	0		0		0		0		0	
尿路感染	14	(8.6)	5	(3.1)	2	(1.7)	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.5)	0		0		1	(1.9)	0		1	(0.8)
四肢痛	14	(8.6)	7	(4.3)	2	(1.7)	1	(1.0)	2	(2.1)	1	(1.1)	0		1	(1.4)	0		0		0		0	

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (119 例)[c]		12～24 週 (105 例)[c]		24～36 週 (95 例)[c]		36～48 週 (88 例)[c]		48～60 週 (80 例)[c]		60～72 週 (72 例)[c]		72～84 週 (68 例)[c]		84～96 週 (52 例)[c]		96 週～ (44 例)[c]		不明[b] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
筋痙縮	14	8.6	6	3.7	3	2.5	0		2	2.1	2	2.3	0		0		0		0		0		1	0.8
鼻閉	14	8.6	6	3.7	4	3.4	0		2	2.1	1	1.1	0		0		0		1	1.9	0		0	
間質性肺疾患	13	8.0	5	3.1	1	0.8	1	1.0	2	2.1	1	1.1	0		1	1.4	1	1.5	0		1	2.3	0	
労作性呼吸困難	13	8.0	5	3.1	4	3.4	1	1.0	0		0		0		0		3	4.4	0		0		0	
食欲減退	12	7.4	7	4.3	2	1.7	2	1.9	0		0		1	1.3	0		0		0		0		0	
失神	12	7.4	7	4.3	0		0		0		1	1.1	3	3.8	0		1	1.5	0		0		0	
嘔吐	12	7.4	5	3.1	3	2.5	1	1.0	1	1.1	0		1	1.3	1	1.4	0		0		0		0	
鼻出血	12	7.4	9	5.5	1	0.8	0		2	2.1	0		0		0		0		0		0		0	
鼻漏	12	7.4	8	4.9	2	1.7	1	1.0	0		0		0		0		0		1	1.9	0		0	
急性腎障害	12	7.4	1	0.6	3	2.5	1	1.0	1	1.1	2	2.3	1	1.3	2	2.8	0		1	1.9	0		0	
低血圧	12	7.4	4	2.5	5	4.2	0		0		0		1	1.3	1	1.4	1	1.5	0		0		0	
喀血	12	7.4	7	4.3	2	1.7	2	1.9	0		0		1	1.3	0		0		0		0		0	
不安	10	6.1	5	3.1	1	0.8	0		1	1.1	1	1.1	1	1.3	1	1.4	0		0		0		0	
気管支炎	10	6.1	4	2.5	1	0.8	2	1.9	3	3.2	0		0		0		0		0		0		0	
胸部不快感	10	6.1	8	4.9	1	0.8	0		0		1	1.1	0		0		0		0		0		0	
無力症	10	6.1	4	2.5	3	2.5	2	1.9	0		0		1	1.3	0		0		0		0		0	
呼吸不全	9	5.5	2	1.2	2	1.7	1	1.0	0		2	2.3	2	2.5	0		0		0		0		0	
肺高血圧症	9	5.5	1	0.6	0		0		2	2.1	0		0		1	1.4	2	2.9	2	3.8	1	2.3	0	
右室不全	9	5.5	1	0.6	1	0.8	3	2.9	2	2.1	0		2	2.5	0		0		0		0		0	
低カリウム血症	8	4.9	3	1.8	0		2	1.9	0		0		2	2.5	0		0		1	1.9	0		0	
失神寸前の状態	8	4.9	4	2.5	1	0.8	0		1	1.1	0		0		0		0		1	1.9	0		1	0.8
潮紅	8	4.9	6	3.7	2	1.7	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
発熱	8	4.9	4	2.5	2	1.7	0		0		0		0		0		1	1.5	1	1.9	0		0	
腹部不快感	8	4.9	4	2.5	1	0.8	2	1.9	0		0		1	1.3	0		0		0		0		0	
悪寒	8	4.9	3	1.8	2	1.7	2	1.9	0		0		0		0		0		1	1.9	0		0	
喘鳴	8	4.9	3	1.8	1	0.8	1	1.0	0		0		0		1	1.4	1	1.5	0		1	2.3	0	
脱水	8	4.9	3	1.8	3	2.5	1	1.0	0		0		0		0		1	1.5	0		0		0	

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (119 例)[c]		12～24 週 (105 例)[c]		24～36 週 (95 例)[c]		36～48 週 (88 例)[c]		48～60 週 (80 例)[c]		60～72 週 (72 例)[c]		72～84 週 (68 例)[c]		84～96 週 (52 例)[c]		96 週～ (44 例)[c]		不明[b] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
便秘	7	4.3	4	2.5	0		0		1	1.1	1	1.1	0		0		0		1	1.9	0		0	
発疹	7	4.3	6	3.7	0		0		0		0		0		1	1.4	0		0		0		0	
血中クレアチニン増加	7	4.3	1	0.6	0		2	1.9	1	1.1	0		1	1.3	1	1.4	0		1	1.9	0		0	
うっ血性心不全	7	4.3	2	1.2	1	0.8	1	1.0	0		0		0		2	2.8	1	1.5	0		0		0	
胃食道逆流性疾患	7	4.3	2	1.2	0		0		1	1.1	1	1.1	0		0		0		1	1.9	1	2.3	1	0.8
血中尿素増加	7	4.3	2	1.2	0		2	1.9	1	1.1	0		0		1	1.4	0		0		1	2.3	0	
消化不良	7	4.3	5	3.1	2	1.7	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
貧血	7	4.3	0		2	1.7	1	1.0	1	1.1	0		1	1.3	0		0		2	3.8	0		0	
低ナトリウム血症	7	4.3	3	1.8	2	1.7	0		0		1	1.1	1	1.3	0		0		0		0		0	
頻脈	7	4.3	2	1.2	4	3.4	1	1.0	0		0		0		0		0		0		0		0	
霧視	7	4.3	4	2.5	2	1.7	0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
体重減少	6	3.7	4	2.5	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
高血圧	6	3.7	2	1.2	1	0.8	1	1.0	0		0		0		1	1.4	0		0		1	2.3	0	
顎痛	6	3.7	4	2.5	1	0.8	1	1.0	0		0		0		0		0		0		0		0	
副鼻腔うっ血	6	3.7	4	2.5	2	1.7	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
白血球数増加	6	3.7	2	1.2	2	1.7	1	1.0	0		0		1	1.3	0		0		0		0		0	
慢性閉塞性肺疾患	6	3.7	2	1.2	1	0.8	1	1.0	0		1	1.1	0		0		0		0		0		1	0.8
うつ病	6	3.7	4	2.5	0		1	1.0	1	1.1	0		0		0		0		0		0		0	
不眠症	6	3.7	3	1.8	1	0.8	0		0		1	1.1	1	1.3	0		0		0		0		0	
疼痛	6	3.7	2	1.2	2	1.7	0		0		0		1	1.3	0		0		1	1.9	0		0	
そう痒症	6	3.7	3	1.8	2	1.7	0		0		1	1.1	0		0		0		0		0		0	
振戦	6	3.7	6	3.7	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
分泌物分泌	6	3.7	5	3.1	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
記憶障害	6	3.7	2	1.2	0		2	1.9	0		0		0		0		0		0		0		2	1.7
腹痛	5	3.1	2	1.2	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		1	2.3	1	0.8
インフルエンザ	5	3.1	1	0.6	1	0.8	2	1.9	0		1	1.1	0		0		0		0		0		0	
酸素飽和度低下	5	3.1	4	2.5	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (119 例)[c]		12～24 週 (105 例)[c]		24～36 週 (95 例)[c]		36～48 週 (88 例)[c]		48～60 週 (80 例)[c]		60～72 週 (72 例)[c]		72～84 週 (68 例)[c]		84～96 週 (52 例)[c]		96 週～ (44 例)[c]		不明[b] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
敗血症	5	(3.1)	0		2	(1.7)	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0	
高カリウム血症	5	(3.1)	1	(0.6)	3	(2.5)	0		0		0		0		0		1	(1.5)	0		0		0	
浮腫	5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
高血糖	5	(3.1)	3	(1.8)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.4)	0		0		0		0	
頚部痛	5	(3.1)	1	(0.6)	0		1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	0		0		0		1	(1.9)	0		0	
体液貯留	5	(3.1)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
ウイルス性胃腸炎	5	(3.1)	0		0		0		0		3	(3.4)	0		1	(1.4)	0		1	(1.9)	0		0	
白血球増加症	5	(3.1)	3	(1.8)	0		0		0		0		2	(2.5)	0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	5	(3.1)	1	(0.6)	2	(1.7)	0		1	(1.1)	0		0		0		1	(1.5)	0		0		0	
脱毛症	5	(3.1)	3	(1.8)	0		0		1	(1.1)	0		1	(1.3)	0		0		0		0		0	
鼓腸	5	(3.1)	0		2	(1.7)	0		1	(1.1)	0		1	(1.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
四肢損傷	5	(3.1)	3	(1.8)	1	(0.8)	0		0		0		0		1	(1.4)	0		0		0		0	
口内乾燥	4	(2.5)	3	(1.8)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.5)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
末梢腫脹	4	(2.5)	2	(1.2)	0		1	(1.0)	0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0	
挫傷	4	(2.5)	2	(1.2)	1	(0.8)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
坐骨神経痛	4	(2.5)	0		2	(1.7)	0		0		0		1	(1.3)	1	(1.4)	0		0		0		0	
徐脈	4	(2.5)	1	(0.6)	1	(0.8)	1	(1.0)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0	
蜂巣炎	4	(2.5)	3	(1.8)	0		0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0	
筋肉痛	4	(2.5)	1	(0.6)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
肺うっ血	4	(2.5)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
筋力低下	4	(2.5)	2	(1.2)	0		0		1	(1.1)	0		0		1	(1.4)	0		0		0		0	
味覚不全	4	(2.5)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
痛風	4	(2.5)	0		0		2	(1.9)	0		0		0		2	(2.8)	0		0		0		0	
鉄欠乏性貧血	4	(2.5)	2	(1.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	全期間		RIN-PH-201 試験		RIN-PH-202 試験 [a]																	
					～12 週		12～24 週		24～36 週		36～48 週		48～60 週		60～72 週		72～84 週		84～96 週		96 週～		不明 [b]	
	(163 例)		(163 例)		(119 例)[c]		(105 例)[c]		(95 例)[c]		(88 例)[c]		(80 例)[c]		(72 例)[c]		(68 例)[c]		(52 例)[c]		(44 例)[c]		(119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	4	2.5	3	1.8	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
歯膿瘍	4	2.5	3	1.8	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
特発性肺線維症	3	1.8	1	0.6	0		0		1	1.1	0		1	1.3	0		0		0		0		0	
上気道咳症候群	3	1.8	2	1.2	0		0		1	1.1	0		0		0		0		0		0		0	
慢性呼吸不全	3	1.8	2	1.2	0		0		0		0		1	1.3	0		0		0		0		0	
動悸	3	1.8	1	0.6	0		0		0		1	1.1	0		0		0		1	1.9	0		0	
心停止	2	1.2	1	0.6	0		0		0		1	1.1	0		0		0		0		0		0	
筋骨格系胸痛	2	1.2	0		1	0.8	0		1	1.1	0		0		0		0		0		0		0	
上腹部痛	2	1.2	0		0		0		1	1.1	0		1	1.3	0		0		0		0		0	
心房細動	2	1.2	0		0		0		0		1	1.1	0		1	1.4	0		0		0		0	
心拍数増加	2	1.2	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
鼻炎	2	1.2	0		1	0.8	1	1.0	0		0		0		0		0		0		0		0	
帯状疱疹	1	0.6	0		1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
血小板数減少	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
腹部膨満	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
肺水腫	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
靭帯捻挫	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
くしゃみ	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
筋肉疲労	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
片頭痛	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
肺線維症	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (121 例)[c]		12～24 週 (88 例)[c]		24～36 週 (74 例)[c]		36～48 週 (67 例)[c]		48～60 週 (58 例)[c]		60～72 週 (51 例)[c]		72～84 週 (47 例)[c]		84～96 週 (40 例)[c]		96 週～ (37 例)[c]		不明[b] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	161	(98.8)	149	(91.4)	6	(5.0)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0		5	(4.1)
咳嗽	86	(52.8)	54	(33.1)	27	(22.3)	0		2	(2.7)	2	(3.0)	0		0		0		0		0		1	(0.8)
呼吸困難	69	(42.3)	51	(31.3)	12	(9.9)	2	(2.3)	2	(2.7)	0		0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.8)
頭痛	55	(33.7)	32	(19.6)	17	(14.0)	1	(1.1)	1	(1.4)	3	(4.5)	0		0		0		0		0		1	(0.8)
浮動性めまい	39	(23.9)	23	(14.1)	8	(6.6)	4	(4.5)	0		1	(1.5)	3	(5.2)	0		0		0		0		0	
悪心	38	(23.3)	26	(16.0)	7	(5.8)	0		0		3	(4.5)	0		0		0		1	(2.5)	0		1	(0.8)
疲労	36	(22.1)	23	(14.1)	3	(2.5)	3	(3.4)	3	(4.1)	2	(3.0)	1	(1.7)	0		0		0		0		1	(0.8)
下痢	33	(20.2)	19	(11.7)	5	(4.1)	0		3	(4.1)	1	(1.5)	2	(3.4)	0		0		1	(2.5)	0		2	(1.7)
上気道感染	23	(14.1)	11	(6.7)	3	(2.5)	1	(1.1)	3	(4.1)	1	(1.5)	0		1	(2.0)	2	(4.3)	0		0		1	(0.8)
口腔咽頭痛	15	(9.2)	4	(2.5)	9	(7.4)	0		0		1	(1.5)	1	(1.7)	0		0		0		0		0	
胸痛	14	(8.6)	5	(3.1)	5	(4.1)	1	(1.1)	0		1	(1.5)	0		1	(2.0)	0		1	(2.5)	0		0	
咽喉刺激感	18	(11.0)	6	(3.7)	11	(9.1)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0		0	
背部痛	15	(9.2)	6	(3.7)	4	(3.3)	2	(2.3)	1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		1	(2.1)	0		0		0	
末梢性浮腫	19	(11.7)	10	(6.1)	2	(1.7)	2	(2.3)	3	(4.1)	1	(1.5)	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
関節痛	13	(8.0)	7	(4.3)	3	(2.5)	0		1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		0		0		0		1	(0.8)
急性呼吸不全	15	(9.2)	5	(3.1)	1	(0.8)	3	(3.4)	2	(2.7)	0		0		1	(2.0)	1	(2.1)	2	(5.0)	0		0	
副鼻腔炎	5	(3.1)	3	(1.8)	0		1	(1.1)	0		1	(1.5)	0		0		0		0		0		0	
低酸素症	19	(11.7)	7	(4.3)	6	(5.0)	1	(1.1)	0		0		1	(1.7)	1	(2.0)	2	(4.3)	0		1	(2.7)	0	
上咽頭炎	12	(7.4)	7	(4.3)	2	(1.7)	0		0		2	(3.0)	0		0		0		0		0		1	(0.8)
肺炎	25	(15.3)	11	(6.7)	5	(4.1)	3	(3.4)	1	(1.4)	2	(3.0)	0		3	(5.9)	0		0		0		0	
転倒	6	(3.7)	3	(1.8)	1	(0.8)	0		1	(1.4)	0		1	(1.7)	0		0		0		0		0	
湿性咳嗽	20	(12.3)	5	(3.1)	9	(7.4)	3	(3.4)	0		0		0		0		1	(2.1)	0		1	(2.7)	1	(0.8)
血液量増加症	14	(8.6)	7	(4.3)	4	(3.3)	1	(1.1)	0		1	(1.5)	0		0		0		0		1	(2.7)	0	
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	30	(18.4)	25	(15.3)	0		0		0		1	(1.5)	2	(3.4)	0		0		0		2	(5.4)	0	
尿路感染	18	(11.0)	4	(2.5)	3	(2.5)	2	(2.3)	3	(4.1)	3	(4.5)	0		0		1	(2.1)	1	(2.5)	1	(2.7)	0	
四肢痛	12	(7.4)	5	(3.1)	2	(1.7)	1	(1.1)	2	(2.7)	0		0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.8)

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (121 例)[c]		12～24 週 (88 例)[c]		24～36 週 (74 例)[c]		36～48 週 (67 例)[c]		48～60 週 (58 例)[c]		60～72 週 (51 例)[c]		72～84 週 (47 例)[c]		84～96 週 (40 例)[c]		96 週～ (37 例)[c]		不明[b] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
筋痙縮	10	6.1	7	4.3	0		0		0		0		1	1.7	1	2.0	0		1	2.5	0		0	
鼻閉	7	4.3	3	1.8	3	2.5	1	1.1	0		0		0		0		0		0		0		0	
間質性肺疾患	11	6.7	2	1.2	3	2.5	1	1.1	0		1	1.5	1	1.7	3	5.9	0		0		0		0	
労作性呼吸困難	7	4.3	3	1.8	1	0.8	0		0		0		1	1.7	0		0		1	2.5	1	2.7	0	
食欲減退	13	8.0	8	4.9	3	2.5	0		0		0		0		0		0		0		0		2	1.7
失神	12	7.4	2	1.2	5	4.1	1	1.1	0		2	3.0	0		1	2.0	1	2.1	0		0		0	
嘔吐	11	6.7	6	3.7	3	2.5	1	1.1	0		1	1.5	0		0		0		0		0		0	
鼻出血	10	6.1	7	4.3	1	0.8	0		0		0		1	1.7	0		0		0		1	2.7	0	
鼻漏	8	4.9	4	2.5	3	2.5	1	1.1	0		0		0		0		0		0		0		0	
急性腎障害	6	3.7	3	1.8	0		1	1.1	0		0		0		0		1	2.1	0		0		1	0.8
低血圧	5	3.1	2	1.2	0		1	1.1	0		0		0		1	2.0	1	2.1	0		0		0	
喀血	2	1.2	0		1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
不安	12	7.4	6	3.7	2	1.7	2	2.3	0		0		0		0		0		0		1	2.7	1	0.8
気管支炎	10	6.1	3	1.8	3	2.5	3	3.4	1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
胸部不快感	9	5.5	4	2.5	3	2.5	1	1.1	0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
無力症	7	4.3	4	2.5	2	1.7	0		0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
呼吸不全	12	7.4	6	3.7	1	0.8	2	2.3	0		1	1.5	0		1	2.0	1	2.1	0		0		0	
肺高血圧症	9	5.5	3	1.8	2	1.7	1	1.1	0		1	1.5	0		1	2.0	0		0		1	2.7	0	
右室不全	9	5.5	4	2.5	2	1.7	1	1.1	0		1	1.5	0		1	2.0	0		0		0		0	
低カリウム血症	12	7.4	9	5.5	1	0.8	0		0		0		1	1.7	0		0		0		1	2.7	0	
失神寸前の状態	8	4.9	6	3.7	1	0.8	0		1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
潮紅	7	4.3	3	1.8	2	1.7	0		1	1.4	1	1.5	0		0		0		0		0		0	
発熱	5	3.1	2	1.2	1	0.8	1	1.1	1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
腹部不快感	4	2.5	1	0.6	2	1.7	0		1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
悪寒	3	1.8	3	1.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
喘鳴	3	1.8	2	1.2	0		0		1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
脱水	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (121 例)[c]		12～24 週 (88 例)[c]		24～36 週 (74 例)[c]		36～48 週 (67 例)[c]		48～60 週 (58 例)[c]		60～72 週 (51 例)[c]		72～84 週 (47 例)[c]		84～96 週 (40 例)[c]		96 週～ (37 例)[c]		不明[b] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
便秘	13	8.0	6	3.7	2	1.7	0		1	1.4	0		0		2	3.9	1	2.1	0		0		1	0.8
発疹	9	5.5	4	2.5	1	0.8	0		0		1	1.5	0		1	2.0	0		0		0		2	1.7
血中クレアチニン増加	6	3.7	3	1.8	0		0		1	1.4	1	1.5	1	1.7	0		0		0		0		0	
うっ血性心不全	5	3.1	2	1.2	1	0.8	0		1	1.4	0		0		1	2.0	0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	5	3.1	3	1.8	0		1	1.1	0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
血中尿素増加	4	2.5	1	0.6	1	0.8	0		1	1.4	0		1	1.7	0		0		0		0		0	
消化不良	4	2.5	3	1.8	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
貧血	3	1.8	1	0.6	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
低ナトリウム血症	3	1.8	0		1	0.8	1	1.1	0		1	1.5	0		0		0		0		0		0	
頻脈	3	1.8	1	0.6	0		1	1.1	0		1	1.5	0		0		0		0		0		0	
霧視	3	1.8	1	0.6	2	1.7	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
体重減少	8	4.9	3	1.8	1	0.8	0		0		0		2	3.4	1	2.0	0		0		0		1	0.8
高血圧	6	3.7	3	1.8	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		1	2.7	1	0.8
顎痛	6	3.7	3	1.8	2	1.7	0		0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
副鼻腔うっ血	5	3.1	0		1	0.8	1	1.1	1	1.4	0		0		1	2.0	1	2.1	0		0		0	
白血球数増加	5	3.1	2	1.2	1	0.8	1	1.1	0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
慢性閉塞性肺疾患	4	2.5	2	1.2	1	0.8	0		0		0		0		0		1	2.1	0		0		0	
うつ病	4	2.5	0		1	0.8	0		1	1.4	0		1	1.7	0		0		0		0		1	0.8
不眠症	4	2.5	1	0.6	0		2	2.3	0		0		0		1	2.0	0		0		0		0	
疼痛	4	2.5	3	1.8	0		0		0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
そう痒症	2	1.2	2	1.2	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
振戦	1	0.6	0		0		0		1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
分泌物分泌	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
記憶障害	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
腹痛	9	5.5	4	2.5	3	2.5	1	1.1	0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
インフルエンザ	8	4.9	4	2.5	2	1.7	0		0		1	1.5	0		0		0		1	2.5	0		0	
酸素飽和度低下	7	4.3	4	2.5	2	1.7	0		0		0		0		0		0		1	2.5	0		0	

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	全期間		RIN-PH-201 試験		RIN-PH-202 試験 [a]																	
					～12 週		12～24 週		24～36 週		36～48 週		48～60 週		60～72 週		72～84 週		84～96 週		96 週～		不明 [b]	
	(163 例)		(163 例)		(121 例)[c]		(88 例)[c]		(74 例)[c]		(67 例)[c]		(58 例)[c]		(51 例)[c]		(47 例)[c]		(40 例)[c]		(37 例)[c]		(121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
敗血症	7	4.3	3	1.8	0		1	1.1	0		0		0		2	3.9	1	2.1	0		0		0	
高カリウム血症	4	2.5	1	0.6	1	0.8	1	1.1	0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
浮腫	4	2.5	1	0.6	1	0.8	0		1	1.4	1	1.5	0		0		0		0		0		0	
高血糖	3	1.8	2	1.2	0		0		0		1	1.5	0		0		0		0		0		0	
頚部痛	3	1.8	0		2	1.7	0		1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
体液貯留	2	1.2	1	0.6	0		0		0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	2	1.2	0		1	0.8	1	1.1	0		0		0		0		0		0		0		0	
白血球増加症	2	1.2	1	0.6	0		1	1.1	0		0		0		0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	2	1.2	0		0		1	1.1	0		0		0		1	2.0	0		0		0		0	
脱毛症	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
鼓腸	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
四肢損傷	1	0.6	0		1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
口内乾燥	7	4.3	5	3.1	1	0.8	1	1.1	0		0		0		0		0		0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	3.7	3	1.8	1	0.8	0		0		0		1	1.7	1	2.0	0		0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	3.7	3	1.8	1	0.8	0		0		0		1	1.7	1	2.0	0		0		0		0	
末梢腫脹	6	3.7	4	2.5	1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8
挫傷	6	3.7	2	1.2	1	0.8	2	2.3	0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
坐骨神経痛	5	3.1	2	1.2	2	1.7	0		0		0		0		0		0		1	2.5	0		0	
徐脈	4	2.5	1	0.6	0		1	1.1	1	1.4	0		1	1.7	0		0		0		0		0	
蜂巣炎	4	2.5	1	0.6	1	0.8	0		0		0		0		0		1	2.1	1	2.5	0		0	
筋肉痛	3	1.8	1	0.6	1	0.8	0		1	1.4	0		0		0		0		0		0		0	
肺うっ血	3	1.8	3	1.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
筋力低下	2	1.2	0		1	0.8	0		0		0		1	1.7	0		0		0		0		0	
味覚不全	1	0.6	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
痛風	1	0.6	0		1	0.8	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
鉄欠乏性貧血	1	0.6	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	0.8

付表 2.7.4-7 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (121 例)[c]		12～24 週 (88 例)[c]		24～36 週 (74 例)[c]		36～48 週 (67 例)[c]		48～60 週 (58 例)[c]		60～72 週 (51 例)[c]		72～84 週 (47 例)[c]		84～96 週 (40 例)[c]		96 週～ (37 例)[c]		不明[b] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
歯膿瘍	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
特発性肺線維症	8	(4.9)	4	(2.5)	2	(1.7)	0		1	(1.4)	0		1	(1.7)	0		0		0		0		0	
上気道咳症候群	5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
慢性呼吸不全	4	(2.5)	0		2	(1.7)	0		1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		0		0		0		0	
動悸	4	(2.5)	2	(1.2)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
心停止	8	(4.9)	2	(1.2)	0		2	(2.3)	1	(1.4)	2	(3.0)	0		0		1	(2.1)	0		0		0	
筋骨格系胸痛	8	(4.9)	5	(3.1)	0		2	(2.3)	0		0		0		1	(2.0)	0		0		0		0	
上腹部痛	7	(4.3)	3	(1.8)	2	(1.7)	0		1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		0		0		0		0	
心房細動	5	(3.1)	1	(0.6)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		2	(4.3)	0		0		1	(0.8)
心拍数増加	4	(2.5)	1	(0.6)	2	(1.7)	0		1	(1.4)	0		0		0		0		0		0		0	
鼻炎	4	(2.5)	1	(0.6)	0		1	(1.1)	0		1	(1.5)	0		0		0		1	(2.5)	0		0	
帯状疱疹	6	(3.7)	1	(0.6)	1	(0.8)	0		2	(2.7)	1	(1.5)	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
血小板数減少	6	(3.7)	2	(1.2)	1	(0.8)	1	(1.1)	1	(1.4)	0		0		0		0		0		1	(2.7)	0	
腹部膨満	5	(3.1)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
肺水腫	5	(3.1)	1	(0.6)	3	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		1	(2.7)	0	
靭帯捻挫	4	(2.5)	0		0		1	(1.1)	0		0		1	(1.7)	0		0		1	(2.5)	1	(2.7)	0	
くしゃみ	4	(2.5)	3	(1.8)	0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0		0	
筋肉疲労	4	(2.5)	1	(0.6)	1	(0.8)	0		1	(1.4)	0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
急性副鼻腔炎	4	(2.5)	2	(1.2)	1	(0.8)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0		0	
片頭痛	4	(2.5)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
肺線維症	4	(2.5)	0		1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		2	(5.0)	1	(2.7)	0	

同一被験者内で有害事象が複数件発現している場合、2 試験を通して初発の事象を対象とする。

a：発現時期の区分は RIN-PH-202 試験における投与開始日からの日数から算出

b：発現日が部分日付または不明な事象

c：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE301(1)を改変

付表 2.7.4-8 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用の発現時期別の集計結果

（安全性解析対象集団）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	全期間		RIN-PH-201 試験		RIN-PH-202 試験 [a]																	
					～12 週		12～24 週		24～36 週		36～48 週		48～60 週		60～72 週		72～84 週		84～96 週		96 週～		不明 [b]	
	(163 例)		(163 例)		(119 例)[c]		(105 例)[c]		(95 例)[c]		(88 例)[c]		(80 例)[c]		(72 例)[c]		(68 例)[c]		(52 例)[c]		(44 例)[c]		(119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	133	(81.6)	125	(76.7)	4	(3.4)	2	(1.9)	2	(2.1)	0		0		0		0		0		0		0	
咳嗽	78	(47.9)	67	(41.1)	7	(5.9)	1	(1.0)	1	(1.1)	0		0		0		0		1	(1.9)	1	(2.3)	0	
頭痛	42	(25.8)	37	(22.7)	3	(2.5)	2	(1.9)	0		0		0		0		0		0		0		0	
呼吸困難	37	(22.7)	27	(16.6)	5	(4.2)	4	(3.8)	0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0	
浮動性めまい	28	(17.2)	22	(13.5)	3	(2.5)	0		2	(2.1)	0		0		0		1	(1.5)	0		0		0	
下痢	25	(15.3)	17	(10.4)	5	(4.2)	0		0		1	(1.1)	1	(1.3)	0		1	(1.5)	0		0		0	
咽喉刺激感	21	(12.9)	20	(12.3)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
悪心	20	(12.3)	16	(9.8)	1	(0.8)	2	(1.9)	0		0		0		1	(1.4)	0		0		0		0	
疲労	18	(11.0)	12	(7.4)	3	(2.5)	2	(1.9)	0		0		0		0		0		1	(1.9)	0		0	
口腔咽頭痛	17	(10.4)	13	(8.0)	3	(2.5)	0		0		0		0		0		0		1	(1.9)	0		0	
低酸素症	9	(5.5)	5	(3.1)	3	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
食欲減退	9	(5.5)	5	(3.1)	2	(1.7)	1	(1.0)	0		0		1	(1.3)	0		0		0		0		0	
潮紅	8	(4.9)	6	(3.7)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
胸痛	8	(4.9)	4	(2.5)	3	(2.5)	0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0	
鼻出血	7	(4.3)	5	(3.1)	0		0		2	(2.1)	0		0		0		0		0		0		0	
湿性咳嗽	6	(3.7)	5	(3.1)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
胸部不快感	6	(3.7)	4	(2.5)	1	(0.8)	0		0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0	
喀血	6	(3.7)	5	(3.1)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
末梢性浮腫	5	(3.1)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
無力症	5	(3.1)	3	(1.8)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
嘔吐	4	(2.5)	2	(1.2)	1	(0.8)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
酸素飽和度低下	4	(2.5)	3	(1.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
四肢痛	4	(2.5)	3	(1.8)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
顎痛	4	(2.5)	2	(1.2)	1	(0.8)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
労作性呼吸困難	4	(2.5)	2	(1.2)	1	(0.8)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
筋痙縮	4	(2.5)	2	(1.2)	0		0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
急性呼吸不全	4	(2.5)	3	(1.8)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	

付表 2.7.4-8 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：MD-711 群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (119 例)[c]		12～24 週 (105 例)[c]		24～36 週 (95 例)[c]		36～48 週 (88 例)[c]		48～60 週 (80 例)[c]		60～72 週 (72 例)[c]		72～84 週 (68 例)[c]		84～96 週 (52 例)[c]		96 週～ (44 例)[c]		不明[b] (119 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
悪寒	4	(2.5)	2	(1.2)	1	(0.8)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
消化不良	4	(2.5)	3	(1.8)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
低血圧	4	(2.5)	1	(0.6)	2	(1.7)	0		0		0		1	(1.3)	0		0		0		0		0	
失神寸前の状態	4	(2.5)	3	(1.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
上気道感染	4	(2.5)	3	(1.8)	0		0		1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0	
分泌物分泌	4	(2.5)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
口内乾燥	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	3	(1.8)	1	(0.6)	0		0		1	(1.1)	0		0		0		0		1	(1.9)	0		0	
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
呼吸不全	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
血液量増加症	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	

付表 2.7.4-8 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	全期間 (163 例)		RIN-PH-201 試験 (163 例)		RIN-PH-202 試験[a] ～12 週 (121 例)[c]		12～24 週 (88 例)[c]		24～36 週 (74 例)[c]		36～48 週 (67 例)[c]		48～60 週 (58 例)[c]		60～72 週 (51 例)[c]		72～84 週 (47 例)[c]		84～96 週 (40 例)[c]		96 週～ (37 例)[c]		不明[b] (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	133	(81.6)	103	(63.2)	22	(18.2)	3	(3.4)	1	(1.4)	0		0		0		0		1	(2.5)	0		3	(2.5)
咳嗽	75	(46.0)	45	(27.6)	28	(23.1)	0		1	(1.4)	0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
頭痛	45	(27.6)	29	(17.8)	13	(10.7)	1	(1.1)	0		2	(3.0)	0		0		0		0		0		0	
呼吸困難	41	(25.2)	26	(16.0)	12	(9.9)	2	(2.3)	0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
浮動性めまい	23	(14.1)	14	(8.6)	7	(5.8)	0		0		1	(1.5)	1	(1.7)	0		0		0		0		0	
下痢	21	(12.9)	12	(7.4)	3	(2.5)	0		2	(2.7)	1	(1.5)	2	(3.4)	0		0		0		0		1	(0.8)
咽喉刺激感	15	(9.2)	5	(3.1)	10	(8.3)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
悪心	26	(16.0)	19	(11.7)	4	(3.3)	0		0		2	(3.0)	0		0		0		0		0		1	(0.8)
疲労	10	(6.1)	5	(3.1)	3	(2.5)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
口腔咽頭痛	10	(6.1)	3	(1.8)	7	(5.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
低酸素症	9	(5.5)	6	(3.7)	3	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
食欲減退	5	(3.1)	3	(1.8)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
潮紅	6	(3.7)	2	(1.2)	2	(1.7)	0		1	(1.4)	1	(1.5)	0		0		0		0		0		0	
胸痛	5	(3.1)	1	(0.6)	4	(3.3)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
鼻出血	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
湿性咳嗽	13	(8.0)	3	(1.8)	8	(6.6)	1	(1.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
胸部不快感	7	(4.3)	4	(2.5)	3	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
喀血	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
末梢性浮腫	5	(3.1)	5	(3.1)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
無力症	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
嘔吐	7	(4.3)	3	(1.8)	1	(0.8)	1	(1.1)	0		1	(1.5)	0		1	(2.0)	0		0		0		0	
酸素飽和度低下	5	(3.1)	3	(1.8)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
四肢痛	4	(2.5)	1	(0.6)	1	(0.8)	1	(1.1)	1	(1.4)	0		0		0		0		0		0		0	
顎痛	4	(2.5)	2	(1.2)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
労作性呼吸困難	3	(1.8)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0		0		1	(2.5)	0		0	
筋痙縮	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
急性呼吸不全	2	(1.2)	0		1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		1	(2.5)	0		0	

付表 2.7.4-8 RIN-PH-201 試験および RIN-PH-202 試験における RIN-PH-201 試験のいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用の発現時期別の集計結果（安全性解析対象集団）（続き）

PT(基本語)	RIN-PH-201 試験の投与群：プラセボ群																					
	全期間		RIN-PH-201 試験		RIN-PH-202 試験 [a]																	
					～12 週		12～24 週		24～36 週		36～48 週		48～60 週		60～72 週		72～84 週		84～96 週		96 週～		不明 [b]	
	(163 例)		(163 例)		(121 例)[c]		(88 例)[c]		(74 例)[c]		(67 例)[c]		(58 例)[c]		(51 例)[c]		(47 例)[c]		(40 例)[c]		(37 例)[c]		(121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
悪寒	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
消化不良	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
低血圧	2	(1.2)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		1	(2.0)	0		0		0		0	
失神寸前の状態	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
上気道感染	1	(0.6)	0		0		0		0		1	(1.5)	0		0		0		0		0		0	
分泌物分泌	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
口内乾燥	5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	4	(2.5)	3	(1.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	4	(2.5)	4	(2.5)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
呼吸不全	5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
血液量増加症	4	(2.5)	2	(1.2)	2	(1.7)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	

同一被験者内で副作用が複数件発現している場合、2 試験を通して初発の事象を対象とする。

a：発現時期の区分は RIN-PH-202 試験における投与開始日からの日数から算出

b：発現日が部分日付または不明な事象

c：治験薬の投与期間以下の対象例数

Source：資料番号 5.3.5.3.1 TAE301(2)を改変